

**Hidrasec® (racekadotryl)
w komplementarnym leczeniu
objawowym ostrej biegunki u dzieci**

Analiza efektywności kosztów



Warszawa
listopad 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	6
Streszczenie	7
1 Analiza problemu decyzyjnego	9
1.1 Wprowadzenie kliniczne	9
1.2 Analiza efektywności klinicznej	11
1.3 Cel analizy	14
1.4 Przegląd modeli ekonomicznych	14
2 Metody	16
2.1 Struktura modelu	16
2.2 Perspektywa analizy	17
2.3 Horyzont czasowy analizy	17
2.4 Analizowane efekty zdrowotne	17
2.5 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia	20
2.6 Dane kosztowe	20
2.6.1 Koszt produktu leczniczego Hidrasec	21
2.6.2 Koszt doustnych płynów nawadniających (DPN)	22
2.6.3 Koszty hospitalizacji	24
2.7 Zużycie zasobów	24
2.7.1 Leki	24
2.7.1.1 Hidrasec	24
2.7.1.2 Doustne leczenie nawadniające (DPN)	24
2.8 Dyskontowanie	25
2.9 Analiza wrażliwości	25
2.9.1 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	25
2.9.2 Wieloczynnikowa analiza wrażliwości	27
2.9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	27
2.10 Analiza progowa	29
3 Wyniki	30

3.1	Scenariusz podstawowy	30
3.1.1	Perspektywa wspólna	30
3.1.2	Perspektywa płatnika publicznego.....	30
3.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	31
3.2.1	Perspektywa wspólna	31
3.2.2	Perspektywa płatnika publicznego.....	33
3.3	Wieloczynnikowa analiza wrażliwości.....	35
3.3.1	Scenariusz maksymalny	35
3.3.1.1	Perspektywa wspólna	35
3.3.1.2	Perspektywa płatnika publicznego	35
3.3.2	Scenariusz minimalny	35
3.3.2.1	Perspektywa wspólna	35
3.3.2.2	Perspektywa płatnika publicznego	36
3.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości	36
3.4.1	Perspektywa wspólna	37
3.4.2	Perspektywa płatnika publicznego.....	38
4	Podsumowanie i dyskusja	41
5	Wnioski	42
	Aneks 1. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....	43
	Aneks 2. Selekcja badań dotyczących użyteczności	44
	Aneks 3. Przegląd użyteczności – prace włączone.....	45
	Aneks 4. Przegląd użyteczności – prace wykluczone	46
	Aneks 5. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym 47	
	Aneks 6. Strategia przeglądu dla badań ekonomicznych	48
	Aneks 7. Selekcja analiz ekonomicznych	50
	Aneks 8. Najistotniejsze wyniki analizy efektywności klinicznej	51
	Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analizy efektywności kosztów.	57
	Spis tabel.....	60
	Piśmiennictwo	62

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyce Produktu Leczniczego
DPN	doustne płyny nawadniające
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EPEC	enteropatogenne szczepy <i>Escherichia coli</i>
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
ESPID	European Society for Paediatric Infectious Diseases
FDA	Food and Drug Administration
GBP	Funt brytyjski
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HRV	ludzki rotawirus
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów.
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PZH	Państwowy Zakład Higieny
QALY	liczba lat życia skorygowana o jakość
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Względne ryzyko (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem pracy jest oszacowanie efektywności kosztów zastosowania racekadotrylu (Hidrasec®) w komplementarnym leczeniu objawowym ostrej biegunki u niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat. Efektywność kosztów szacowano na tle leczenia przy użyciu samych doustnych płynów nawadniających (DPN).

Metody

Wykonano adaptację dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu analizy ekonomicznej. Efektywność kosztów oceniono w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej uwzględniając perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta. Przyjęto horyzont analizy równy 6 dni, który odpowiada 5-dniowej terapii preparatem Hidrasec w połączeniu z doustnym płynem nawadniającym. Zużycie zasobów i efekty zdrowotne modelowano w oparciu o dane uzyskane ze strony NFZ, od ekspertów klinicznych, podmiotu odpowiedzialnego – wnioskodawcy oraz z dostępnych badań klinicznych. Wartości użyteczności stanów szacowano w oparciu o dostępne piśmiennictwo. Analizowano koszty leków: Hidrasec i doustnych płynów nawadniających, oraz koszty hospitalizacji w przypadku, gdy była ona konieczna. Koszty jednostkowe identyfikowano w oparciu o dane MZ i NFZ. Koszty i efekty zdrowotne nie podlegały dyskontowaniu ze względu na krótki horyzont czasowy analizy. Przeprowadzono jednoczynnikową, wieloczynnikową i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizę wykonano z użyciem oprogramowania Microsoft Excel 2010.

Wyniki

The content of this section is completely redacted with black bars.

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Wprowadzenie kliniczne

Biegunka to zmiana normalnego wypróżniania charakteryzująca się wzrostem zawartości wody, objętości lub częstotliwości wypróżnień. Najczęściej jest definiowana jako co najmniej trzy płynne lub półpłynne stolce w ciągu doby, choć u niemowląt czynnikiem ważniejszym niż liczba stolców jest zmiana ich konsystencji.^{1,2} Zgodnie z definicją World Health Organization (WHO) biegunką ostrą można również określić stan chorobowy, w którym zwiększa się objętość stolców, a masa stolca u niemowląt przekracza 10 g/kg m.c./dobę, a u starszych dzieci – 200 g/dobę, jednak w praktyce te kryteria są rzadko wykorzystywane. Ostra biegunka jest najczęściej objawem zakażeń układu pokarmowego wywoływanych przez szereg wirusów, bakterii i pasożytów.³

W Europie głównymi czynnikami etiologicznymi biegunki wśród niemowląt i dzieci do 5. roku życia są jelitowe wirusy: rotawirus, norowirus i adenowirus oraz bakterie z rodzaju *Salmonella*, *Campylobacter* i *Yersinia*, a także enteropatogenne szczepy *Escherichia coli* (EPEC). Po 5. roku życia głównymi przyczynami zakażenia są bakterie z rodzaju *Campylobacter* i *Salmonella*. W 45-60% przypadków nie udaje się ustalić patogenu odpowiedzialnego za biegunkę. Za najważniejszą przyczynę uznawany jest ludzki rotawirus (HRV), który w Europie odpowiada za 10% - 35% ostrych zakażeń przewodu pokarmowego.²

Według danych epidemiologicznych Państwowego Zakładu Higieny (PZH), w Polsce w 2011 roku w populacji ogólnej dominowały zakażenia jelitowe o etiologii wirusowej (44 906 przypadków). Odnotowano również 8814 przypadków salmonellozy, 6538 przypadków innych zakażeń bakteryjnych jelit, a także 2196 przypadków bakteryjnych zatruc pokarmowych. Dla 35 226 przypadków biegunek i zapaleń żołądkowo-jelitowych nie udało się ustalić dokładnej etiologii. W sumie w 2011 roku odnotowano 97 680 przypadków zakażeń jelitowych, z których 64 974 (66%) wymagało hospitalizacji. Spośród 44 906 wirusowych zakażeń jelitowych, 30 769 stanowiły zakażenia wywołane przez rotawirusy.

Podobnie jak w populacji ogólnej, w populacji dzieci do lat 2 w 2011 roku dominowały zakażenia jelitowe o etiologii wirusowej (21 250 przypadków). Odnotowano również 2159 przypadków bakteryjnych zakażeń jelitowych (bez salmonellozy) i 108 przypadków bakteryjnych zatruc pokarmowych. Dla 13 067 przypadków biegunek i zapaleń żołądkowo-jelitowych nie udało się ustalić dokładnej etiologii. W sumie w 2011 roku odnotowano 36 476 przypadków zakażeń jelitowych, z których 29 978 (82%) wymagało hospitalizacji.⁴

Zgodnie ze statystykami Jednorodnych Grup Pacjentów publikowanymi na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia, w 2011 roku odnotowano 97 844 hospitalizacji z powodu infekcyjnych i nieinfekcyjnych zapaleń żołądka i jelit u dzieci,

z czego 81% wśród dzieci w wieku do 6 lat (78 913 hospitalizacji). Samych infekcyjnych zapaleń żołądka i jelit było 84 498, co oznacza, że szacunkowo 68 148 przypadków dotyczyło populacji dzieci w wieku do 6 lat. Liczba hospitalizacji z powodu wirusowego zakażenia jelit, wirusowego nieżytu jelit, a także biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu u dzieci do 18. roku życia w 2011 wyniosła 74 800. Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu stanowiły 32,12% wszystkich hospitalizacji, a nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy – 28,34%. Trzecią w kolejności przyczyną biegunki były nieokreślone zakażenia wirusowe, które stanowiły 12,91% wszystkich hospitalizacji.⁴

Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w przypadku biegunki u niemowląt i dzieci wskazują przede wszystkim na potrzebę nawadniania za pomocą glukozowo-elektrolitowych doustnych płynów nawadniających. Farmakoterapia może wspomagać leczenie skracając czas terapii.²

Wśród leków stosowanych w terapii biegunki, będącej następstwem nieżytu żołądka i jelit u niemowląt i dzieci do 5 lat znajdują się: adsorbenty, leki przeciwwydzielnicze, probiotyki i mikroelementy (cynk).²

Leki hamujące perystaltykę jelit (Loperamid), mimo że skracają czas trwania biegunki, nie są zalecane w populacji dzieci do sześciu lat ze względu na ryzyko wystąpienia potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych (IIB¹).

Spośród dostępnych adsorbentów, jedynie smektyt może być rozważany jako terapia wspomagająca w leczeniu biegunek u dzieci do lat 5 (IIB). Pozostałe adsorbenty, takie jak kaolin-pektyna, attapulgit czy węgiel aktywowany, nie mają wystarczających dowodów klinicznych uzasadniających ich stosowanie u dzieci.

Probiotyki są skutecznymi środkami wspomagającymi leczenie biegunki (IIB), ale zalecane są wyłącznie te o udowodnionej skuteczności klinicznej, w tym przede wszystkim: *Lactobacillus GG* (IA) i *Saccharomyces boulardii* (IIB).

Cynk jest zalecany przez WHO jako uniwersalne leczenie wszystkich dzieci z biegunką, należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej nie dowodów na skuteczność tej terapii w populacji europejskiej (IIIC).

Spośród leków przeciwwydzielniczych rekomendację ESPGHAN/ESPID do stosowania u dzieci w wieku do 5 lat ma tylko racekadotryl (IIB).

¹ IA – mocne dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanym; IIB – umiarkowanie silne dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego bez randomizacji lub z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), lub dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami; IIIC – słabe dowody oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych.

1.2 Analiza efektywności klinicznej

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych randomizowanych oceniano przy pomocy skali Jadad. Dane ekstrahowano do skonstruowanego wcześniej formularza. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.1.6.

Do dnia 04.02.2013 zidentyfikowano 7 prac opisujących 6 kontrolowanych badań klinicznych – 2 badania nierandomizowane: Alvarez Calatayud 2009 i Cojocar 2002 oraz 4 badania randomizowane: Cezard 2001, Gutierrez-Castrellon 2010 (badanie nieopublikowane), Salazar-Lindo 2000 i Santos 2009.

Oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Hidrasec dokonano łącznie w grupie 1 257 chorych, z których 573 leczono w warunkach szpitalnych a 684 leczono w warunkach ambulatoryjnych. W zidentyfikowanych i włączonych do przeglądu badaniach komparatorem były doustne płyny nawadniające w monoterapii lub w połączeniu z placebo. Punkty końcowe analizowane w przeglądzie oceniano niezależnie w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie lub szpitalnie, a tam gdzie było to możliwe, przedstawiono również wyniki dla populacji łącznej.

