



**Hydrocortisonum-SF[®] (hydrokortyzon, tabletki) stosowany
w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej
niewydolności kory nadnerczy**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, kwiecień 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<p>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>SUN-FARM Sp. z o.o. Człekówka 75 05-340 Kołbiel</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU.....	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	9
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	10
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA.....	10
2.2. SKALA OCENY OBJAWÓW / STOPNIA NASILENIA PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY	12
2.3. ROKOWANIE.....	12
2.4. EPIDEMIOLOGIA PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY	12
2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY	13
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	15
2.7. PIERWOTNA I WTÓRNA NIEWYDOLNOŚĆ KORY NADNERCZY JAKO CHOROBA RZADKA.....	18
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	20
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	20
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	21
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE).....	25
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY.	25
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	25
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	27
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	28
7.1. STATUS REFUNDACYJNY GLIKOKOKORTYKOIDÓW DO STOSOWANIA OGÓLNEGO	28
7.2. WNIOSKOWANY SPOSÓB REFUNDACJI	32
7.3. KALKULACJA CEN I LIMITÓW FINANSOWANIA WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII.....	33
8. BIBLIOGRAFIA.....	36
9. SPIS TABEL	39

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACTH	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> ; Hormon adrenokortykotropowy.
AIDS	ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> ; Zespół nabytego niedoboru odporności
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd.	Brak danych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej
DHEA	Dehydroepiandrosteron
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ES	ang. <i>Endocrine Society</i> ; Towarzystwo Endokrynologiczne
ESPE	ang. <i>European Society for Paediatric Endocrinology</i> ; Europejskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
GC	Glikokortykosteroid
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
LWPES	ang. <i>Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society</i> ; Pediatryczne Towarzystwo Endokrynologiczne imienia Lawsona Wilkinsa
MR	ang. <i>modified release</i> ; Zmodyfikowane uwalnianie
NCATS	ang. <i>National Center for Advancing Translational Sciences</i> ; Narodowe Centrum Rozwoju Medycyny Translacyjnej
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NORD	ang. <i>National Organization for Rare Diseases</i> ; Narodowa Organizacja na rzecz Wąki z Zaburzeniami Rzadkimi
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	<i>Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych</i>
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
RCHM	Ang. <i>Royal Children's Hospital Melbourne</i> ; Królewski Szpital Dziecięcy w Melbourne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyzespółowa Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
SfE	ang. <i>Society for Endocrinology</i> ; <i>Towarzystwo Endokrynologiczne</i>
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WLR	Wykaz Leków Refundowanych

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do hydrokortyzonu (produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF[®], tabletki) stosowanego w leczeniu substytucyjnym u pacjentów z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] (hydrokortyzon, tabletki) [13] w ramach Wykazu Leków Refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie hydrokortyzonu (produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF[®], tabletki) [13],

(C) komparator (interwencja alternatywna stosowana w analizowanym wskazaniu), którą stanowi hydrokortyzon podawany doustnie w postaci tabletek. Istnieją na rynku nierefundowane produkty hydrokortyzonu, które zostaną prawdopodobnie zastąpione przez preparat Hydrocortisonum-SF[®] stąd wybrano jako komparator hydrokortyzon podawany doustnie w postaci tabletek. Hydrokortyzon jest najlepszym preparatem stosowanym w suplementacji pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy, z powodu podobieństwa hydrokortyzonu do endogennie produkowanego kortyzolu a dzięki temu możliwości substytucji hormonem zgodnie z dobowym cyklem uwalniania kortyzolu. Inne substancje z grupy sterydów nie umożliwiają podobnego wyrównania hormonalnego [17], [53]. Obecnie na rynku leków refundowanych [4] brak jest produktów zawierających

hydrokortyzon w postaci tabletek, w związku z czym w praktyce komparatorem jest nierefundowana technologia opcjonalna stanowiąca hydrokortyzon w postaci tabletek (produkt leczniczy Hydrocortisonum Jelfa[®], tabletki 20 mg). Dodatkowo na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego okazało się, że eksperci kliniczni zajmujący się leczeniem niewydolności kory nadnerczy wskazują, że jedynym komparatorem dla produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] powinny być inne preparaty zawierające hydrokortyzon w tabletkach dostępne obecnie na polskim rynku (produkt leczniczy Cortef[®] oraz Hydrocortisonum Jelfa[®]),

(O) wyniki zdrowotne (istotne klinicznie punkty końcowe) z zakresu skuteczności klinicznej (profil farmakokinetyczny, w tym: wyrównanie dobowego stężenia kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego (ang. *Adrenocorticotropic hormone*; ACTH), jakość życia) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, zmiana stężenia parametrów metabolicznych i kostnych).

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Pierwotna i wtórna niewydolność kory nadnerczy to schorzenie przebiegające z deficytem produkcji hormonów kory nadnerczy, głównie kortyzolu oraz objawami z tym brakiem związanymi. Główną przyczyną pierwotnej niewydolności kory nadnerczy jest autoimmunologiczne zapalenie kory nadnerczy (choroba Addisona), wtórnej – uszkodzenie lub nieprawidłowa funkcja przysadki [17].

Analizowane schorzenie zaliczane jest do chorób rzadkich i dotyka średnio [redacted]

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

Niewydolność kory nadnerczy to schorzenie wymagające leczenia pacjenta przez całe życie, jednakże kontrolowana nie wpływa znacząco na skrócenie jego długości. Wczesne objawy są mało specyficzne co znacząco utrudnia rozpoznanie, które ma miejsce zazwyczaj po wystąpieniu ostrej niewydolności kory nadnerczy (przełomu nerczycowego) mogącego skończyć się nawet śmiercią pacjenta. Diagnostyka polega głównie na porannym pomiarze stężenia kortyzolu we krwi i ACTH w surowicy [17].

Leczenie polega na terapii zastępczej mającej na celu wyrównanie poziomu hormonów by były zbliżone do tych obecnych w warunkach fizjologicznych. Standardowe leczenie obejmuje podawanie hydrokortyzonu w 2–3 podzielonych dawkach naśladujących dobowy cykl wydzielania kortyzolu [54], [53]. W terapii pierwotnej niewydolności kory nadnerczy dodatkowo stosuje się fludrokortyzon w celu uzupełnienia braków mineralokortykosteroidów – lek stosowany w innym wskazaniu niż analizowane, w związku z czym substancja ta nie może stanowić komparatora dla hydrokortyzonu w postaci tabletek.

Analizowaną interwencją wnioskowaną jest preparat Hydrocortisonum-SF® [13] zawierający hydrokortyzon w postaci tabletek będący syntetycznie otrzymywanym odpowiednikiem kortyzolu – głównego kortykosteroidu wydzielanego przez korę nadnerczy [31]. Substytucja hydrokortyzonem, umożliwi wyrównanie hormonalne najbardziej zbliżone do stanu fizjologicznego. Inne substancje możliwe do stosowania w leczeniu niewydolności kory nadnerczy (prednizon, prednizolon, deksametazon) posiadają zbliżone, ale nie identyczne działanie do kortyzolu oraz uniemożliwiają uzyskanie podobnego do fizjologicznego dobowego poziomu hormonów. Hydrokortyzon jest najbardziej optymalną metodą leczenia i jest stosowany jako lek pierwszego wyboru w niewydolności kory nadnerczy [17], [53], [54].

W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano żadnych polskich zaleceń w analizowanym wskazaniu. Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez Orphanet [8], Królewski Szpital Dziecięcy w Melbourne (ang. *Royal Children's Hospital Melbourne*; RCHM [29], Towarzystwo Endokrynologiczne (ang. *Endocrine Society*, ES [53], Towarzystwo Endokrynologiczne (ang. *Society for*

Endocrinology; SfE [25] oraz Grupę Roboczą Pediatricznego Towarzystwa Endokrynologicznego imienia Lawsons Wilkinsa oraz Europejskiego Towarzystwa Endokrynologii Pediatricznej (ang. *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and European Society for Paediatric Endocrinology Working Group*; LWPES/ ESPE [54] zalecają stosowanie hydrokortyzonu w leczeniu pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Do chwili obecnej (kwiecień 2015 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki)** stosowanego w leczeniu pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy [3]. Jednocześnie, na polski rynek sprowadzany jest w ramach importu docelowego preparat Cortef® (hydrokortyzon, tabletki 10mg) [10], który otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT oraz Rady Przejrzystości we wskazaniach: leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki oraz wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli. Schorzenia te prowadzą do pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy [51], [52].

Hydrokortyzon (tabletki) otrzymał pozytywną rekomendację francuskiej (HAS) agencji oceny technologii medycznych [28] w analizowanym wskazaniu, natomiast australijskie PBAC [33], kanadyjskie CADTH [37], brytyjskie NICE [34], niemieckie IQWiG [35] oraz szwedzkie SBU [36] nie oceniały do tej pory (kwiecień 2015 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych hydrokortyzonu stosowanego w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

W chwili obecnej żaden z preparatów hydrokortyzonu nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Preparaty hydrokortyzonu o niskiej zawartości substancji czynnej w jednostce (Cortef® 5 i 10 mg) dostępne są znikomej liczbie pacjentów na indywidualny wniosek w trybie importu docelowego. Liczba rozpatrzonych wniosków o import docelowy w/w produktu została

określona na: 158 w 2013 roku, 123 w 2014 roku i 4 do 12 lutego 2015 roku.

Firma SUN-FARM Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Proponowany sposób refundacji obejmuje finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Na podstawie analizy zapisów ustawy o refundacji leków [65], aktualnego statusu refundacji glikokortykoidów stosowanych doustnie, braku odpowiedników wnioskowanej technologii w Wykazie, preferowanego wykorzystania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu, realizacji importu docelowego preparatów hydrokortyzonu wskazującej zapotrzebowanie na wnioskowaną technologię w Polsce i aktualnego sposobu finansowania syntetycznych glikokortykoidów ustalono, że produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej. Wnioskowana technologia jako jedyny lek w grupie będzie wyznaczała limit finansowania

Przy uwzględnieniu sugerowanej przez Zamawiającego ceny zbytu netto produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® wynoszącej [redacted] PLN za opakowanie 60 tabletek zawierających 10 mg hydrokortyzonu ustalono, że cena detaliczna i zarazem limit finansowania wnioskowanej technologii lekowego będzie wynosił [redacted] PLN w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF®.

Poziom odpłatności świadczeniobiorcy ustalono na 30%, zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 4 ustawy o refundacji leków [65] (hydrokortyzon w analizowanym wskazaniu stosowany jest przewlekłe, przez okres dłuższy niż 30 dni; miesięczny koszt stosowania produktu Hydrocortisonum-SF® dla świadczeniobiorcy przy 30% poziomie odpłatności

nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 roku).

Ustalono, że w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® i zaakceptowania sugerowanej ceny zbytu netto analizowanego produktu przez Ministra Zdrowia koszt zdefiniowanej dziennej dawki hydrokortyzonu (30 mg/d) wyniesie [redacted] PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

Zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy świadczeniobiorcy koszt jednostkowy wnioskowanej technologii mieścił się w zakresie kosztów jednostkowych (DDD) aktualnie refundowanych glikokortykoidów stosowanych doustnie.

Z perspektywy płatnika publicznego koszt jednostkowy wnioskowanej technologii (DDD hydrokortyzonu) będzie istotnie niższe ([redacted] od kosztu jednostkowego leków sprowadzanych w trybie importu docelowego ([redacted])).

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do hydrokortyzonu (produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF[®], tabletki) stosowanego u pacjentów z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] (hydrokortyzon, tabletki, 10 mg) w ramach Wykazu Leków Refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] (hydrokortyzon, tabletki) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA (ang. *Health Technology Assessment*), dotyczących hydrokortyzonu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF[®] (hydrokortyzon, tabletki) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (hydrokortyzon, produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF[®], tabletki) stanowią pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Niewydolność kory nadnerczy to schorzenie charakteryzujące się niedoborem produkcji lub aktywności glikokortykosteroidów z możliwym jednoczesnym deficytem mineralokortykosteroidów i adrenogenów wydzielanych przez korę nadnerczy [17].

Wyróżniamy pierwotną i wtórną niewydolność kory nadnerczy. Zaburzenia wydzielania hormonów w niewydolności pierwotnej wynikają ze zmian chorobowych w korze nadnerczy, natomiast we wtórnej niewydolności ilości hormonów przysadki jest niewystarczająca by pobudzić syntezę hormonów w korze nadnerczy [17], [38].

Główną przyczyną pierwotnej niewydolności kory nadnerczy jest autoimmunologiczne zapalenie kory nadnerczy (choroba Addisona), do innych czynników zaliczamy: gruźlicę, infekcję grzybiczą, związane z zespołem nabytego niedoboru odporności (ang. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*; AIDS) zakażenia oportunistyczne, choroby genetyczne (wrodzony przerost nadnerczy, niedobór 21-hydroksylazy niezbędnej do produkcji prekursorów hormonu adrenokortykotropowego (ang. *Adrenocorticotropic hormone*; ACTH) i kortyzolu [53]), guzy lub leczenie niektórymi lekami (np. ketokonazolem) [1]. Przyczynami występowania wtórnej niewydolności kory nadnerczy są: długotrwałe steroidoterapia, guz okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, wielohormonalna niedoczynność przysadki, izolowany niedobór hormonu adrenokortykotropowego ACTH [17], [21], [24].

Do wczesnych objawów pierwotnej niewydolności kory nadnerczy zaliczamy zmęczenie, utratę energii, złe samopoczucie, utratę wagi, mdłości, anoreksję, bóle mięśni i stawów a także miejscowe ciemnienie skóry (charakterystyczne dla choroby Addisona). Późnymi objawami są hipotonia ortostatyczna, hipoglikemia, potrzeba spożywania soli, niedobór dehydroepiandrosteronu. Objawy wtórnej niewydolności kory nadnerczy przypominają powyżej wymienione, ale występują w słabszym natężeniu. Dodatkowo obserwuje się bielactwo [17], [21], [38]. Nieleczona niewydolność kory nadnerczy może prowadzić do ostrej postaci (przełom nadnerczowy). Charakteryzuje je niskie

ciśnienie tętnicze, hipowolemia, nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia neurologiczne prowadzące nawet do śpiączki. U dzieci obserwuje się drgawki i uraz mózgu [18].

Rozpoznanie niewydolności nadnerczy jest utrudnione ze względu na niespecyficzny obraz wczesnych objawów schorzenia. Często przełom nadnerczowy jest pierwszym objawem pozwalającym na postawienie diagnozy. Badanie poziomu kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w osoczu jest kluczowe w rozpoznaniu i pozwala na określenie charakteru niewydolności: pierwotny lub wtórny [17], [18].

W przypadku pierwotnej niewydolności kory nadnerczy niskiemu poziomowi kortyzolu towarzyszy wysoki poziom ACTH, w przypadku wtórnej obok niskiego poziomu kortyzolu obserwuje się niski poziom ACTH [41].

Diagnostyka pierwotnej niewydolności kory nadnerczy [17], [24].

- kortyzolemia badana w godzinach porannych (zakres prawidłowy: 165–680 nmol/L): <165 nmol/L niewydolność kory nadnerczy; <300 nmol/L niewykluczone wystąpienie niewydolności kory nadnerczy; >550 nmol/L wykluczenie pierwotnej niewydolności kory nadnerczy,
- badanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w osoczu badane w godzinach porannych (zakres prawidłowy: 4,5–12 pmol/L): >22 pmol/L niewydolność kory nadnerczy (>45 pmol/L wartość najczęściej występująca),
- test stymulacji kortykotropiną w standardowej dawce (zakres prawidłowy: pik >550 nmol/L): <500 nmol/L niewydolność kory nadnerczy,
- test na obecność autoprzeciwciał przeciw 21-hydroksylazie.

Diagnostyka wtórnej niewydolności kory nadnerczy [17], [24].

- kortyzolemia badana w godzinach porannych (zakres prawidłowy: 165–680 nmol/L): <100 nmol/L niewydolność kory nadnerczy; 100-500 nmol/L niewykluczone wystąpienie niewydolności kory nadnerczy; >500 nmol/L wykluczenie wtórnej niewydolności kory nadnerczy,
- badanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w osoczu badane w godzinach porannych (zakres prawidłowy: 4,5–12 pmol/L): <12 pmol/L niewykluczone wystąpienie niewydolności kory nadnerczy,
- test stymulacji kortykotropiną w standardowej dawce (zakres prawidłowy: pik >500 nmol/L): <500 nmol/L niewydolność kory nadnerczy; <600 nmol/L niewykluczone wystąpienie niewydolności kory nadnerczy,

2.1. Opis problemu zdrowotnego – definicja

2.2. Skala oceny objawów/stopnia nasilenia pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy

2.3. Rokowanie

2.4. Epidemiologia pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy



- test stymulacji kortykotropiną w niskiej dawce (zakres prawidłowy: pik >500 nmol/L): <500 nmol/L niewydolność kory nadnerczy; <600 nmol/L niewykluczone wystąpienie niewydolności kory nadnerczy,
- test stymulacji kortykotropiną o przedłużonym uwalnianiu (zakres prawidłowy: pik >500 nmol/L): <500 nmol/L niewydolność kory nadnerczy,
- test tolerancji glukozy (zakres prawidłowy: pik >500 nmol/L): <500 nmol/L niewydolność kory nadnerczy, <550 nmol/L niewykluczone wystąpienie niewydolności kory nadnerczy,
- rezonans magnetyczny obrazujący obszary przysadki i podwzgórza.