W populacji chorych hospitalizowanych otrzymano następujące wyniki:

- Średnia masa stolców po 24. h i 48. h (raportowana w g/h) w populacji chorych leczonych szpitalnie (badanie Cezard 2001) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: odpowiednio MD=-5,39 (95%CI: -10,06; -0,72), p=0,02 oraz MD=-5,72 (95%CI: -9,96; -1,48), p=0,008.
- Średnia masa stolców po 2. dniach (raportowana w g/kg masy ciała) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych w warunkach szpitalnych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-86,74 (95%CI: -93,14; -80,35), p<0,00001.
- Masa stolców podczas nawadniania również była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-51,00 (95%CI: -54,03; -47,97), p<0,0001.
- Metaanaliza wyników z dwóch badań wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą łączną masę stolców w grupie chorych leczonych racekadotrylem

w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-221,79 (95%CI: -227,88; -215,71), $p<0,00001$.

- W populacji pacjentów hospitalizowanych średni czas trwania biegunki był istotnie statystycznie krótszy w populacji pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej tylko preparaty nawadniające o 2,6 dnia: MD=-64,00 h (95%CI: -66,29; -61,71), $p<0,00001$.
- Odsetek pacjentów wyleczonych w ciągu 5. dni w warunkach szpitalnych był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących racekadotryl w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: RR=1,37 (95%CI: 1,11; 1,70), $p=0,003$; NNT=4,4 (95%CI: 2,3; 14,9).
- Objętość doustnych płynów nawadniających przyjęta w 1. i 2. dniu w leczeniu szpitalnym była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie – odpowiednio MD=-219,00 ml (95%CI: -369,12; -68,88), $p=0,004$ i MD=-226,00 ml (95%CI: -414,50; -37,50), $p=0,02$.
- Odsetek pacjentów wymagających podania nawadniania dożylnego był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: RR=0,44 (95%CI: 0,20; 0,99), $p=0,05$; NNT=13,4 (95%CI: 11,5; 12,7).

W populacji chorych leczonych ambulatoryjnie uzyskano następujące wyniki:

- Średnia liczba stolców po 2. dniach w populacji leczonej ambulatoryjnie była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-3,82 (95%CI: -5,87; -1,76), $p=0,0003$.
- Średnia liczba stolców 7. dnia oraz liczba stolców biegunkowych w 2. i 7. dniu była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie – odpowiednio MD=-0,80 (95%CI: -1,18; -0,42), $p<0,0001$; MD=-5,70 (95%CI: -6,35; -5,05), $p<0,0001$; MD=-0,73 (95%CI: -0,91; -0,55), $p<0,0001$.
- W populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie średni czas trwania biegunki był istotnie statystycznie krótszy w populacji pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej tylko preparaty nawadniające o 1,7. dnia: MD=-41,86 h (95%CI: -66,99; -16,74), $p<0,00001$.

- Odsetek pacjentów z biegunką po 48. h (pacjenci leczeni ambulatoryjnie) był istotnie statystycznie większy w grupie DPN niż w grupie racekadotrylu w skojarzeniu z DPN: RR=0,51 (95%CI: 0,38; 0,70), $p<0,0001$; NNT=2,6 (95%CI: 2,1; 4,3).
- Częstość hospitalizacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie w pierwszej i drugiej dobie była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących racekadotryl w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: odpowiednio RR=0,32; $p=0,008$; NNT=5,5 i RR=0,16; $p=0,0003$; NNT=3,3.
- Odsetek pacjentów wymagających podania nawadniania dożylnego był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: RR=0,35 (95%CI: 0,13; 0,99), $p=0,05$; NNT=4,7 (95%CI: 3,5; 308,3).
- W grupie pacjentów leczonych ambulatoryjnie odsetek pacjentów wyleczonych w ciągu 7. dni oraz odsetek pacjentów hospitalizowanych 7-10. dni po rozpoczęciu badania były porównywalne pomiędzy grupami.

Wynik metaanalizy w łącznej populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie i szpitalnie wskazuje na istotnie statystycznie krótszy czas trwania biegunki (różnica dwóch dni) w grupie pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej preparaty nawadniające w monoterapii (MD=-49,15 h; $p<0,00001$).

W odniesieniu do bezpieczeństwa w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie częstość występowania działań niepożądanych łącznie, wzdęć, bólu brzucha, senności, nerwowości, pokrzywki i krwimoczku była porównywalna w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą i w grupie chorych leczonych tylko preparatami nawadniającymi. Analiza bezpieczeństwa racekadotrylu w populacji hospitalizowanej również wykazała porównywalną częstość występowania działań niepożądanych łącznie, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, wymiotów i wzdęć.

Otrzymane wyniki wskazują, że dołączenie produktu leczniczego Hidrasec do standardowego postępowania terapeutycznego znacznie skróci czas trwania biegunki, zmniejszy ryzyko odwodnienia oraz zmniejszy częstość hospitalizacji, przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa terapii.

Zestawienie najistotniejszych wyników analizy efektywności klinicznej przedstawiono w aneksie 8.

1.3 Cel analizy

Celem pracy jest oszacowanie efektywności kosztów zastosowania preparatu Hidrasec w komplementarnym leczeniu objawowym ostrej biegunki u niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat.

Efektywność kosztów oceniono w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej uwzględniając perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i płatnika, którym jest pacjent.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">Niemowlęta w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat z ostrą biegunką.
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">Hidrasec łącznie z doustnym płynem nawadniającym.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">Doustny płyn nawadniający.
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">Koszty uwzględniając perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną perspektywę płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjentów).Konsekwencje szacowane jako dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (QALY).Analiza efektywności kosztów (ICER/QALY).

1.4 Przegląd modeli ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których oceniano koszty i efekty zdrowotne stosowania racekadotrylu w populacji niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat, u których rozpoznano ostrą biegunkę. Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 1. W aneksie 2 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM).

Zidentyfikowano 1 pracę spełniającą kryteria wyszukiwania. W badaniu Rautenberg 2012 oceniano koszty i korzyści zdrowotne w 6-dniowym horyzoncie czasowym (5 dniowy czas stosowania terapii preparatem Hidrasec).⁵ Koszt leków wynosił 12,17 GBP dla racekadotrylu i 3,03 GBP w przypadku doustnego nawodnienia. Całkowity średni koszt leczenia racekadotrylem i DPN wynosił 103,84 GBP, a doustnymi płynami nawadniającymi w monoterapii 482,95 GBP (koszt inkrementalny równy -379 GBP). Różnica kosztów leczenia wynika przede wszystkim z redukcji kosztów specjalistycznej opieki zdrowotnej podczas leczenia racekadotrylem. Zysk QALY dla racekadotrylu w 6-dniowym horyzoncie czasowym wynosił 0,0008. Inkrementalny współczynnik

efektywności kosztów (ICER) wynosił -473 750 GBP, a racekadotryl okazał się terapią dominującą, a więc bardziej skuteczną i mniej kosztowną niż DPN w monoterapii.

Tabela 2. Publikacje włączone do opracowania.

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
Rautenberg TA, Zerwes U, Foerster D, Aultman R. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model. Clinicoecon Outcomes Res. 2012;4:109-16.	Dzieci w wieku <5 lat, u których rozpoznano ostrą biegunkę	Racekadotryl + DPN	DPN	Koszt leków wynosił 12,17 GBP dla racekadotrylu i 3,03 GBP dla DPN. Całkowity średni koszt leczenia racekadotrylem i DPN wynosił 103,84 GBP, a DPN w monoterapii 482,95 GBP (koszt inkrementalny równy -379 GBP). Zysk QALY dla racekadotrylu wynosił 0,0008. ICER/QALY wynosił -473 750 GBP.

DPN – doustne płyny nawadniające; QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów.

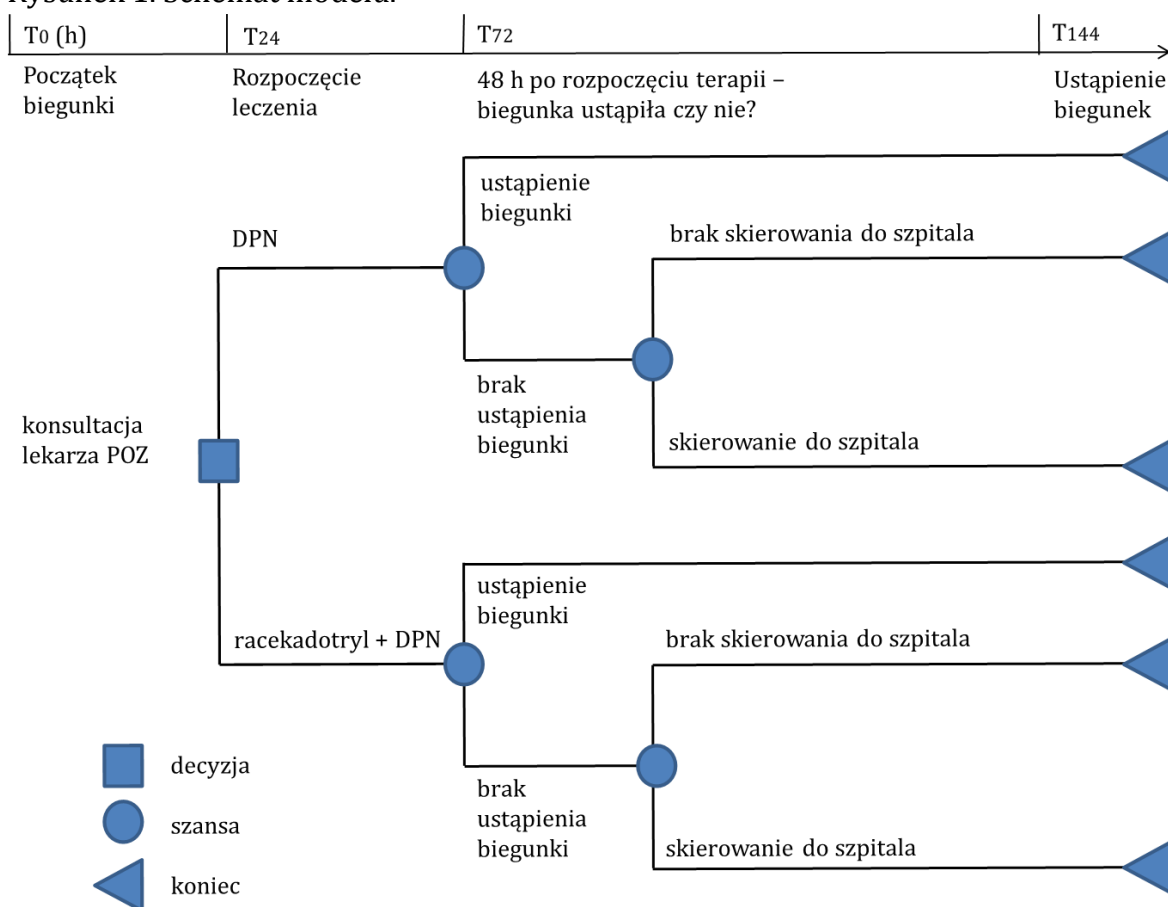
2 Metody

2.1 Struktura modelu

Adaptowano model ekonomiczny opublikowany w piśmiennictwie - Rautenberg 2012.⁵ W analizie wykorzystano model decyzyjny (rysunek 1). Model zakłada 6-dniowy horyzont analizy. Zgodnie z drzewem decyzyjnym, niemowlęta i dzieci po 24 godzinach od wystąpienia ostrej biegunki są badane przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i przepisuje się im preparat Hidrasec podawany łącznie z doustnym nawadnianiem lub same doustne płyny nawadniające. Czterdzieści osiem godzin po rozpoczęciu terapii dzieci, u których biegunka nie ustąpiła, są ponownie konsultowane u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, po czym mogą kontynuować uprzednio rozpoczętą terapię lub – jeśli objawy uległy pogorszeniu – mogą zostać skierowane do szpitala. Model zakłada, że dzieci z klinicznymi objawami odwodnienia konsultowane u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej są niezwłocznie kierowane do szpitala i w związku z tym nie są uwzględnione w modelowanej populacji. Zakładany efekt terapeutyczny w modelu jest niezależny od czasu trwania biegunki przed pierwszą konsultacją u lekarza, a także od etiologii biegunki. Badanie próbek kału nie jest rutynową praktyką, w związku z czym nie zostało uwzględnione w modelu. Założono, że w momencie, gdy objawy ostrej biegunki ustępują, leczenie jest przerywane i nie generuje dalej dziennych kosztów. Jeśli biegunka nie ustąpiła do momentu pierwszej ani drugiej wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej oraz jeśli dziecko nie jest kierowane do szpitala, biegunka będzie ulegać samoograniczeniu i ustąpi samoistnie po sześciu dniach. W związku z tym maksymalny czas terapii może wynosić 5 dni. Dla każdego ze schematów leczenia model uwzględnia koszt pełnej saszetki leku tj. nie obejmuje kosztów niewykorzystanego leku. Model nie uwzględnia również braku zastosowania się do zaleceń lekarza (ang. *compliance*).