2.2. SKALA OCENY OBJAWÓW/STOPNIA NASILENIA PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

Brak zidentyfikowanych skal pozwalających na ocenę nasilenia objawów towarzyszących niewydolności kory nadnerczy.

2.3. ROKOWANIE

Pierwotna niewydolność nadnerczy nie jest wyleczalna, jednakże przy odpowiednim leczeniu nie wpływa na długość życia pacjenta [40], [44]. Obecnie zalecana terapia zastępcza glikokortykosteroidami wymaga dokładnego monitorowania poziomu hormonów i optymalizacji dawki aby uniknąć efektów niepożądanych [42]. Wyeliminowanie przyczyny (np. guza) we wtórnej niewydolności kory nadnerczy może, ale nie musi prowadzić do ustąpienia choroby [19]. Nieleczona prowadzi do ostrej postaci (przełom nadnerczowy) która może doprowadzić do zgonu. Czynnikiem mogącymi wywołać przełom nadnerczowy są: operacja, uraz psychiczny, stres, gorączka lub współistniejąca infekcja [17].

Zaleca się aby pacjenci zostali przeszkoleni w zakresie prawidłowej kontroli choroby i postępowania w przypadku wystąpienia ostrej postaci [17]

2.4. EPIDEMIOLOGIA PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

2.4.1. EPIDEMIOLOGIA PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY W POLSCE

Nie zidentyfikowano danych w zakresie chorobowości, zapadalności i śmiertelności w populacji polskiej.

2.4.2. EPIDEMIOLOGIA PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY NA ŚWIECIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Niewydolność kory nadnerczy może dotknąć pacjentów z każdej grupy wiekowej. Pierwotna niewydolność dotyczy zazwyczaj pacjentów w wieku 20–40 lat, częściej kobiet niż mężczyzn, natomiast wtórna pacjentów w wieku 30–60 lat [18].

Zawyżona śmiertelność w porównaniu do populacji osób zdrowych związana jest z chorobami układu krążenia, układu oddechowego i nowotworami w pierwotnej niewydolności oraz chorobami układu krążenia we wtórnej niewydolności [22].

2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY

Leczenie pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy trwa przez całe życie i polega na wyrównaniu istniejących braków hormonalnych z uwzględnieniem przyczyny niewydolności. Manifestacja kliniczna wynika z braku kortyzolu oraz nadmiernej produkcji lub niedoboru ACTH które leczenie substytucyjne stara się uzupełnić.

Glikokortykosteroidy (leczenie podstawowe):

1. Terapia zastępcza hydrokortyzonem będącym najlepszym fizjologicznym zamiennikiem kortyzolu (możliwa substytucja octanem kortyzolu w przypadku niedostępności hydrokortyzonu).

Hydrokortyzon podaje się w tabletkach, w podzielonych dawkach naśladując dobowy cykl wydzielania hormonów kory nadnerczy: 2–3 dawki, 10–25 mg (pierwotna niewydolność 20–25 mg, wtórna niewydolność 10–15 mg [19]). $\frac{1}{2}$ do $\frac{2}{3}$ całkowitej dziennej dawki powinna zostać przyjęta rano.

Dawka powinna być odpowiednio zwiększana w stanach stresu, przy występujących infekcjach lub przy planowanej operacji. Zaleca się podanie dodatkowych 5 do 10 mg hydrokortyzonu w sytuacji przedłużonego wysiłku fizycznego lub zwiększonego stresu psychicznego oraz 35–70 mg w przypadku gorączki, infekcji lub mniej poważnych operacji. Zaleca się podawanie większej dawki hydrokortyzonu także w przypadku poważnych operacji, intensywnego leczenia, porodu oraz innych schorzeń [17], [38], [24], [18]. Wyniki badań pokazują, że notuje się zmniejszoną jakość życia pacjentów a także liczne działania niepożądane wynikające z trudności w ustaleniu optymalnego schematu leczenia [42], [43].

2. Terapia zastępcza glikokortykosteroidami o długim okresie półtrwania: prednizolon, prednizolon, deksametazon. Ze względu na działania niepożądane nie jest to zalecane leczenie [18], [17].

Mineralokortykosteroidy (tylko w pierwotnej niewydolności kory nadnerczy):

Terapia zastępcza fludrokortyzonem. Dawka pojedyncza 0,05–0,25 mg, rano [17], [38], [18].

Androgeny (leczenie opcjonalne): Terapia zastępcza dehydroepiandrosteronem (DHEA), szczególnie zalecana u kobiet. Dawka pojedyncza 25–50 mg, rano [17], [18].

W przypadku wystąpienia ostrej postaci niewydolności nadnerczy zaleca się podawanie dożylnie hydrokortyzonu, glukozy oraz nawodnienie przy pomocy roztworu soli fizjologicznej stale monitorując czynność serca. W niektórych przypadkach może być wymagane podanie mineralokortykosteroidów.

Hydrokortyzon jest syntetycznym odpowiednikiem endogennie wydzielanego przez korę nadnerczy glikokortykosteroidu – kortyzolu. Wywiera wpływ na wiele narządów. W fizjologicznym stężeniu zapewnia równowagę metaboliczną gospodarki białkowo-węglowodanowej, zwiększa wytwarzanie glikogenu i rozpad białek w wątrobie, powoduje mobilizację tłuszczów i zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. W większych stężeniach wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne i przeciwświądowe. Jest szeroko stosowany w medycynie w schorzeniach

automimmunologicznych, leczeniu wstrząsów, alergii. Podawanie dawek hydrokortyzonu uzupełniających dobowe wydzielanie kortyzolu nie powoduje działań niepożądanych, przy długotrwałym stosowaniu obserwuje się m. in. zwiększenie masy ciała, osłabienie siły mięśni, osteoporozę oraz zaburzenia kory nadnerczy [16].

2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Tabela 1. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy (kwiecień 2015 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[29]	Australia	The Royal Children's Hospital Melbourne	2011	<p>Substytucyjna terapia u dzieci (noworodki – powyżej 13 roku życia): Pierwotna niewydolność kory nadnerczy: hydrokortyzon w dawce doustnej ok. 10–15 mg/m² dziennie oraz fludrokortyzon w dawce doustnej 50–100 µg dziennie. Wtórna niewydolność kory nadnerczy: hydrokortyzon w dawce doustnej ok. 5–8 mg/m² dziennie.</p>
[38]		ORPHAN	2012	<p>Pierwotną niewydolność kory nadnerczy leczy się przez całe życie pacjenta. W celu uzupełnienia braku kortyzolu stosuje się hydrokortyzon (glikokortykosteroid) w postaci doustnej 10–25 mg w podzielonej dawce (2-3 razy dziennie). Dawka powinna być indywidualnie ustalona uwzględniając samopoczucie, występowanie objawów przedawkowania i niedoszacowania dawki, a także dostosowana do poziomu stanu stresu pacjenta. W celu uzupełnienia mineralokortykosteroidów stosuje się fludrokortyzon. Uzupełnianie niedoborów dehydroepiandrosteronu nie jest obowiązkowe.</p>
[25]		Society for Endocrinology	2011	<p>U pacjentów ze stabilną wtórną niewydolnością kory nadnerczy zaleca się podawanie hydrokortyzonu w stałej dawce 10–30 mg, w trzech podzielonych dawkach. Leczenie wrodzonego przerostu kory nadnerczy wywołanego niedoborem 21-hydroksylazy której brak uniemożliwia syntezę prekursorów kortyzolu i ACTH</p>
[53]	Światowe	Endocrine Society	2010	<p>Leczenie parenteralne powinno pozostać leczeniem eksperymentalnym, w związku z czym nie rekomenduje się konkretnych schematów leczenia. Sugeruje się, by leczenie parenteralne prowadzone było zgodnie z protokołami zatwierdzonymi przez niezależnie komisje etyczne w ośrodkach w których możliwym jest zbieranie danych o jak największej ilości pacjentów w celu oceny korzyści i ryzyka takiego leczenia. Rekomenduje się stosowanie hydrokortyzonu lub innych długodziałających GC (prednizon, prednizolon, deksametazon) u dorosłych pacjentów. Pacjenci w okresie wzrastania Rekomenduje się leczenie pacjentów w okresie wzrastania hydrokortyzonem w tabletkach, natomiast nie rekomenduje się podawania tego leku w postaci zawiesin doustnych ani stosowania glikokortykosteroidów o przedłużonym działaniu. Rekomenduje się zwracanie uwagi objawy świadczące o zbyt dużej dawce GC jak również niewystarczającej supresji androgenów. Rekomenduje się leczenie fludrokortyzonem wraz z suplementacją chlorku sodu pacjentów w okresie po narodzeniu do wczesnego dzieciństwa. Rekomenduje się zwiększenie dawki GC w przypadku: choroby przebiegającej z gorączką powyżej 38,5°C, chorobami układu pokarmowego przebiegającymi z odwodnieniem, operacji chirurgicznych z całkowitym znieczuleniem a także rozległych urazów. Nie rekomenduje się zwiększania dawek GC w przypadku: wzmożonej aktywności umysłowej, stresu emocjonalnego, drobnych chorób oraz wysiłku fizycznego.</p>

Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[54]		Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) and The European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Working Group	2002	<p>Rekomenduje się stałe monitorowanie poziomu hormonów w celu kontrolowania leczenia.</p> <p>Nie jest polecane hamowanie wydzielania naturalnych hormonów w celu uniknięcia efektów niepożądanych związanych z wysokimi dawkami leków.</p> <p>Leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy wywołanego niedoborem 21–hydroksylazy</p> <p>Leczenie pacjentów powinno polegać na suplementacji steroidów z jednoczesną próbą minimalizowania ryzyka dostarczenia ich w zbyt dużej ilości. Początkowa dawka hydrokortyzonu dla niemowlaków może wynosić 25 mg/m² powierzchni ciała, jednakże standardowo podaje się 10–15 mg/m² powierzchni ciała w trzech podzielonych dawkach. Nie jest rekomendowane podawanie zawieszin doustnych, zaleca się podawanie podzielonych lub rozkruszonych tabletek u dzieci rosnących.</p> <p>Ze względu na konieczność konwersji octanu kortyzonu do postaci aktywnej zaleca się hydrokortyzon jako lek pierwszego wyboru.</p> <p>Pomimo iż hydrokortyzon zalecany jest w leczeniu dzieci po zakończeniu okresu wzrostu, może zostać zamieniony dłużej działającymi GC: prednizolonem, prednizonem, deksametazonem. W porównaniu do hydrokortyzonu wpływają one niekorzystnie na mineralizację kości.</p> <p>Zaleca się leczenie fludrokortyzonem w terapii łączonej z GC u pacjentów cierpiących na klasyczną postać schorzenia.</p> <p>Zaleca się suplementację solą spożywczą w dawce 1–3g dziennie.</p> <p>W sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania zaleca się podwyższenie dawki GC 2–3 krotnie.</p> <p>Leczenie prenatalne nieklasycznej formy schorzenia nie jest rekomendowane, dopuszcza się leczenie postaci klasycznej.</p>

W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej nie zidentyfikowano żadnych polskich zaleceń w analizowanym wskazaniu (pierwotna i wtórna niewydolność kory nadnerczy).

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z pierwotną i wtórną niedoczynnością kory nadnerczy zalecają stosowanie takich leków jak: hydrokortyzon [25], [29], [38], [54], [53] prednizolon [54], [53], prednizon [54], [53], dektrametazon [54], [53], octan kortyzonu [54], fludrokortyzon [38], [29], [54], [53] oraz dehydroepiandrosteron [38], [29]. Terapią podstawową w leczenie pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy jest terapia zastępcza hydrokortyzonem zalecaną przez wszystkie przedstawione wytyczne. Lek powinien być przyjmowany w podzielonych dawkach, najlepiej 2–3, aby naśladować naturalny cykl uwalniania hormonów przez zdrowy gruczoł. Dodatkowo można podawać dehydroepiandrosteron. W pierwotnej niewydolności kory nadnerczy zaleca się także podawanie fludrokortyzonu w celu uzupełnienia braku mineralokortykosteroidów.

W celu odnalezienia dodatkowych wytycznych postępowania terapeutycznego w przypadku pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy przeszukano również strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw i organizacji: Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute of Health and Clinical Excellence*; NICE) [34], Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia Forth Valley (ang. *National Health Service Forth Valley*; NHS [23], Choroby Rzadkie Wielka Brytania (ang. *Rare Disease United Kingdom*) [55], Szkocka Międzypaństwowa Sieć Wytycznych (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; SIGN) [56], Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*; WHO) [57], Narodowa Organizacja na rzecz Wąki z Zaburzeniami Rzadkimi (ang. *National Organisation for Rare Diseases*; NORD) [58], Narodowe Centrum Rozwoju Medycyny Translacyjnej Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. *National Center for Advancing Translational Sciences National Institutes of Health*; NCATS NIH), Rare Diseases Europe EURORDIS [59], The Canadian Addison Society [60], Health Canada [61] niemniej nie zidentyfikowano dodatkowych wytycznych/rekomendacji dotyczących analizowanego wskazania.

2.7. PIERWOTNA I WTÓRNA NIEWYDOLNOŚĆ KORY NADNERCZY JAKO CHOROBA RZADKA

Na podstawie przedstawionej chorobotwórczości, analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona **chorób rzadkich**.

Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 tys. Osób [5], [6]. W Polsce obowiązuje definicja choroby rzadkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia

11 marca 2015 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że **choroba rzadka występuje z częstością ≤ 5 przypadku na 10 000 osób [7].**

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30–40 mln (6–8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [6], [8]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 2,3–3 mln pacjentów [8]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [11].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [5], [6], [12].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [6].

Przyznanie statusu leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [5].

We wskazaniu pierwotna lub wtórna niewydolność kory nadnerczy, następujące substancje/produkty lecznicze otrzymały desygnację Komitetu do spraw Leków Sierocych jako lek sierocy [45]:

- hydrokortyzon, tabletki o modyfikowanym uwalnianiu (Plenadren®) [46],
- hydrokortyzon, tabletki o modyfikowanym uwalnianiu [47],
- dehydropeiandrosteron (DHEA), tabletki (Prasteron®) [48].

- 2.7. Pierwotna i wtórna niewydolność kory nadnerczy jako choroba rzadka
3. Interwencja wnioskowana
4. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu



Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych cierpiących na pierwotną i wtórna niewydolność kory nadnerczy, **produkty lecznicze** stosowane w wymienionym wskazaniu **można zaklasyfikować jako leki sieroce, a więc mające priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.**

3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie hydrokortyzonu w formie tabletek (produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF®).

Informacje dotyczące: formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania hydrokortyzonu znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) [13].

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – hydrokortyzon (produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF®, tabletki) stosowanej u pacjentów z pierwotną lub wtórna niewydolnością kory nadnerczy brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2009 [2] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na tej podstawie w pierwszej kolejności jako komparatory dla hydrokortyzonu stosowanego w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z opinią ekspertów klinicznych mogą być stosowane w analizowanym wskazaniu:

- hydrokortyzon,
- prednisolon,
- prednizon,
- deksametazon,
- metyloprednisolon,
- betamethason [64].

Co więcej powyższe potwierdzają również zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej [25], [29], [38], [53], [54]. Dodatkowo zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie: octanu kortyzonu [54], fludrokortyzonu [29], [38], [53], [54] oraz dehydroepiandrosteronu [29], [38].

W pierwszej kolejności wyeliminowano te substancje czynne, które posiadają częściowo rozbieżne wskazanie rejestracyjne niż analizowana technologia wnioskowana (pierwotna i wtórna niewydolność kory nadnerczy):

- dehydroepiandrosteron (produkt leczniczy Biosteron® [62]) – zarejestrowany we wskazaniu: uzupełnianie niedoboru dehydroepiandrosteronu. Preparat posiada inne wskazania rejestracyjne.

Octan kortyzonu to substancja wymagająca konwersji do postaci czynnej w związku z czym hydrokortyzon (podawany bezpośrednio w formie aktywnej) rekomendowany jest, jako lek pierwszego wyboru [54]. Niektórzy Autorzy uwzględniają stosowanie octanu kortyzolu tylko w przypadku braku obecności kortyzolu na rynku [17]. Obecnie (kwiecień 2015 rok) na polskim rynku brak jest dostępnych preparatów zawierających octan kortyzonu [4], [32], [31]. W związku z powyższym spośród możliwych komparatorów wykluczono octan kortyzolu.