Rysunek 1. Schemat modelu.



2.2 Perspektywa analizy

Analizę efektywności kosztów przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto sześciodniowy horyzont analizy. Taką długość obserwacji uzasadnia ogólne założenie, iż ostra biegunka samoczynnie ustępuje po sześciu dniach.

2.4 Analizowane efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono dwa możliwe efekty zdrowotne:

- ustąpienie biegunki;
- konieczności skierowania do szpitala.

Ustąpienie biegunki mogło nastąpić w dowolnym momencie w modelu i skutkowało zaprzestaniem dalszej terapii, w związku z czym nie generowało dalszych dziennych kosztów terapii. W modelu podstawowym przyjęto zgodnie z danymi z przeglądu systematycznego Lehert 2011, że odsetek pacjentów, u których objawy ustępują przed upływem 48 godzin w grupie samego nawadniania przyjmuje wartość 24,3% (168 z 692 pacjentów w metaanalizie – patrz rysunek 2 i 3).⁶ W grupie pacjentów otrzymujących racekadotryl odsetek ten w modelu podstawowym wynosił 50,9% (352 z 692 pacjentów w metaanalizie – patrz rysunek 2 i 3). W analizie wrażliwości przyjęto, że zmienną niepewną jest prawdopodobieństwo w grupie otrzymujących racekadotryl i wartość tego prawdopodobieństwa testowano w zakresie 95%CI – patrz tabela 3.

Rysunek 2. Wyniki przeglądu Lehert 2011 – ustąpienie biegunki po 48 godzinach.

Total (95% CI)
Total events
Heterogeneity
Test for over:

Rysunek 3. Ustąpienie biegunki po 48 godzinach – obliczenia własne na podstawie danych z przeglądu Lehert 2011.

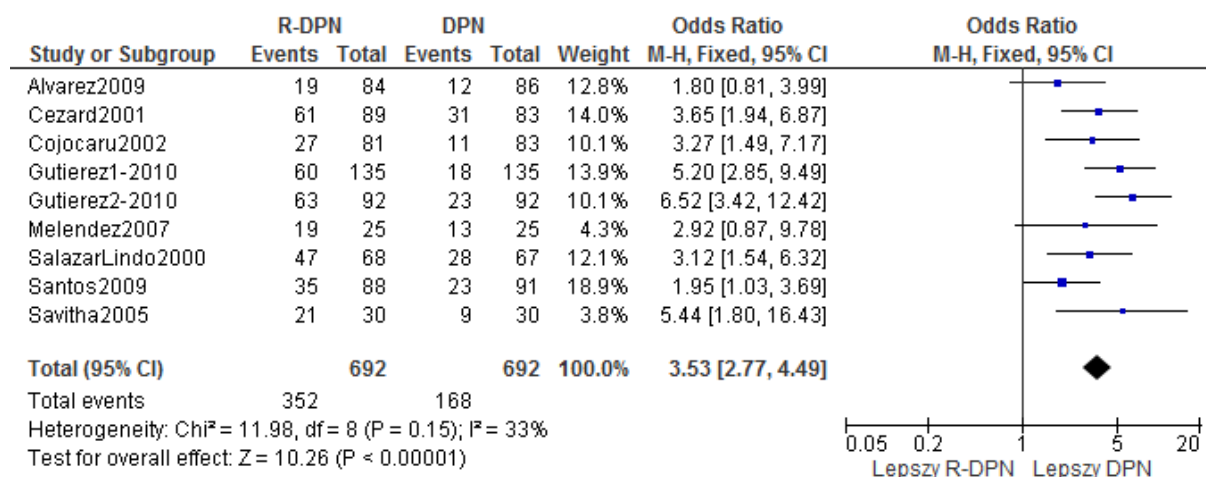


Tabela 3. Prawdopodobieństwo wyleczenia w 48. godzinie leczenia dla pacjentów otrzymujących racekadotryl.

Prawdopodobieństwo dla DPN	OR	Prawdopodobieństwo dla R-DPN		
		Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
24,3%	3,53 (2,77; 4,49)	50,9%	47,0%	59,0%

Konieczność hospitalizacji oceniano podczas drugiej wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, jeśli objawy biegunki nie ustąpiły po upływie 48 godzin pomimo stosowania zaleconego leczenia. W modelu podstawowym przyjęto zgodnie z danymi z badania Alvarez Calatayud 2009, że odsetek pacjentów, którzy wymagają hospitalizacji po 48 godzinach leczenia w grupie samego nawadniania ma wartość 35,9% (28 z 78 pacjentów – patrz rysunek 4).⁷ W grupie pacjentów otrzymujących racekadotryl odsetek ten w modelu podstawowym wynosił 5,7% (4 z 70 pacjentów – patrz rysunek 4). W analizie wrażliwości przyjęto, że zmienną niepewną jest prawdopodobieństwo w grupie otrzymujących racekadotryl i wartość tego prawdopodobieństwa testowano w zakresie 95%CI – patrz tabela 4.

Rysunek 4. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w 48. godzinie leczenia – Alvarez Calatayud 2009.

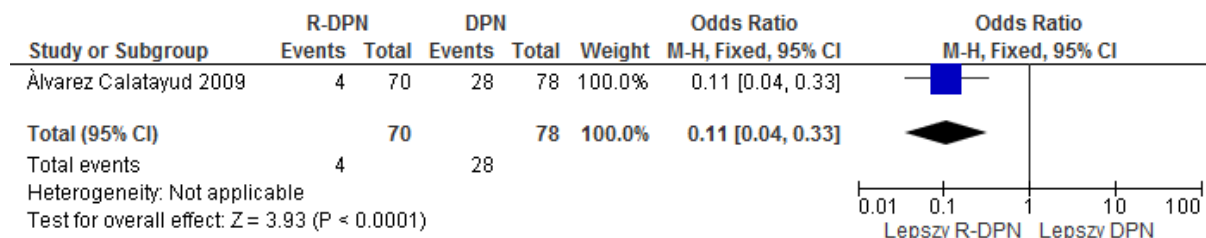


Tabela 4. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w 48. godzinie leczenia dla pacjentów otrzymujących racekadotryl.

Prawdopodobieństwo dla DPN	OR	Prawdopodobieństwo dla R-DPN		
		Wartość średnia	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
35,9%	0,11 (0,04; 0,33)	5,7%	2,2%	15,6%

2.5 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia

Przeprowadzono przegląd systematyczny wartości użyteczności dla ostrych biegunek u niemowląt i dzieci (aneks 1-4). Szczegółowe dane oraz tabelaryczne zestawienie wartości użyteczności znajduje się w Aneksie 5.

W modelu użyto wartości użyteczności zaczerpniętych z badania Martin 2008.⁸ Wartości obliczono przy użyciu kwestionariusza oceny jakości życia EQ-5D. Dla pacjentów leczonych w ramach podstawowej opieki lekarskiej (niewymagających skierowania do szpitala) przyjęto wartość użyteczności stanowiącą średnią z wartości dla dzieci w wieku poniżej 18 miesięcy oraz tych w wieku od 18 miesięcy do 5 lat. W przypadku pacjentów hospitalizowanych użyto danych z badania Martin 2008 dotyczących pacjentów hospitalizowanych, których stan określono jako ciężki. Przyjęto średnią z wartości użyteczności dla pacjentów w danym stanie w wieku poniżej 18 miesięcy oraz w wieku od 18 miesięcy do 5 lat. W analizie wrażliwości użyto dolnych i górnych wartości użyteczności wyliczonych w oparciu o 95%CI. Dla porównania przyjęto wartość użyteczności dla zdrowych pacjentów z badania Kind 1999 wynoszącą 0,94.⁹ Wartości użyteczności zastosowane w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Zestawienie wartości użyteczności zastosowanych w analizie.

Wartość użyteczności - dzieci < 18 miesięcy	Wartość użyteczności - dzieci od 18 miesięcy do 5 lat	Średnia wartość użyteczności	Dolna wartość użyteczności	Górna wartość użyteczności
Leczeni w ramach podstawowej opieki zdrowotnej				
0,781	0,688	0,7345	0,56390	0,90510
Hospitalizowani				
0,595	0,634	0,6145	0,50705	0,72195
Zdrowi pacjenci				
-	-	0,94	-	-

2.6 Dane kosztowe

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków (DPN i Hidrasec);
- koszty hospitalizacji.

Ponieważ preparat Hidrasec, podobnie jak DPN, nie wymaga podawania w ramach specjalnej procedury, w analizie nie identyfikowano kosztów podania leków.

W analizie nie uwzględniono również kosztów opieki ambulatoryjnej, przyjmując założenie, że opieka ta realizowana jest w ramach POZ (świadczenie rozliczane na podstawie ryczału).

Oryginalny model analizy identyfikuje takie działania niepożądane, jak wymioty, gorączka i wystąpienie reakcji alergicznej. W analizie klinicznej nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych w grupie leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z DPN i grupie otrzymujących samo DPN. Mając to na uwadze, koszty leczenia działań niepożądanych nie zostały uwzględnione w analizie.

2.6.1 Koszt produktu leczniczego Hidrasec

[Redacted content]

2.6.2 Koszt doustnych płynów nawadniających (DPN)

Jedyny refundowany w Polsce doustny płyn nawadniający to Gastrolit. Cenę preparatu Gastrolit uzyskano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. Cenę z obwieszczenia przeliczono używając 5% marży hurtowej obowiązującej od 2014 roku. Szczegółowe oszacowanie ceny doustnego płynu nawadniającego przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 6. Oszacowanie ceny produktu leczniczego Hidrasec (racekadotryl).

Dawka leku	Liczba saşetek w opakowaniu	Cena zbytu netto	Cena powiększona o VAT	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit detaliczny	Poziom odpłatności	Refundacja NFZ	Odpłatność za saşetkę – perspektywa wspólna	Odpłatność za saşetkę – perspektywa NFZ
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 7. Oszacowanie ceny produktu leczniczego Gastrolit.

Dawka leku	Liczba saşetek w opakowaniu	Cena zbytu netto	Cena powiększona o VAT	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit detaliczny	Poziom odpłatności	Refundacja NFZ	Odpłatność za saşetkę – perspektywa wspólna	Odpłatność za saşetkę – perspektywa NFZ
200 ml	15	6,16 PLN	6,65	6,99 PLN	9,59 PLN	9,59 PLN	ryczałt	6,39 PLN	0,3994 PLN	0,5994 PLN

2.6.3 Koszty hospitalizacji

Koszt hospitalizacji przyjęto na podstawie statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów dostępnych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia dla procedury P22 – infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit u dzieci za 2011 rok. Średni koszt hospitalizacji za 2011 rok wyniósł 2062,93 PLN przy wycenie punktu równej 51 PLN. Biorąc pod uwagę wzrost wyceny punktu rozliczeniowego z zakresu hospitalizacji w 2013 roku do wartości 52 PLN za punkt, średni roczny koszt hospitalizacji w ramach procedury P22 można szacować na 2103,38 PLN.

2.7 Zużycie zasobów

2.7.1 Leki

2.7.1.1 Hidrasec

W analizie, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, przyjęto 3 możliwe dawki preparatu Hidrasec:

- niemowlęta poniżej 9 kg: jedna saszetka zawierająca 10 mg 3 razy dziennie;
- niemowlęta od 9 kg do 13 kg: dwie saszetki zawierające 10 mg 3 razy dziennie;
- dzieci o masie ciała od 13 kg do 27 kg: jedna saszetka zawierająca 30 mg 3 razy dziennie.

Hidrasec 10 mg jest przeznaczony dla dzieci < 13 kg, a Hidrasec 30 mg dla dzieci ≥ 13 kg.

Wyniki analizy przedstawiono oddzielnie dla każdego ze zdefiniowanych w ChPL schematu dawkowania.

Tabela 8. Zużycie preparatu Hidrasec w trakcie leczenia.

Masa ciała	Zużycie substancji na podanie (mg)	Liczba podań na dobę	Zużycie substancji/dobę (mg)	Zużycie substancji/dobę (saszetki)
<9 kg	10	3	30	3 a 10 mg
9-13 kg	20	3	60	6 a 10 mg
13-27 kg	30	3	90	3 a 30 mg

2.7.1.2 Doustne leczenie nawadniające (DPN)

Mimo że płyny nawadniające dawkowane są zależnie od stopnia odwodnienia, w oparciu o opinię ekspertów klinicznych przyjęto, że przeciętne dawkowanie 200 ml 3

razy na dobę dość dobrze odzwierciedla przeciętne zużycie doustnych płynów nawadniających w praktyce klinicznej w populacji docelowej analizy.

Tabela 9. Zużycie doustnych płynów nawadniających (preparat Gastrolit).

Zużycie saszetek na podanie	Liczba podań na dobę	Zużycie saszetek/dobę
1	3	3

2.8 Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont analizy wynoszący 6 dni (po tym czasie biegunka ustępuje samoistnie) koszty i efekty nie podlegały dyskontowaniu.

2.9 Analiza wrażliwości

Aby zbadać wpływ niepewności związanej z oszacowaniami parametrów wykonano analizę wrażliwości, obejmującą analizę scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

2.9.1 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Wszystkie wprowadzone dane zostały niezależnie zróżnicowane w prawdopodobnym zakresie określonym przez:

- przedział ufności wokół oszacowanej liczby,
- racjonalny zakres wartości, w którym brak jest niepewności próbkowania.

Dla parametrów kosztowych (koszt hospitalizacji), dla których miara niepewności nie była dostępna, zakres określono jako $\pm 25\%$ szacowanej zmiennej. Przyjęcie tak szerokiego zakresu zmienności pozwala w pełni ocenić wpływ zmienności tego parametru na wyniki analizy.

Testowano następujące parametry:

- wartości użyteczności stanów zdrowia;
- prawdopodobieństwa hospitalizacji w 48 h;
- prawdopodobieństwa wyleczenia w 48 h;
- koszt hospitalizacji.

W tabeli poniżej przedstawiono zestaw zmiennych testowanych w jednoczynnikowej analizie wrażliwości.

Tabela 10. Opis parametrów jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Zmienna testowana	Wartość dla analizy podstawowej	Wartość dla scenariusza analizy wrażliwości	Uzasadnienie/referencja
A1	Wartości użyteczności stanów zdrowia	0,7345 dla leczenia ambulatoryjnego 0,6145 dla leczenia szpitalnego	0,7345 dla leczenia ambulatoryjnego i szpitalnego	założenie, że nie ma różnic w użyteczności biegunki leczonej ambulatoryjnie i w szpitalu – grupa hospitalizowanych ma wartość użyteczności na poziomie tej dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie
A2	Wartości użyteczności stanów zdrowia	0,7345 dla leczenia ambulatoryjnego 0,6145 dla leczenia szpitalnego	0,6145 dla leczenia ambulatoryjnego i szpitalnego	założenie, że nie ma różnic w użyteczności biegunki leczonej ambulatoryjnie i w szpitalu – grupa leczonych ambulatoryjnie ma wartość użyteczności na poziomie tej dla pacjentów hospitalizowanych
A3	Wartości użyteczności stanów zdrowia	0,7345 dla leczenia ambulatoryjnego 0,6145 dla leczenia szpitalnego	0,56390 dla leczenia ambulatoryjnego 0,50705 dla leczenia szpitalnego	dolne wartości 95%CI
A4	Wartości użyteczności stanów zdrowia	0,7345 dla leczenia ambulatoryjnego 0,6145 dla leczenia szpitalnego	0,90510 dla leczenia ambulatoryjnego 0,72195 dla leczenia szpitalnego	górne wartości 95%CI
B1	Odsetek hospitalizowanych w 48 h	35,9% dla leczonych DPN 5,7% dla leczonych racekadotrylem	5,7% dla leczonych DPN 5,7% dla leczonych racekadotrylem	przyjęcie minimalnej liczby pacjentów hospitalizowanych w obu grupach
B2	Odsetek hospitalizowanych w 48 h	35,9% dla leczonych DPN 5,7% dla leczonych racekadotrylem	35,9% dla leczonych DPN 35,9% dla leczonych racekadotrylem	przyjęcie maksymalnej liczby pacjentów hospitalizowanych w obu grupach
B3	Odsetek hospitalizowanych w 48 h	35,9% dla leczonych DPN 5,7% dla leczonych racekadotrylem	35,9% dla leczonych DPN 2,2% dla leczonych racekadotrylem	dolna wartość 95%CI prawdopodobieństwa dla leczonych racekadotrylem
B4	Odsetek hospitalizowanych w 48 h	35,9% dla leczonych DPN 5,7% dla leczonych racekadotrylem	35,9% dla leczonych DPN 15,6% dla leczonych racekadotrylem	górna wartość 95%CI prawdopodobieństwa dla leczonych racekadotrylem
C1	Odsetek wyleczeń w 48 h	24,3% dla leczonych DPN 50,9% dla leczonych racekadotrylem	24,3% dla leczonych DPN 47,0% dla leczonych racekadotrylem	dolna wartość 95%CI prawdopodobieństwa dla leczonych racekadotrylem
C2	Odsetek wyleczeń w 48 h	24,3% dla leczonych DPN 50,9% dla leczonych racekadotrylem	24,3% dla leczonych DPN 59,0% dla leczonych racekadotrylem	górna wartość 95%CI prawdopodobieństwa dla leczonych racekadotrylem
D1	Koszt hospitalizacji	2 103,38 zł	+25%	założenie
D2	Koszt hospitalizacji	2 103,38 zł	-25%	Założenie

2.9.2 Wieloczynnikowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono wieloczynnikową analizę wrażliwości uwzględniając minimalne i maksymalne wartości zmiennych testowanych w analizie jednoczynnikowej. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie zmiennych testowanych w wieloczynnikowej analizie wrażliwości.

Tabela 11. Parametry wieloczynnikowej analizy wrażliwości.

Zmienna testowana	Wartość dla analizy podstawowej	Wartość dla scenariusza minimalnego	Wartość dla scenariusza maksymalnego
Wartości użyteczności stanów zdrowia	0,7345 dla leczenia ambulatoryjnego 0,6145 dla leczenia szpitalnego	0,90510 dla leczenia ambulatoryjnego 0,72195 dla leczenia szpitalnego	0,56390 dla leczenia ambulatoryjnego 0,50705 dla leczenia szpitalnego
Odsetek hospitalizowanych w 48 h	35,9% dla leczonych DPN 5,7% dla leczonych racekadotrylem	35,9% dla leczonych DPN 15,6% dla leczonych racekadotrylem	35,9% dla leczonych DPN 2,2% dla leczonych racekadotrylem
Odsetek wyleczeń w 48 h	24,3% dla leczonych DPN 50,9% dla leczonych racekadotrylem	24,3% dla leczonych DPN 47,0% dla leczonych racekadotrylem	24,3% dla leczonych DPN 59,0% dla leczonych racekadotrylem
Koszt hospitalizacji	2 103,38 zł	-25%	+25%

2.9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań parametrów modelu na wynik analizy przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA). Analizę probabilistyczną przeprowadzono przez 1000 powtórzeń obliczeń dla losowych wartości poszczególnych parametrów zdefiniowanych rozkładami jak w tabeli poniżej.

Tabela 12. Rozkłady dystrybucji parametrów w analizie probabilistycznej.

Parametr analizy	Rozkład dystrybucji parametru	Alfa	Beta/Lambda	Gamma	Referencje
Prawdopodobieństwa przejść					
• Wyleczeni w 48 h - DPN	Weibull		0,00002	2,47851	Lehert 2011, Rautenberg 2012
• Wyleczeni w 48 h - DPN+R	Weibull		0,00002	2,47851	Lehert 2011, Rautenberg 2012
• Hospitalizowani w 48 h - DPN	Beta	28	50		Alvarez Calatayud 2009
• Hospitalizowani w 48 h - DPN+R	Beta	4	66		Alvarez Calatayud 2009
Wartości użyteczności stanów					
• Opieka ambulatoryjna	Beta	18,17	6,57		Martin 2008 - Obliczenia
• Opieka szpitalna	Beta	47,82	30,00		Martin 2008 - Obliczenia
Koszty					
• Koszt dobowy DPN	Gamma	15,87	0,07		Rautenberg 2012
• Koszt dobowy DPN+R	Gamma	29,13	0,12		Rautenberg 2012
• Koszt hospitalizacji	Gamma	16,00	65,38		Rautenberg 2012

2.10 Analiza progowa



3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

3.1.1 Perspektywa wspólna

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

Tabela 13. Wyniki – scenariusz podstawowy – perspektywa wspólna.

Leczenie	Koszt	QALY	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2 Perspektywa płatnika publicznego

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

Tabela 14. Wyniki – scenariusz podstawowy – perspektywa płatnika publicznego.

Leczenie	Koszt	QALY	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

3.2.1 Perspektywa wspólna

W przypadku perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy preparat Hidrasec w połączeniu z doustnymi płynami nawadniającymi we wszystkich dawkach (10, 20 i 30 mg 3 razy na dobę) jest terapią dominującą wobec terapii samym doustnym płynem nawadniającym – patrz tabela poniżej.

Tabela 15. Hidrasec 10 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – niemowlęta poniżej 9 kg – perspektywa wspólna.

Scenariusz	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Tabela 16. Hidrasec 20 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – niemowlęta od 9 kg do 13 kg – perspektywa wspólna.

Scenariusz	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
████████	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████

Tabela 17. Hidrasec 30 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – dzieci o masie ciała od 13 kg do 27 kg – perspektywa wspólna.

Scenariusz	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
████████	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████
■	████████	████	████████

3.2.2 Perspektywa płatnika publicznego

W przypadku perspektywy płatnika publicznego, jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy preparat Hidrasec w połączeniu z doustnymi płynami nawadniającymi we wszystkich dawkach (10, 20 i 30 mg 3 razy na dobę) jest terapią dominującą wobec terapii samym doustnym płynem nawadniającym – patrz tabela poniżej.

Tabela 18. Hidrasec 10 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – niemowlęta poniżej 9 kg – perspektywa płatnika publicznego.