Zarówno pierwotna jak i wtórna niewydolność kory nadnerczy to schorzenie, w których obserwuje się niedobór hormonu wytwarzanego przez korę nadnerczy – kortyzolu. Hydrokortyzon to uzyskiwany na drodze syntezy chemicznej związek będący odpowiednikiem kortyzolu. Podanie tego leku pozwala na

suplementację substancją identyczną z endogennym hormonem i przywrócenie fizjologicznej równowagi hormonalnej [17]. Naśladowanie dobowego rytmu wydzielania kortyzolu możliwe jest poprzez przyjmowanie hydrokortyzonu w podzielonych dawkach o różnych porach dnia [24]. Wytyczne wymieniają także inne związki, niebędące identycznymi z kortyzolem - prednizolon, prednizon oraz deksametazon, fludrokortyzon [17], [18], [29], [38], [53], [54]. Wykazują one zbliżone działanie farmakologiczne, jednakże są związkami o dłuższym czasie półtrwania co może prowadzić do ich gromadzenia się w organizmie, a także uniemożliwia uzyskanie dobowego poziomu hormonu zbliżonego do fizjologicznego [19]. Podwyższony poziom glikokortykosteroidów może być także przyczyną licznych poważnych działań niepożądanych (np. osteoporoza) w związku z czym substancje te nie są rekomendowane jako leki pierwszego wyboru [17], [18], [53]. **Lekiem pierwszego wyboru jest hydrokortyzon** [53]. W związku z powyższym spośród możliwych komparatorów wyeliminowano: prednizon, prednizolon, deksametazon oraz fludrokortyzon. Co więcej ankietowani eksperci kliniczni nie wskazują fludrokortyzonu jako substancji czynnej stosowanej w analizowanym wskazaniu [64].

Wskazany przez ekspertów klinicznych betamethason [69] został wykluczony z puli potencjalnych komparatorów ze względu na fakt, że produkt leczniczy Celestone® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań, który to nie stanowi komparatora dla zastosowania hydrokortyzonu w postaci tabletek ze względu na inną postać i formę podania. Co więcej metyloprednisolon został również wykluczony z puli potencjalnych komparatorów ze względu na fakt niskiego wykorzystania w praktyce klinicznej, co wykazali ankietowani eksperci w ramach badania kwestionariuszowego dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny [64].

Wyniki badania ankietowego dostarczonego przez Podmiot odpowiedzialny wśród czterech ekspertów klinicznych wykazało, że komparatorem dla zastosowania produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) powinien być hydrokortyzon podawany doustnie w postaci tabletek [64]. Szczegółowe wyniki badania kwestionariuszowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wyniki badania kwestionariuszowego dostarczonego przez Podmiot odpowiedzialny [64].

Pytanie		Ekspert 1.*	Ekspert 2.**	Ekspert 3.***	Ekspert 4.****	Średnia	Liczba wskazań
Proszę o podanie jakie substancje czynne, o jakiej mocy jednostki i statusie refundacyjnym są w chwili obecnej stosowane wśród pacjentów, u których	Hydrocortyzon 20 mg pełnopłatny (produkt leczniczy Hydrocortisonum Jelfa®)	0,0%	50,0%	80,0%	0,0%	32,5%	2
	Hydrokortyzon 10 mg import docelowy (produkt leczniczy Cortef®)	97,0%	50,0%	0,0%	100,0%	61,8%	3

Pytanie		Ekspert 1.*	Ekspert 2.**	Ekspert 3.***	Ekspert 4.****	Średnia	Liczba wskazań
możliwe byłoby stosowanie preparatu hydrokortyzonu o mocy tabletki 10 mg w leczeniu substytucyjnym	Prednizolon	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	1
	Prednizon	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	1
	Dexametazon	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%	1
	Metylprednisolon	0,0%	0,0%	20,0%	0,0%	5,0%	1
Proszę o podanie jakie substancje czynne, o jakiej mocy jednostki i statusie refundacyjnym są w chwili obecnej stosowane w leczeniu substytucyjnym wśród wszystkich pacjentów z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnercza.	Hydrokortyzon 20 mg pełnopłatny (produkt leczniczy Hydrocortisonum m Jelfa®)	95,00%	50,00%	100,00%	0,00%	61,3%	3
	Hydrokortyzon 10 mg import docelowy (produkt leczniczy Cortef®)	0,00%	50,00%	0,00%	100,00%	37,5%	2
	Prednizolon	1,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,3%	1
	Prednizon	1,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,3%	1
	Dexametazon	1,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,3%	1
	Metylprednisolon	1,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,4%	1
	Betamethason	0,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,1%	1

*dr n. med. Roman Kuczerowski. **dr hab. n. med. Artur Mazur. ***lek. med. Krystyna Góralczyk. ****lek. med. Adam Dudek

Powyższy wybór komparatora można uzasadnić: zakresem wykorzystania preparatów zawierających hydrokortyzon tj.: produkt leczniczy Hydrocortisonum Jelfa®, produkt leczniczy Cortef® (na podstawie wyników badania kwestionariuszowego ustalono, że w/w preparaty hydrokortyzonu stosowane są wśród co najmniej 95% pacjentów z analizowanej populacji – średnio u 98,8% pacjentów z analizowanej populacji), a także wskazanym przez ekspertów klinicznych kształtem rynku przejmowanego przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji (w/w preparaty obejmowały średnio 94,3% przejmowanego rynku) [64]. Co więcej, powyższe potwierdza również opinia eksperta klinicznego (pisemna opinia na temat liczby pacjentów w Polsce i praktyki klinicznej uzyskana od eksperta – dr n. med. Roman Kuczerowski) dostarczona przez Podmiot Odpowiedzialny [63], w której to ekspert zaznacza, że jedynie nieznaczny odsetek pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy otrzymuje prednizolon oraz prednizon. Dodatkowo ekspert wskazuje, że lekiem z wyboru w leczeniu substytucyjnym wymaganym ze wskazań życiowych jest hydrokortyzon [63].

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1]. Obecnie (kwiecień 2015 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 7 kwietnia 2015 roku [3] brak jest dostępnych preparatów zawierających hydrokortyzon w tabletkach w leczeniu pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy ze środków publicznych. Hydrokortyzon w postaci tabletek obecnie (kwiecień 2015 rok) jest finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 7 niniejszego opracowania).

W związku z powyższym spośród potencjalnych komparatorów wybrano **technologię opcjonalną nie refundowaną** w analizowanym wskazaniu, którą jest hydrokortyzon w postaci tabletek. Na terenie Polski obecnie (kwiecień 2015 rok) dopuszczony do obrotu jest produkt leczniczy Hydrocortisonum Jelfa® (hydrokortyzon, tabletki, 20 mg) [14], ze względu na zakres wykorzystania tej technologii.

Obecnie (kwiecień 2015 rok) hydrokortyzon na polskim rynku dostępny jest tylko w dawce 20 mg co powoduje wiele problemów związanych z właściwym dawkowaniem u dzieci i efektywną farmakoterapią. Z powyższych względów na polski rynek sprowadzany jest w ramach importu docelowego (na warunkach określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne [10]) produkt leczniczy Cortef® (hydrokortyzon, tabletki 10 mg). Produkt leczniczy Cortef® (hydrokortyzon, tabletki) otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT [50], [49] oraz Rady Przejrzystości we wskazaniach: leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki oraz wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli, a więc schorzeniach prowadzących do pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Podsumowując, za odpowiedni komparator do porównania z hydrokortyzonem podawanym doustnie w postaci tabletek (produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF®, tabletki 10 mg hydrokortyzonu) w analizowanym wskazaniu (pierwotna lub wtórna niewydolność kory nadnerczy) wybrano hydrokortyzon podawany doustnie w postaci tabletek (produkt leczniczy Hydrocortisonum Jelfa® tabletki 20 mg hydrokortyzonu oraz produkt leczniczy Cortef® tabletki 10 mg hydrokortyzonu) ze względu na: wytyczne praktyki

klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania, finansowanie ze środków publicznych w Polsce.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - profil farmakokinetyczny, w tym: wyrównanie dobowego stężenia kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH),
 - jakość życia,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - zmiana stężenia parametrów metabolicznych i kostnych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ NIEWYDOLNOŚCI KORY NADNERCZY.

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Tabela 3. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w leczeniu pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy (kwiecień 2015 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Hydrokortyzon (produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF[®]) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].
Hydrokortyzon (produkt leczniczy Hydrocortisonum Jelfa[®]) [Komparator]	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTMiT oraz Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie wydali dotychczas żadnych stanowisk lub rekomendacji odnośnie finansowania ze środków publicznych interwencji wnioskowanej - hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek w dawce 10 mg (produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF[®]) oraz wybranego komparatora hydrokortyzonu podawanego doustnie w postaci tabletek w dawce 20 mg (produkt leczniczy Hydrocortisonum Jelfa[®]) stosowanych w terapii pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy (kwiecień 2015 rok).

Jednocześnie Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydał dwie pozytywne rekomendacje dla produktu leczniczego Cortef[®] (hydrokortyzon, tabletki) [50], [49] dotyczące zasadności wydawania zgód na refundację tego preparatu we wskazaniu: wielohormonalna niedoczynność przysadki oraz wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli. Rada przejrzystości pozytywnie oceniła zasadność refundacji preparatu Cortef[®] (hydrokortyzon, tabletki) w leczeniu wielohormonalnej niedoczynności przysadki oraz wrodzonym przerostem nadnerczy z utratą soli [51], [52]. Obydwa wskazania dotyczą schorzenia mogącego przekształcić się w pierwotną lub wtórną niewydolność kory nadnerczy, a więc wskazania analizowanego dla interwencji wnioskowanej. Pozytywna rekomendacja została wydana ze względu na brak dostępnych preparatów zawierających hydrokortyzon w postaci tabletek w dawce niższej niż 20 mg. Utrudnia to właściwe dawkowanie u dzieci i w konsekwencji może prowadzić do niepożądanych następstw związanych z chorobami układu krążenia, zaburzeniami metabolizmu węglowodanów oraz ubytku masy kostnej.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (hydrokortyzon, tabletki) oraz komparatora (hydrokortyzon, tabletki) stosowanych w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Ocena interwencji wnioskowanej oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy (kwiecień 2015 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	Hydrokortyzon (podanie doustne)	Brak rekomendacji [33].	-
	Komparator			
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana	Hydrokortyzon (podanie doustne)	Brak rekomendacji [37].	-
	Komparator			
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana	Hydrokortyzon (podanie doustne)	Brak rekomendacji [34].	-
	Komparator			
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	Hydrokortyzon (podanie doustne)	Negatywna rekomendacja [27]. <i>Komentarz.</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Plenadren® (hydrokortyzon tabletki 20 mg i 5 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu (ang. <i>modified release</i> ; MR) w leczeniu niewydolności kory nadnerczy u osób dorosłych w związku z niedostarczeniem wymaganej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.	Grudzień 2012
	Komparator			
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	Hydrokortyzon (podanie doustne)	Negatywna rekomendacja [26]. <i>Komentarz.</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Plenadren® (hydrokortyzon tabletki 20 mg i 5 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu (ang. <i>modified release</i> ; MR) w leczeniu niewydolności kory nadnerczy u osób dorosłych w związku z niedostarczeniem wymaganej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.	Luty 2012
	Komparator			
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	Hydrokortyzon (podanie doustne)	Pozytywna rekomendacja [28]. Poziom refundacji: 65% <i>Komentarz.</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Plenadren® (hydrokortyzon tabletki 20 mg i 5 mg, o zmodyfikowanym uwalnianiu (ang.	Marzec 2014
	Komparator			

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			<i>modified release</i> , MR) w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy.	
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Interwencja wnioskowana	Hydrokortyzon (podanie doustne)	Brak rekomendacji [35].	-
	Komparator			
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Interwencja wnioskowana	Hydrokortyzon (podanie doustne)	Brak rekomendacji [36].	-
	Komparator			

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. STATUS REFUNDACYJNY GLIKOKORTYKOIDÓW DO STOSOWANIA OGÓLNEGO

W chwili obecnej żaden z preparatów hydrokortyzonu nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Preparaty hydrokortyzonu o niskiej zawartości substancji czynnej w jednostce (Cortef® 5 i 10 mg) dostępne są znikomej liczbie pacjentów na indywidualny wniosek w trybie importu docelowego.

Leki sprowadzane w trybie importu docelowego są refundowane ze środków własnych Ministra Zdrowia przy uwzględnieniu odpłatności ryczałtowej świadczeniobiorcy, zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji leków [65].

Zgodnie z informacjami uzyskanymi z Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) Ministerstwa Zdrowia (Pismo z DGL o sygnaturze PLD.46435.5.2015.JŻ, z dnia 12 lutego 2015 roku):

- liczba wniosków, które wpłynęły do DPLiF w sprawie refundacji leku Cortef® w roku 2013 wyniosła 192, z czego 158 decyzji zostało rozstrzygniętych pozytywnie, 28 - negatywnie, 4 sprawy umorzono, 2 pozostawiono bez rozpoznania;
- liczba wniosków, które wpłynęły do DPLiF w sprawie refundacji leku Cortef® w roku 2014 wyniosła 156, z czego 123 zostały rozpatrzone pozytywnie, dla 28 wniosków wydano decyzje odmowne, 3 sprawy umorzono, 2 pozostawiono bez rozpoznania;
- liczba wniosków, które wpłynęły do DPLiF w sprawie refundacji leku Cortef® w roku 2015 (do 12 lutego br.) wyniosła 8, z czego 4 zostały rozpatrzone pozytywnie, dla 4 wniosków decyzja nie została jeszcze podjęta.

DGL nie dysponuje zbiorczymi analizami kosztu leków sprowadzanych w trybie importu docelowego, niemniej jednak na podstawie informacji przedstawionych w bazie KS-BLOS (baza Kamsoftu);

www.ozoz.pl) ustalono, że średnia cena detaliczna produktów Cortef[®] z trzech ostatnich miesięcy wyniosła:

- 110,94 PLN za opakowanie zawierające 100 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu (podmiot odpowiedzialny: Pfizer Canada Inc);
- 77,96 PLN za opakowanie zawierające 100 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu (podmiot odpowiedzialny: Pharmacia & Upjohn Co.);
- 131,38 PLN za opakowanie zawierające 50 tabletek po 5 mg hydrokortyzonu (podmiot odpowiedzialny: Pharmacia & Upjohn Co.).

W opakowaniu produktu Cortef[®] 10mg sprowadzanego w trybie importu docelowego znajduje się 33,3(3) zdefiniowanych dziennych dawek hydrokortyzonu (DDD; 30 mg/d [67]), a w opakowaniu Cortef[®] 5mg – 8,3(3) DDD.

Na tej podstawie, zgodnie z zapisami ustawy o refundacji leków [65], ustalono odpłatność świadczeniobiorcy wynoszącą 3,56 PLN za opakowanie Cortef[®] 10mg i 3,20 PLN za opakowanie Cortef[®] 5mg.

Przy uwzględnieniu przedstawionych informacji ustalono, że koszt DDD hydrokortyzonu sprowadzanego w trybie importu docelowego mieści się w zakresie:

- od 2,23 PLN do 15,38 PLN z perspektywy płatnika publicznego;
- od 0,11 PLN do 0,38 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

W Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” znajdują się glikokortykoidy do stosowania ogólnego, podawane doustnie, które u części pacjentów mogłyby stanowić alternatywny schemat leczenia substytucyjnego pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnercza.

Zestawienie informacji na temat aktualnie refundowanych glikokortykoidów do stosowania ogólnego podawanych doustnie przedstawiono w tabeli poniżej.

7.1. Status refundacyjny glikokortykoidów do stosowania ogólnego

Tabela 5. Refundowane syntetyczne glikokortykoidy [4].