Scenariusz	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Tabela 19. Hidrasec 20 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – niemowlęta od 9 kg do 13 kg – perspektywa płatnika publicznego.

Scenariusz	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Tabela 20. Hidrasec 30 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – dzieci o masie ciała od 13 kg do 27 kg – perspektywa płatnika publicznego.

Scenariusz	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

3.3 Wieloczynnikowa analiza wrażliwości

3.3.1 Scenariusz maksymalny

3.3.1.1 Perspektywa wspólna

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

Tabela 21. Wyniki – scenariusz maksymalny – perspektywa wspólna.

Leczenie	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.1.2 Perspektywa płatnika publicznego

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

Tabela 22. Wyniki – scenariusz maksymalny – perspektywa płatnika publicznego.

Leczenie	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.2 Scenariusz minimalny

3.3.2.1 Perspektywa wspólna

[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text]

Tabela 23. Wyniki – scenariusz minimalny – perspektywa wspólna.

Leczenie	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.3.2.2 Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text]

Tabela 24. Wyniki – scenariusz minimalny – perspektywa płatnika publicznego.

Leczenie	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text]

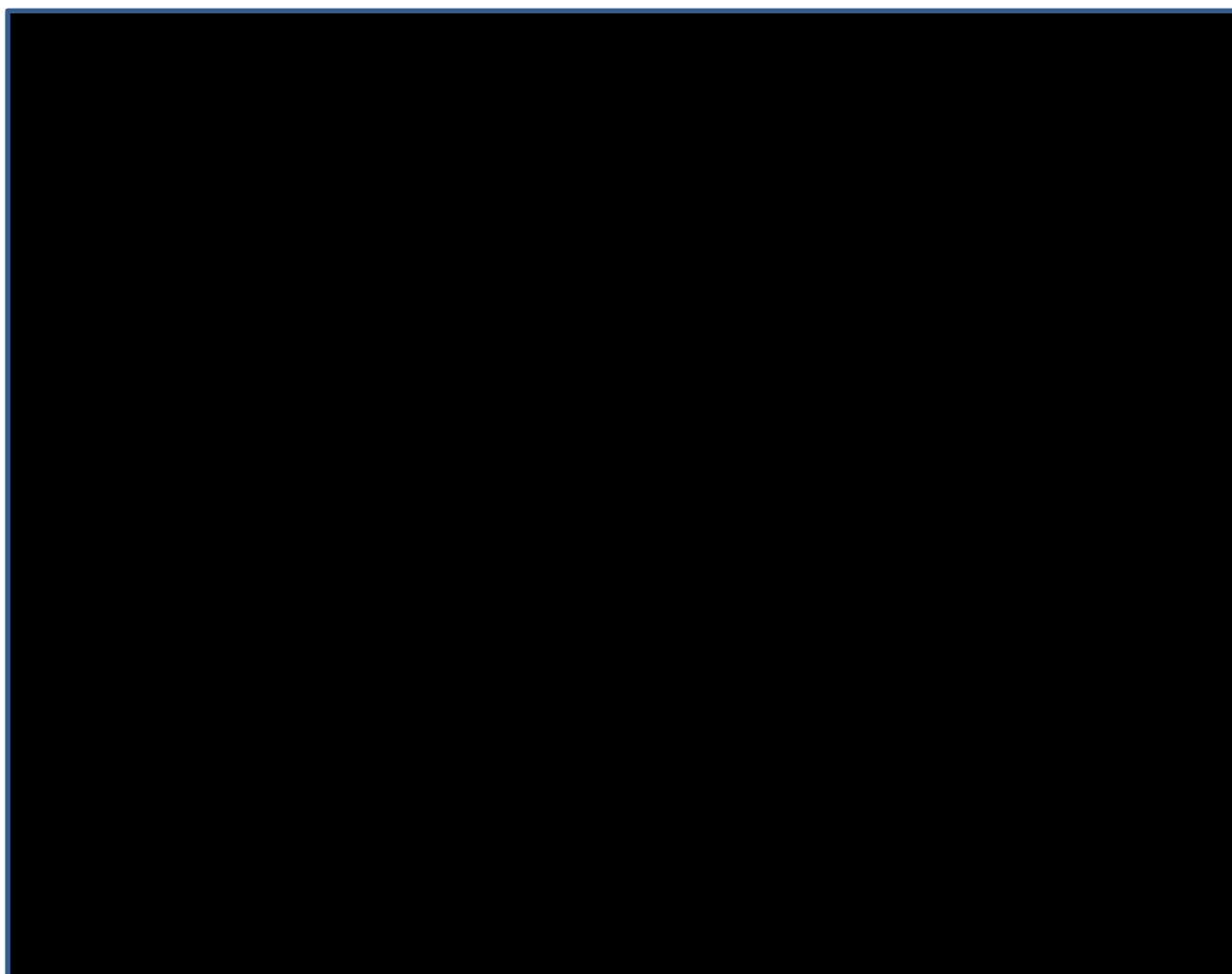
3.4.1 Perspektywa wspólna

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

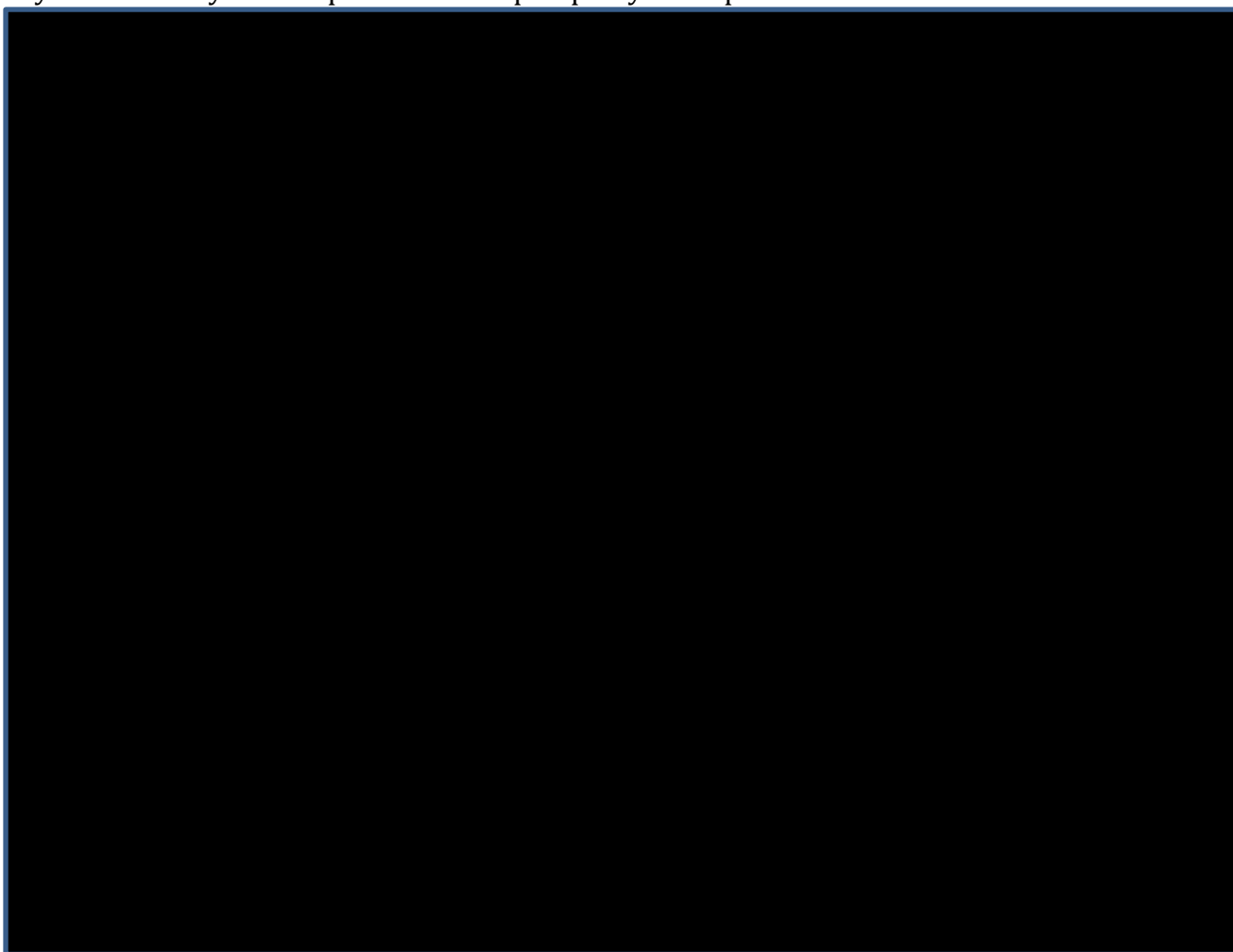
Tabela 25. Wyniki – analiza probabilistyczna – perspektywa wspólna.

Leczenie	Koszt	QALY	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rysunek 5. Rozkład koszt-efekt – perspektywa wspólna.



Rysunek 6. Krzywa akceptowalności – perspektywa wspólna.