Substancja czynna	Nazwa	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta	Kwota refundacji NFZ	Koszt DDD - pacjent	Koszt DDD - NFZ
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 0,5 mg	5909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	12,15 PLN	ryczałt	3,85 PLN	8,30 PLN	0,58 PLN	1,25 PLN
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	5909990170517	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	22,99 PLN	ryczałt	3,20 PLN	19,79 PLN	0,24 PLN	1,48 PLN
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 4 mg	5909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	9,26 PLN	ryczałt	4,43 PLN	4,83 PLN	0,28 PLN	0,30 PLN
Methylprednisolonum	Medrol, tabl., 16 mg	5909990683215	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	43,94 PLN	ryczałt	11,38 PLN	32,56 PLN	0,11 PLN	0,31 PLN
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 8 mg	5909990834464	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	15,64 PLN	ryczałt	3,41 PLN	12,23 PLN	0,11 PLN	0,38 PLN
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	5909990834501	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	8,22 PLN	ryczałt	3,39 PLN	4,83 PLN	0,21 PLN	0,30 PLN
Methylprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	5909990835539	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	29,49 PLN	ryczałt	6,83 PLN	22,66 PLN	0,11 PLN	0,35 PLN
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	5909990316519	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	9,21 PLN	ryczałt	4,38 PLN	4,83 PLN	0,27 PLN	0,30 PLN
Methylprednisolonum	Metypred, tabl., 16 mg	5909990316618	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	32,10 PLN	ryczałt	6,83 PLN	25,27 PLN	0,11 PLN	0,39 PLN



Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Substancja czynna	Nazwa	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta	Kwota refundacji NFZ	Koszt DDD - pacjent	Koszt DDD - NFZ
<i>Prednisolonum</i>	Encortolon, tabl., 5 mg	5909990170715	doustnego - metyloprednisolon 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	13,75 PLN	ryczałt	3,20 PLN	10,55 PLN	0,32 PLN	1,06 PLN
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 1 mg	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	8,32 PLN	ryczałt	8,32 PLN	0,00 PLN	4,16 PLN	0,00 PLN
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 5 mg	5909990297016	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	12,10 PLN	ryczałt	9,38 PLN	2,72 PLN	0,94 PLN	0,27 PLN
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 5 mg	5909990297023	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	29,62 PLN	ryczałt	5,33 PLN	24,29 PLN	0,11 PLN	0,49 PLN
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 10 mg	5909990405329	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	20,34 PLN	ryczałt	11,69 PLN	8,65 PLN	0,58 PLN	0,43 PLN
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 20 mg	5909990405428	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	27,95 PLN	ryczałt	8,52 PLN	19,43 PLN	0,21 PLN	0,49 PLN
<i>Triamcinolonum</i>	Polcortolon, tabl., 4 mg	5909990171316	82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	21,23 PLN	30%	6,37 PLN	14,86 PLN	0,60 PLN	1,39 PLN

7.2. WNIOSKOWANY SPOSÓB REFUNDACJI

Firma SUN-FARM Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Proponowany sposób refundacji obejmuje finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Przeanalizowano zapisy ustawy o refundacji leków [65] w zakresie kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej lub istniejącej grupy limitowej. Rozważano kwalifikację wnioskowanej technologii do jednej z istniejących grup limitowych: 81.2. (dexamethasonum), 82.3. (methylprednisolonum), 82.4. (prednisolonum), 82.5. (prednisonum), 82.6. (triamcinolonum) [4].

Zaobserwowano, że pomimo teoretycznej możliwości dostosowania dawek wszystkich w/w glikokortykoidów zapewniających taki same efekt przeciwzapalny, aktualne postępowanie Ministra Zdrowia opiera się na finansowaniu glikokortykoidów w osobnych grupach limitowych [4].

Brak odpowiedników w Wykazie dla wnioskowanej technologii oraz preferowanie wykorzystania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu, zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 2 oraz ust. 3 pkt. 1 ustawy o refundacji [65], świadczy o braku zasadności kwalifikacji ocenianego produktu do grupy limitowej któregoś z refundowanych glikokortykoidów.

Potwierdzeniem w/w aspektów jest fakt, iż pomimo refundacji syntetycznych glikokortykoidów, preparaty hydrokortyzonu w dawce 5 i 10 mg w tabletkach (Cortef®) sprowadzane są w chwili obecnej w trybie importu docelowego, co wyraźnie potwierdza obecność zapotrzebowania na wnioskowaną technologię wynikającego z konieczności indywidualnego dostosowania dawki hydrokortyzonu do dobowych wahań poziomu tego hormonu u pacjentów z analizowanej populacji (chronoterapia) przy praktycznym braku dostępu do preparatów hydrokortyzonu w niskich dawkach w chwili obecnej w Polsce.

Tabela 6. Ocena zasadności kwalifikacji Hydrocortisonum-SF® do nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [65]	Aspekty związane z refundacją Hydrocortisonum-SF®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione w przypadku grup z zakresu 81. i 82. – wnioskowana technologia zawiera hydrokortyzon, nieobecny w żadnym preparacie obecnie refundowanym;
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium częściowo spełnione w przypadku refundowanych glikokortykoidów do podawania doustnego – zakres wskazań objętych refundacją dla tych preparatów częściowo pokrywa się z wnioskowanym zakresem wskazań dla produktu Hydrocortisonum-SF®, niemniej jednak nawet w przypadku Charakterystyk refundowanych glikokortykoidów wskazane jest preferowanie stosowania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Kryterium częściowo spełnione. Możliwa jest dostosowanie dawek wszystkich glikokortykoidów zapewniających taki sam efekt przeciwwzapalny
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	Kryterium niespełnione – brak istotnej różnicy w drodze podawania i postaci farmaceutycznej (tabletki/kapsułki podawane doustnie)
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Kryterium częściowo spełnione. Możliwa jest dostosowanie dawek wszystkich glikokortykoidów zapewniających taki sam efekt przeciwwzapalny

Na podstawie przedstawionych aspektów ustalono, że produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej. Wnioskowana technologia jako jedyny lek w grupie będzie wyznaczała limit finansowania.

7.3. KALKULACJA CEN I LIMITÓW FINANSOWANIA WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Uwzględniono sugerowaną przez Zamawiającego cenę zbytu netto produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® wynoszącą █████ PLN za opakowanie 60 tabletek zawierających 10 mg hydrokortyzonu.

Kalkulacja urzędowych cen i limitów finansowania wnioskowanej technologii została zaprezentowana w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kalkulacja cen i limitów produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF®.

Parametr	Hydrocortisonum-SF®	Źródło
Cena zbytu netto	█████	Informacje uzyskane od Zamawiającego
Cena zbytu brutto / urzędowa cena zbytu	█████	Cena zbytu netto powiększona o VAT (8%)
Cena hurtowa brutto	█████	Cena zbytu brutto powiększona o marżę hurtową (5%)
Limit na poziomie ceny hurtowej brutto	█████	Na poziomie własnej ceny hurtowej – jedyny lek w grupie
Marża detaliczna	█████	Urzędowa marża detaliczna [65]
Cena detaliczna	█████	Cena hurtowa brutto powiększona o marżę detaliczną
Limit finansowania	█████	Na poziomie własnej ceny detalicznej – jedyny lek w grupie

Ustalono, że cena detaliczna i zarazem limit finansowania wnioskowanej technologii lekowego będzie wynosił █████ PLN w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF®.

Uwzględniono 30% odpłatność świadczeniobiorcy, zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 4 ustawy o refundacji leków [65], ponieważ hydrokortyzon w analizowanym wskazaniu stosowany jest przewlekłe (powyżej 30 dni) oraz miesięczny koszt stosowania produktu Hydrocortisonum-SF® dla świadczeniobiorcy przy 30% poziomie odpłatności nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 87,5 PLN (5% x 1750 PLN [66]) – brak spełnienia kryterium o którym mowa w art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit. a ustawy o refundacji leków [65].

Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi poniżej miesięczny (30-dniowy) koszt leczenia hydrokortyzonem w dawce na poziomie DDD (30 mg/d [67], co generuje zużycie 1,5 opakowania analizowanego leku w ciągu 30 dni) z perspektywy świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu 30% odpłatności wynosi około █████.

Obliczenia kosztu jednostkowego wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Koszty jednostkowe wnioskowanej technologii lekowej.