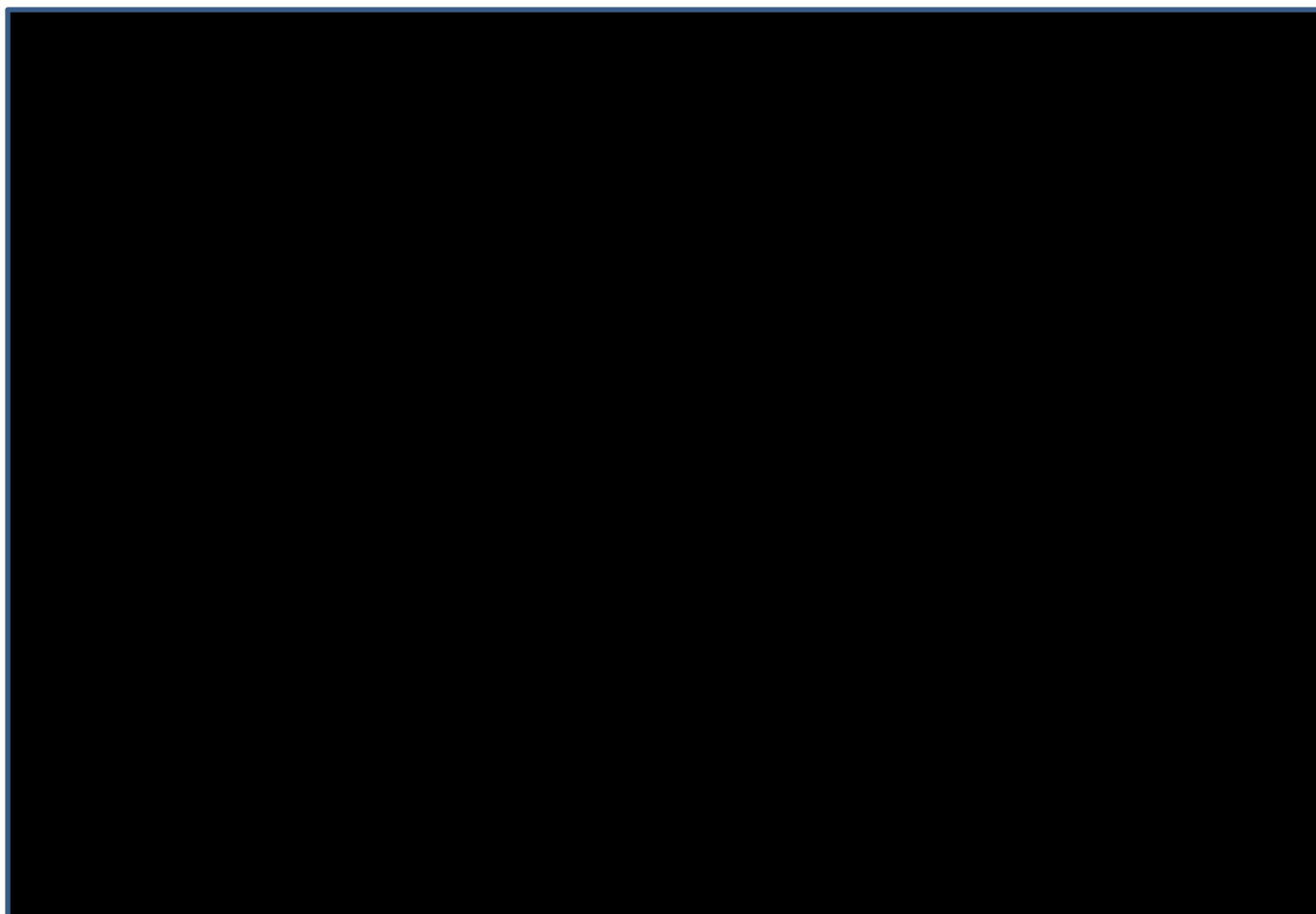
3.4.2 Perspektywa płatnika publicznego

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

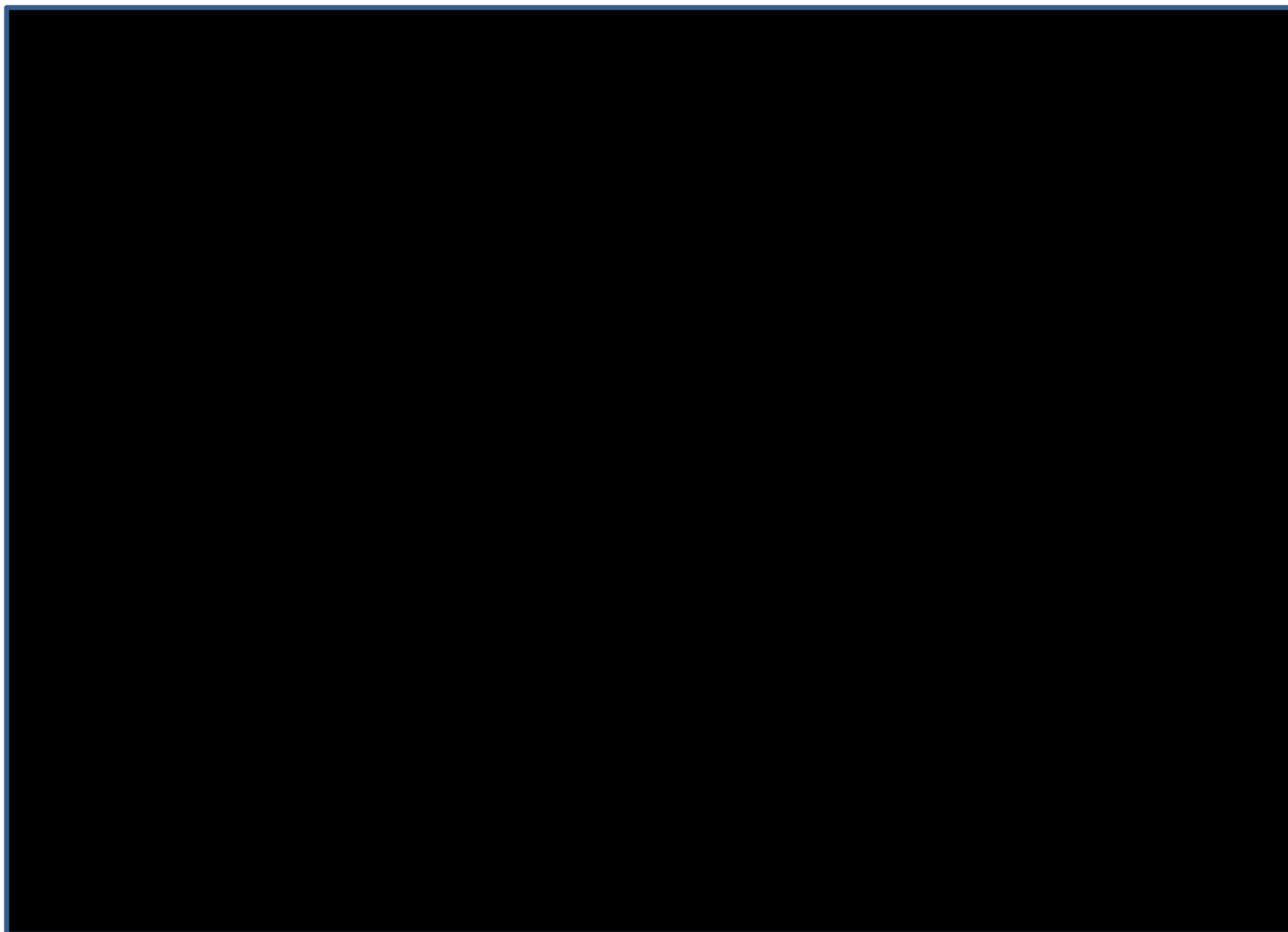
Tabela 26. Wyniki – analiza probabilistyczna – perspektywa płatnika publicznego.

Leczenie	Koszt	QALY	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICER/QALY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rysunek 7. Rozkład koszt-efekt – perspektywa płatnika publicznego.



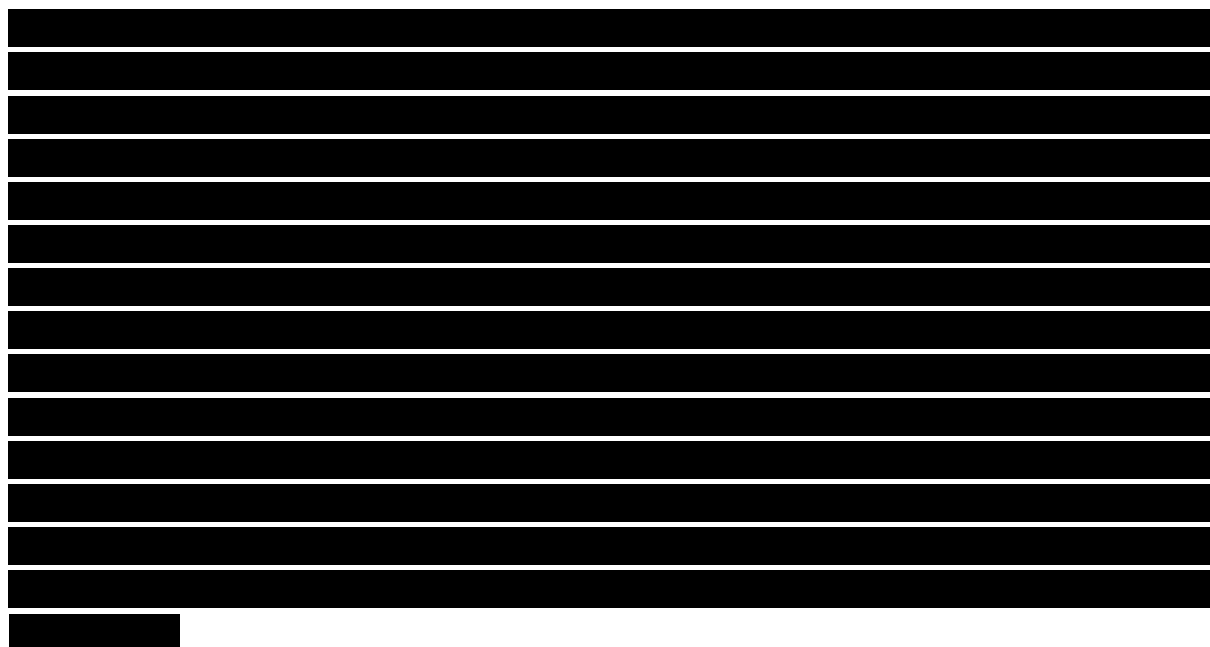
Rysunek 8. Krzywa akceptowalności – perspektywa płatnika publicznego.



4 Podsumowanie i dyskusja

Celem pracy było oszacowanie efektywności kosztów zastosowania produktu leczniczego Hidrasec w połączeniu z doustnym płynem nawadniającym w komplementarnym leczeniu objawowym ostrej biegunki u niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy życia i dzieci do 5 lat. Efektywność kosztów zastosowania produktu Hidrasec w połączeniu z doustnym płynem nawadniającym szacowano na tle samego doustnego leczenia płynami nawadniającymi.

Wykonano adaptację dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny modelu analizy ekonomicznej. W analizie wykorzystano model decyzyjny. Efektywność kosztów oceniono w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej uwzględniając perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, czyli pacjenta. W analizie przyjęto sześciomiesięczny horyzont analizy, który odpowiada 5 dniowej terapii preparatem Hidrasec w połączeniu z doustnym płynem nawadniającym. Zużycie zasobów i efekty zdrowotne modelowano w oparciu o dane uzyskane ze strony NFZ, od ekspertów klinicznych, podmiotu odpowiedzialnego oraz z dostępnych badań klinicznych. Wartości użyteczności stanów szacowano w oparciu o dostępne piśmiennictwo. Analizowano koszty leków: Hidrasec i Gastrolitu (doustny płyn nawadniający) oraz koszty hospitalizacji. Koszty jednostkowe identyfikowano w oparciu o dane MZ i NFZ. Przeprowadzono jednoczynnikową i wieloczynnikową analizę wrażliwości, jak również probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizę wykonano z użyciem oprogramowania Microsoft Excel 2010.



5 Wnioski

[Redacted content]

Aneks 1. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Tabela 27. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 09.09.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search Diarrhea[Mesh Terms]	42 409
#2	Search Diarrhea[Text Word]	74 764
#3	Search (#1) OR #2	74 764
#4	Search utility*[Text Word]	109 740
#5	Search (#3) AND #4	299
#6	#5 Filters: Child: birth-18 years	87

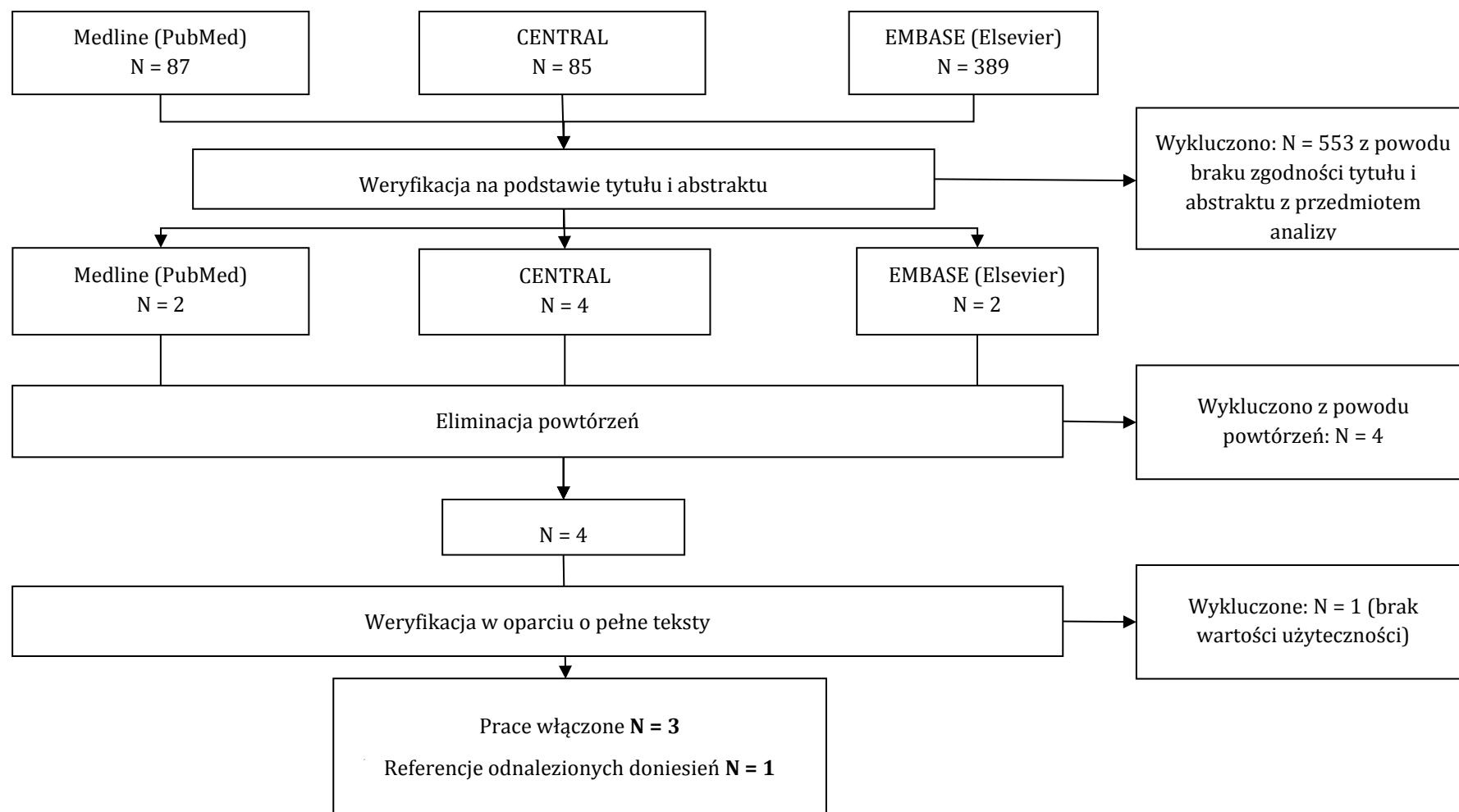
Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 09.09.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees	2 367
#2	Diarrhea	9 600
#3	#1 OR #2	9 600
#4	utilit*	9 424
#5	#3 AND #4	212
#6	child*	82 255
#7	#5 AND #6	85

Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 09.09.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'diarrhea'/syn AND [child]/lim AND [embase]/lim	18 438
#2	'utility'/syn AND [embase]/lim	232 887
#3	#1 and #2	389

Aneks 2. Selekcja badań dotyczących użyteczności



Aneks 3. Przegląd użyteczności – prace włączone

Kod badania	Referencje
Melliez 2008	Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. <i>Vaccine</i> . 2008 Jan 30;26(5):706-15.
Goossens 2008	Goossens LM, Standaert B, Hartwig N, Hövels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. <i>Vaccine</i> . 2008 Feb 20;26(8):1118-27.
Martin 2008	Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. <i>J Med Econ</i> . 2008;11(3):471-84.
Rautenberg 2012	Rautenberg TA, Zerwes U, Foerster D, Aultman R. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2012;4:109-16.

Aneks 4. Przegląd użyteczności – prace wykluczone

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Smith 2011	Smith ER, Rowlinson EE, Iniguez V, Etienne KA, Rivera R, Mamani N, Rheingans R, Patzi M, Halkyer P, Leon JS. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Bolivia from the state perspective. Vaccine. 2011 Sep 2;29(38):6704-11.	Brak wartości użyteczności

Aneks 5. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Biegunka leczona ambulatoryjnie	0,7345	Rautenberg 2012
Biegunka leczona w szpitalu	0,6145	Rautenberg 2012
Łagodna biegunka rotawirusowa	0,884	Melliez 2008
Łagodna biegunka rotawirusowa (niewymagająca konsultacji lekarskiej), u dzieci do 18 miesiąca życia	0,891	Goossens 2008
Łagodna biegunka rotawirusowa (niewymagająca konsultacji lekarskiej), u dzieci od 1,5 do 4 lat	0,844	Goossens 2008
Umiarkowana biegunka rotawirusowa (wymagająca konsultacji lekarskiej), u dzieci do 18 miesiąca życia	0,781	Martin 2008
Umiarkowana biegunka rotawirusowa (wymagająca konsultacji lekarskiej), u dzieci od 1,5 do 4 lat	0,688	Martin 2008
Ciężka biegunka	0,816	Melliez 2008
Ciężka biegunka rotawirusowa (wymagająca hospitalizacji), u dzieci do 18 miesiąca życia	0,425*	Martin 2008
	0,595**	
	0,256#	
Ciężka biegunka rotawirusowa (wymagająca hospitalizacji), u dzieci od 1,5 do 4 lat	0,200*	Martin 2008
	0,634**	
	0,077#	

*w ocenie lekarza ogólnego; **ciężkie przypadki w ocenie pediatry; #bardzo ciężkie przypadki w ocenie pediatry.

Aneks 6. Strategia przeglądu dla badań ekonomicznych

Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 09.09.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search acetorphan[Supplementary Concept]	131
#2	Search acetorphan[Text Word]	79
#3	Search racecadotril[Text Word]	157
#4	Search sinorphan[Text Word]	13
#5	Search ecadotril[Text Word]	21
#6	Search retorphan[Text Word]	1
#7	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	181
#8	Search Diarrhea[MeSH Terms]	42 409
#9	Search Diarrhea[Text Word]	74 764
#10	Search #8 OR #9	74 764
#11	Search #8 AND #10	54
#12	Search Economics[MeSH Terms]	473 101
#13	Search Economics[Text Word]	365 919
#14	Search cost[Text Word]	309 009
#15	Search #12 OR #13 OR #14	712 413
#16	Search #11 AND #15	6

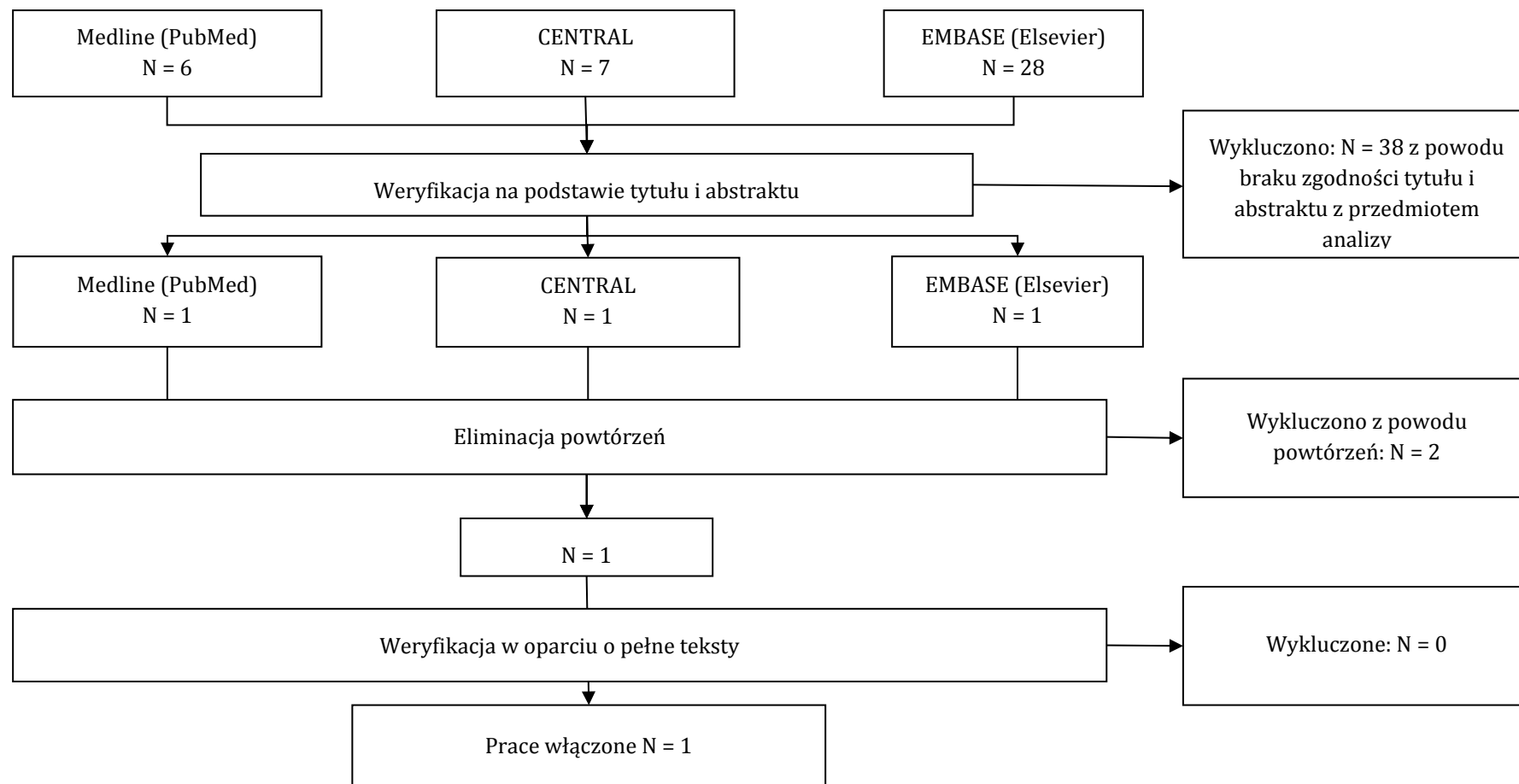
Tabela 31. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 09.09.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees	2 293
#2	Search Diarrhea	9 600
#3	Search #1 OR #2	9 600
#4	Search acetorphan	32
#5	Search racecadotril	25
#6	Search sinorphan	9
#7	Search ecadotril	3
#8	Search retorphan	1
#9	Search #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	63
#10	Search #3 AND #9	39
#11	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	20 383
#12	Search Economics	19 665
#13	Search Cost	44 695
#14	Search #11 OR #12 OR #13	47 227
#15	Search #10 AND #14	7

Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 09.09.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'diarrhea'/syn AND [embase]/lim	161 162
#2	'acetorphan'/syn AND [embase]/lim	415
#3	'diarrhea'/syn AND 'acetorphan'/syn AND [embase]/lim	259
#4	'economics'/syn AND [embase]/lim	395 973
#5	'cost'/syn AND [embase]/lim	397 391
#6	#4 OR #5	519 582
#7	#3 AND #6	28

Aneks 7. Selekcja analiz ekonomicznych



Aneks 8. Najistotniejsze wyniki analizy efektywności klinicznej

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa racekadotrylu w leczeniu biegunki u dzieci – **populacja leczona ambulatoryjnie.**

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Czas trwania biegunki (h)											
4 (2 RCT i 2 badania kohortowe)	Brak ograniczeń [^]	Bardzo istotna*	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	325	334	MD=-41,86 (95%CI:-66,99; -16,74)	krytyczna (8)	⊕○○○
Odsetek wyleczeń w ciągu 7 dni											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	35/50	30/53	RR=1,24 (95%CI: 0,92; 1,67)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Odsetek pacjentów z biegunką po 48 h											
1 (badanie kohortowe)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	28/70	61/78	RR=0,51 (95%CI: 0,38; 0,70), NNT=2,6	krytyczna (7)	⊕○○○
Częstość hospitalizacji w pierwszej dobie											
1 (badanie kohortowe)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	6/70	21/78	RR=0,32 (95%CI: 0,14; 0,74), NNT=5,5	wysoka (6)	⊕○○○
Częstość hospitalizacji w drugiej dobie											
1 (badanie kohortowe)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	4/70	28/78	RR=0,16 (95%CI: 0,06; 0,43), NNT=3,3	wysoka (6)	⊕○○○