Parametr	Hydrocortisonum-SF®
Liczba tabletek w opakowaniu	60
Moc tabletki (zawartość hydrokortyzonu, w mg)	10
Liczba DDD hydrokortyzonu	20 (60 tabl. x 10 mg / 30 mg)
Cena detaliczna	█████
Limit finansowania	█████
Kategoria odpłatności	30%
Kwota refundacji NFZ za opakowanie	█████
Odpłatność świadczeniobiorcy za opakowanie	█████
Koszt tabletki z perspektywy płatnika publicznego	█████
Koszt tabletki z perspektywy świadczeniobiorcy	█████
Koszt DDD z perspektywy płatnika publicznego	█████
Koszt DDD z perspektywy świadczeniobiorcy	█████

Ustalono, że w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® i zaakceptowania sugerowanej ceny zbytu netto analizowanego produktu █████ koszt zdefiniowanej dziennej dawki hydrokortyzonu (30 mg/d) wyniesie █████ PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz █████ PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Z perspektywy płatnika publicznego koszt jednostkowy hydrokortyzonu dla wnioskowanej technologii jest istotnie niższe [REDACTED] od kosztu jednostkowego leków sprowadzanych w trybie importu docelowego.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2007/Wytyczne_HTA_w_AOTM_03_2007.pdf (kwiecień 2015 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) <http://www.aotm.gov.pl/> (kwiecień 2015 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 roku.
- [5] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [6] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce* 2012; 03: 26–33.
- [7] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
- [8] ORPHANET, www.orpha.net (kwiecień 2015 rok).
- [9] Graliński J, Przewodniczący Zespołu ds. Chorób Rzadkich w Ministerstwie Zdrowia. Narodowy plan dla chorób rzadkich – mapa drogowa. Innowacje w leczeniu chorób rzadkich, leki sieroce – ocena dostępności w Polsce. Kwiecień 2013 roku. <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/3.-jacek-gralinski-narodowy-plan-dla-chorob-rzadkich-mapa-drogowa.pdf> (kwiecień 2015 rok).
- [10] Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381.
- [11] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010, <http://www.czd.pl/pliki/null/organizacjasystemu-chorobyrzadkie.pdf> (kwiecień 2015 rok).
- [12] Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009; 65(15): 15–18.
- [13] Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF®.
- [14] Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum Jelfa®.
- [15] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortineff®.
- [16] Charakterystyka Produktu Leczniczego Plenadren®.
- [17] Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383: 2152–67.
- [18] Arlt W. Adrenal Insufficiency. *Clin Med* 2008; 8: 211–15.
- [19] Grossman A, Johannsson G, Quinkler M. i wsp. Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 165–175.
- [20] Neary N, Nieman L. Adrenal Insufficiency - etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17(3): 217–223.
- [21] Olczak-Kowalczyk D, Ginalska-Malinowska M, Daszkiewicz M. Pacjent z niedoczynnością kory nadnerczy w gabinecie stomatologicznym. *Dent. Med. Probl.* 2008; 45(4): 453–457.
- [22] Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW. i wsp. Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocrine Reviews*, June 2010; 31(3): 301–342.
- [23] NHS Forth Valley www.nhsforthvalley.com (kwiecień 2015 rok).
- [24] Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S. i wsp. Adrenal Cortical Insufficiency-a Life Threatening Illness With Multiple Etiologies. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(51–52): 882–8.
- [25] Society for Endocrinology. UK Guidelines for the Management of Pituitary Apoplexy. *Clinical Guidelines. Clinical Endocrinology* 2010; 74: 9–20.

- [26] AWMMSG, All Wales Medicines Strategy Group. Hydrocortisone MR (Plenadren®) for the treatment of adrenal insufficiency in adults - Statement of Advice, February 2012.
- [27] SMC, Scottish Medicines Consortium Hydrocortisone (Plenadren®) 5mg and 20mg tablets, SMC No: 848/12, 07 December 2012.
- [28] HAS, Haute Autorité de Santé Commission de la Transparence - Plenadren 5 and 20 mg tablets, 5 March 2014.
- [29] The Royal Children's Hospital Melbourne. Adrenal insufficiency 8211 steroid replacement before and after surgery or procedure requiring GA
http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Adrenal_insufficiency_8211_steroid_replacement_before_and_after_surgery_or_procedure_requiring_GA/ (kwiecień 2015 rok).
- [30] www.ec.europa.eu (kwiecień 2015 rok).
- [31] Indeks Leków MP, www.indeks.mp.pl (kwiecień 2015 rok).
- [32] Informator o Lekach, Ministerstwo Zdrowia www.bil.aptek.pl (kwiecień 2015 rok).
- [33] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee www.health.gov.au (kwiecień 2015 rok).
- [34] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence www.nice.org.uk (kwiecień 2015 rok).
- [35] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen www.iqwig.de (kwiecień 2015 rok).
- [36] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care www.sbu.se/en (kwiecień 2015 rok).
- [37] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health www.cadth.ca (kwiecień 2015 rok).
- [38] ORPHANET, Przewlekła pierwotna niedoczynność nadnerczy. Listopad 2012.
- [39] Fichna M, Gryczyńska M, Sowińska A. i wsp. Ocena Metaboliczna terapii substytucyjnej hydrokortyzonem u pacjentów z pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy. Przegląd Lekarski 2011; 68(2): 96–102.
- [40] Erichsen MM, Løva K, Fougner KJ. i wsp. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. Eur J Endocrinol 2009; 160: 233–237.
- [41] Abraham SB, Abel BS, Sinaii N. i wsp. Primary vs secondary adrenal insufficiency: ACTH-stimulated aldosterone diagnostic cut-off values by tandem mass spectrometry. Clinical Endocrinology 2015; 0: 1–7.
- [42] Arlt W. The Approach to the Adult with Newly Diagnosed Adrenal Insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(4): 1059–1067.
- [43] Forss M, Batcheller G, Skrtic S. i wsp. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey. BMC Endocrine Disorders 2012; 12(8).
- [44] Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Ode'n A. i wsp. Premature Mortality in Patients with Addison's Disease: A Population-Based Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006; 91(12): 4849–4853.
- [45] Register of designated Orphan Medicinal Products. EMA, European Medicine Agency. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> (kwiecień 2015 rok).
- [46] EMA, European Medicine Agency. Public summary of opinion on orphan designation: hydrocortisone (modified release tablet) for the treatment of adrenal insufficiency. Orphan designation No: EU/3/06/372. May 2006.
- [47] EMA, European Medicine Agency. Public summary of opinion on orphan designation: hydrocortisone (modified release tablet) for the treatment of adrenal insufficiency. Orphan designation No: EU/3/07/441. February 2009.
- [48] EMA, European Medicine Agency. Public summary of positive opinion for orphan designation of prasterone for the treatment of adrenal insufficiency. Orphan designation No: EU/3/03/15. July 2003.
- [49] AOTMiT, Rekomendacja nr 22/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10mg, we wskazaniu: wielohormonalna niedoczynność przysadki.
- [50] AOTMiT, Rekomendacja nr 21/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10mg, we wskazaniu: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli.
- [51] AOTMiT, Stanowisko Rady nr 28/2013 przejrzystości z dnia 4 lutego 2013r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10mg, we wskazaniu: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli.

- [52] AOTMIT, Stanowisko Rady nr 29/2013 przejrzystości z dnia 4 lutego 2013r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10mg, we wskazaniu: wielohormonalny przerost przysadki.
- [53] Speiser PW, Azziz R, Baskin LS. i wsp. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4133–4160, 2010.
- [54] LWPE/ESPE CAH Working Group. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2002; 87(9): 4048–4053.
- [55] Rare Disease UK, <http://www.raredisease.org.uk/> (kwiecień 2015 rok).
- [56] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/> (kwiecień 2015 rok).
- [57] WHO, World Health Organisation, Guidelines Review Committee <http://www.who.int/publications/guidelines/en/> (kwiecień 2015 rok).
- [58] NORD, National Organisation for Rare Diseases <https://www.rarediseases.org/> (kwiecień 2015 rok).
- [59] EURORDIS, European Rare Diseases Organisation <http://www.eurordis.org/> (kwiecień 2015 rok).
- [60] Canadian Addison Society <http://www.addisonsociety.ca/> (kwiecień 2015 rok).
- [61] Health Canada <http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php> (kwiecień 2015 rok).
- [62] Ulotka dla pacjenta Biosteron®.
- [63] Opinia eksperta klinicznego dostarczona przez podmiot Odpowiedzialny.
- [64] Wyniki badania kwestionariuszowego dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.
- [65] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742 i Dz.U. 2013 poz. 766, 1290, z 2014 r. poz. 1136, 1138.
- [66] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. Dz.U. 2014 nr 0 poz. 1220.
- [67] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 13 kwietnia 2015).
- [68] Chauhan R, Lee D. Adrenal insufficiency: burden of disease and cost of illness. ISPOR 16th Annual European Congress The Convention Centre Dublin, November, 2013 (ID 35234; PDB30).
- [69] Charakterystyka produktu Leczniczego Celestone®.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy (kwiecień 2015 rok).....	16
Tabela 2. Wyniki badania kwestionariuszowego dostarczonego przez Podmiot odpowiedzialny [64].....	22
Tabela 3. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanówisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wskazania w leczeniu pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy (kwiecień 2015 rok).	26
Tabela 4. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy (kwiecień 2015 rok).....	27
Tabela 5. Refundowane syntetyczne glikokortykoidy [4].	30
Tabela 6. Ocena zasadności kwalifikacji Hydrocortisonum-SF [®] do nowej, osobnej grupy limitowej.....	33
Tabela 7. Kalkulacja cen i limitów produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF [®]	33
Tabela 8. Koszty jednostkowe wnioskowanej technologii lekowej.	34

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.