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższaj	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów	Wyniki	Waga punktu	Jakość dowodów	
Liczba stolców po 24 h											
1 (RCT)	Istotne	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	25	25	MD=-3,40 (95%CI: -4,20; -2,60)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
Liczba stolców po 48 h											
1 (badanie kohortowe)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	75	73	MD=-2,70 (95%CI: -4,04; -1,36)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Liczba stolców 2. dnia											
2 (RCT)	Istotne	Bardzo istotna**	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	117	117	MD=-4,00 (95%CI: -5,48; -2,51)	krytyczna (7)	⊕○○○○
Liczba stolców biegunkowych 2. dnia											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	92	92	MD=-5,70 (95%CI: -6,35; -5,05)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○○
Średnia liczba stolców biegunkowych											
1 (RCT)	Istotne	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	25	25	MD=-10,08 (95%CI: -11,05; -9,11)	wysoka (6)	⊕⊕○○
Całkowita ilość przyjętego nawodnienia											
1 (RCT)	Istotne	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	25	25	MD=-730,00 (95%CI: -843,89; -616,11)	wysoka (5)	⊕⊕○○

Racekadotryl (Hidrasec®) w komplementarnym leczeniu ostrej biegunki u dzieci – analiza ekonomiczna

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższaj	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu	Jakość dowodów
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	86	82	RR=0,53 (95%CI: 0,31; 0,89), NNT=6,0	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Odsetek chorych wymagających nawadniania dożylnego											
1 (badanie kohortowe)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	35	37	RR=0,35 (95%CI: 0,13; 0,99), NNT=4,7	wysoka (6)	⊕⊕○○
Działania niepożądane łącznie											
2 (1 RCT i 1 badanie kohortowe)	Brak ograniczeń [^]	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	22/164	19/172	RR=1,22 (95%CI: 0,71; 2,10)	krytyczna (7)	⊕○○○
Wzdęcia											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	4/92	3/92	RR=1,33 (95%CI: 0,31; 5,79)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Ból brzucha											
2 (1 RCT i 1 badanie kohortowe)	Brak ograniczeń [^]	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	3/162	2/92	RR=1,45 (95%CI: 0,29; 7,16)	krytyczna (7)	⊕○○○

[^]Ze względu na fakt, że metaanalizowano wyniki z badań obserwacyjnych i RCT, wyjściową jakość dowodów oceniono jako niską (jak dla badań obserwacyjnych);
*I²=95%; I²=89%.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa racementrylu w leczeniu biegunki u dzieci – populacja hospitalizowana.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Czas trwania biegunki (h)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	135	135	MD=-64,00 (95%CI:-66,29; -61,71)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
Odsetek wyleczeń w ciągu 5 dni											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	57/68	44/72	RR=1,37 (95%CI: 1,11; 1,70), NNT=4,4	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Masa stolców po 24 h (g/h)											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	85	82	MD=-5,39 (95%CI: -10,06; -0,72)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Masa stolców po 48 h (g/h)											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	84	82	MD=-5,72 (95%CI: -9,96; -1,48)	wysoka (6)	⊕⊕○○
Masa stolców po 48 h (g/kg)											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	68	67	MD=-78,00 (95%CI: -115,59; -40,41)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○

Racekadotryl (Hidrasec®) w komplementarnym leczeniu ostrej biegunki u dzieci – analiza ekonomiczna



Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższaj	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów	Wyniki	Waga punktu	Jakość dowodów	
Masa stolców 2. dnia											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	135	135	MD=-87,00 (95%CI: -93,49; -80,51)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Całkowita masa stolców (g/kg)											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	203	202	MD=-221,79 (95%CI: -227,87; -215,71)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Ilość doustnych płynów nawadniających przyjęta w 1. dniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	68	67	MD=-219,00 (95%CI: -369,12; -68,88)	wysoka (5)	⊕⊕⊕○
Ilość doustnych płynów nawadniających przyjęta w 2. dniu											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	68	67	MD=-226,00 (95%CI: -414,50; -37,50)	wysoka (5)	⊕⊕⊕○
Odsetek chorych wymagających nawadniania dożylnego											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	8/135	18/135	RR=0,44 (95%CI: 0,20; 0,99), NNT=13,4	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Działania niepożądane łącznie											

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższaj	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu	Jakość dowodów
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	17/154	16/149	RR=1,03 (95%CI: 0,54; 1,95)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	5/154	1/149	RR=3,56 (95%CI: 0,60; 21,27)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
Wymioty											
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	42/154	38/149	RR=1,08 (95%CI: 0,79; 1,50)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Wzdęcia											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	30/135	33/135	RR=0,91 (95%CI: 0,59; 1,40)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○

*w badaniu Cezard 2001 nie podano wartości SD, a do obliczeń wykorzystano wartości poziomu istotności statystycznej.

Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analizy efektywności kosztów.

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.2, 3.3	jednoczynnikowa, wieloczynnikowa i probabilistyczna analiza wrażliwości
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	1.4	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	i. oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	2.6.1, 2.6.2	koszt preparatu Hidrasec i komparatora – doustnego płynu nawadniającego
	ii. oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	1.2, aneks 8	wyniki analizy efektywności klinicznej
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	3.1-3.4	terapia dominująca
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	nie dotyczy	istniała możliwość oszacowania kosztu QALY
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	nie dotyczy	terapia dominująca
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.10	
	f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.10	
	g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań	załączony w postaci	

	po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	odrębnego arkusza Excel	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	nie dotyczy	istnieją różnice w wynikach zdrowotnych
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	nie dotyczy	istnieją różnice w wynikach zdrowotnych
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a, i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty:		
	a) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	nie dotyczy	
	b) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	nie dotyczy	
6	Jeżeli analiza kliniczna, 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 dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	3.1	
	b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	3.1	
	c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt. 6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	nie dotyczy	terapia dominująca
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	nie dotyczy	horyzont czasowy analizy wynosi 6 dni
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	aneksy 1-5	przegląd systematyczny wartości użyteczności wraz ze strategią wyszukiwania oraz opisem prac włączonych i wykluczonych
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		

	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.9	2.9.1 jednoczynnikowa analiza wrażliwości 2.9.2 wieloczynnikowa analiza wrażliwości
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	2.9	2.9.1 jednoczynnikowa analiza wrażliwości 2.9.2 wieloczynnikowa analiza wrażliwości
	c) oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.2, 3.3	
	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
10	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3.1.2, 3.2.2, 3.3.1.2, 3.3.2.2	
	b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3.1.1, 3.2.1, 3.3.1.1, 3.3.2.1	
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.3	oszacowania przeprowadzono w horyzoncie właściwym dla analizowanej jednostki chorobowej
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	aneksy 1-4 i 6-7	
	Ogólne adnotacje		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
13	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	14
Tabela 2. Publikacje włączone do opracowania.....	15
Tabela 3. Prawdopodobieństwo wyleczenia w 48. godzinie leczenia dla pacjentów otrzymujących racekadotryl.....	19
Tabela 4. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w 48. godzinie leczenia dla pacjentów otrzymujących racekadotryl.....	19
Tabela 5. Zestawienie wartości użyteczności zastosowanych w analizie.	20
Tabela 6. Oszacowanie ceny produktu leczniczego Hidrasec (racekadotryl).....	23
Tabela 7. Oszacowanie ceny produktu leczniczego Gastrolit.	23
Tabela 8. Zużycie preparatu Hidrasec w trakcie leczenia.	24
Tabela 9. Zużycie doustnych płynów nawadniających (preparat Gastrolit).....	25
Tabela 10. Opis parametrów jednoczynnikowej analizy wrażliwości.	26
Tabela 11. Parametry wieloczynnikowej analizy wrażliwości.	27
Tabela 12. Rozkłady dystrybucji parametrów w analizie probabilistycznej.	28
Tabela 13. Wyniki – scenariusz podstawowy – perspektywa wspólna.....	30
Tabela 14. Wyniki – scenariusz podstawowy – perspektywa płatnika publicznego.....	30
Tabela 15. Hidrasec 10 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – niemowlęta poniżej 9 kg – perspektywa wspólna.	31
Tabela 16. Hidrasec 20 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – niemowlęta od 9 kg do 13 kg – perspektywa wspólna.	32
Tabela 17. Hidrasec 30 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – dzieci o masie ciała od 13 kg do 27 kg – perspektywa wspólna.	32
Tabela 18. Hidrasec 10 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – niemowlęta poniżej 9 kg – perspektywa płatnika publicznego.....	33
Tabela 19. Hidrasec 20 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – niemowlęta od 9 kg do 13 kg – perspektywa płatnika publicznego.....	34
Tabela 20. Hidrasec 30 mg 3 razy dziennie vs Gastrolit – dzieci o masie ciała od 13 kg do 27 kg – perspektywa płatnika publicznego.....	34
Tabela 21. Wyniki – scenariusz maksymalny – perspektywa wspólna.....	35
Tabela 22. Wyniki – scenariusz maksymalny – perspektywa płatnika publicznego.	35
Tabela 23. Wyniki – scenariusz minimalny – perspektywa wspólna.....	36
Tabela 24. Wyniki – scenariusz minimalny – perspektywa płatnika publicznego.	36
Tabela 25. Wyniki – analiza probabilistyczna – perspektywa wspólna.....	37
Tabela 26. Wyniki – analiza probabilistyczna – perspektywa płatnika publicznego.	38
Tabela 27. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 04.02.2013.....	43
Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 04.02.2013.....	43
Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 04.02.2013.	43
Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 04.02.2013.....	48
Tabela 31. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 04.02.2013.....	49
Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 04.02.2013.	49

Spis rycin

Rysunek 1. Schemat modelu.....	17
Rysunek 2. Wyniki przeglądu Lehert 2011 – ustąpienie biegunki po 48 godzinach.	18
Rysunek 3. Ustąpienie biegunki po 48 godzinach – obliczenia własne na podstawie danych z przeglądu Lehert 2011.	18
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo hospitalizacji w 48. godzinie leczenia – Alvarez Calatayud 2009.	19
Rysunek 5. Rozkład koszt-efekt – perspektywa wspólna.	37
Rysunek 6. Krzywa akceptowalności – perspektywa wspólna.....	38
Rysunek 7. Rozkład koszt-efekt – perspektywa płatnika publicznego.....	39
Rysunek 8. Krzywa akceptowalności – perspektywa płatnika publicznego.	40

Piśmiennictwo

- ¹ Baqui AH, Black RE, Yunus M, Hoque AR, Chowdhury HR, Sack RB. Methodological issues in diarrhoeal diseases epidemiology: definition of diarrhoeal episodes. *Int J Epidemiol.* 1991 Dec;20(4):1057-63.
- ² Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Paediatric Infectious Diseases. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46 Suppl 2:S81-122.
- ³ WHO. Diarrhoeal disease Fact sheet N°330. August 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/index.html>
- ⁴ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. Podstawowe tablice robocze – wstępne dane stan w dniu 29.02.2012 r. Warszawa 2012.
- ⁵ Rautenberg TA, Zerwes U, Foerster D, Aultman R. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:109-16.
- ⁶ Lehert P, Cheron G, Calatayud GA et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2011 April 20.
- ⁷ Alvarez Calatayud E, Pinei Simon G, Taboada Castro L et al. Efectividad de racecadotril en el tratamiento de la gastroenteritis aguda. *Acta Pediatr Esp* 2009;67(3):117-22.
- ⁸ Martin A, Cottrell S, Standaert B. Estimating utility scores in young children with acute rotavirus gastroenteritis in the UK. *J Med Econ* 2008;11(3):471-84.
- ⁹ Kind P, Hardman G, Macran S. UK Population Norms for EQ-5D, Discussion Paper 172. Anonymous. Anonymous. Centre for Health Economics York University. 2-98, 1999.
- ¹⁰ Rozporządzenie MZ 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. Ustaw RP; Warszawa 11 kwietnia 2012 roku, Poz. 388.