



---

**Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> (60 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Kraków, kwiecień 2015

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

<b>Nazwa firmy i dane kontaktowe głównego wykonawcy analizy</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: <a href="mailto:centrumhta@centrumhta.com">centrumhta@centrumhta.com</a> telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy niniejszego raportu z analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Analiza została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	SUN-FARM Sp. z o.o. Człkówka 75 05-340 Kołbiel	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności	

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	11
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA .....	12
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE .....	14
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ .....	14
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ .....	15
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	16
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA .....	16
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	16
3.3. HORYZONT CZASOWY .....	17
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	22
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH .....	24
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	25
3.7. OCENA KOSZTÓW .....	26
3.8. DYSKONTOWANIE .....	33
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	33
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO .....	35
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	36
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ .....	36
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	38
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	41
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	41
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	41
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	42
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	49
7. DYSKUSJA .....	49
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE .....	50
9. BIBLIOGRAFIA .....	52
10. SPIS TABEL .....	56
11. SPIS RYSUNKÓW .....	57
12. ANEKS .....	58
12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE .....	58

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CER</b>	ang. <i>cost-effectiveness ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>DDD</b>	ang. <i>Defined Daily Dose</i> ; Zdefiniowana dzienna dawka
<b>LCI</b>	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>LY</b>	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
<b>SMR</b>	ang. <i>Standardized Mortality Ratio</i> ; Znormalizowany wskaźnik śmiertelności
<b>UCI</b>	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną objęcia refundacją produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> (10 mg hydrokortyzonu; 60 tabletek w opakowaniu) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalną technologią refundowaną (produkt Cortef<sup>®</sup>, 100 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu, sprowadzany w trybie importu docelowego i wydawany świadczeniobiorcom po uiszczeniu opłaty ryczałtowej) i opcjonalną technologią nierefundowaną (pełnopłatny produkt Hydrocortisonum Jelfa<sup>®</sup>, 20 tabletek po 20 mg hydrokortyzonu), czyli technologiami stosowanymi u co najmniej 95% pacjentów z analizowanej populacji (średnio u 98,8% zgodnie z opinią 4 ekspertów klinicznych z Polski).
- ❖ Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w horyzoncie oczekiwanej długości stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej (30,88 lat; zakres: 1 roku – 67,80 lat). Z uwagi na brak bezpośrednich dowodów wskazujących na obecność dodatkowego efektu klinicznego stosowania analizowanego produktu w miejsce schematów terapeutycznych opartych o preparat Hydrocortisonum Jelfa<sup>®</sup> cechujący się dwukrotnie wyższą mocą tabletek, w ramach analizy uwzględniono takie same wyniki zdrowotne porównywanych technologii lekowych. Uwzględniono sugerowaną przez Zamawiającego cenę zbytu netto produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> wynoszącą █████ PLN; rozważano utworzenie nowej, osobnej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii.
- ❖ W ramach analizy wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy jest tańsze od stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (produkt Cortef<sup>®</sup> sprowadzany w trybie importu docelowego), niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej i niezależnie od przyjętych wartości parametrów niepewnych. Wyniki analizy podstawowej wskazują, że w horyzoncie średniego okresu stosowania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania opcjonalnej technologii refundowanej o █████ PLN z perspektywy płatnika publicznego i █████3 PLN z perspektywy wspólnej.
- ❖ Stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu sugerowanych zasad refundacji okazało się tańsze z perspektywy wspólnej od stosowania opcjonalnej technologii nierefundowanej (pełnopłatny produkt Hydrocortisonum Jelfa<sup>®</sup>). W horyzoncie średniego okresu stosowania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania opcjonalnej technologii nierefundowanej o █████ PLN z perspektywy wspólnej.
- ❖ Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości dla porównania wnioskowanej technologii z opcjonalną technologią refundowaną. Zmianę wniosków zaobserwowano wyłącznie w przypadku uwzględnienia najniższych z dostępnych cen detalicznych produktu Hydrocortisonum Jelfa<sup>®</sup>.
- ❖ Uznano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych przemawiają aspekty kliniczne, społeczne i etyczne opierające się przede wszystkim na konieczności indywidualnego dostosowania dawki hydrokortyzonu do dobowych wahań poziomu tego hormonu u pacjentów z analizowanej populacji (chronoterapia) i praktyczny brak dostępu do preparatów hydrokortyzonu w niskich dawkach w chwili obecnej w Polsce (import docelowy prowadzony w znikomym zakresie, niemniej jednak, pomimo swoich ograniczeń, potwierdzający istnienie zapotrzebowania na wnioskowaną technologię w warunkach polskich).

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> (10 mg hydrokortyzonu; 60 tabl.) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu 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”, nowej grupy limitowej [40].

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy [40] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> (hydrokortyzon, 60 tabletek po 10 mg) [40] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem innych preparatów hydrokortyzonu dostępnych dla chorych z analizowanej populacji w Polsce: pełnopłatnego produktu Hydrocortisonum Jelfa<sup>®</sup> (20 tabletek po 20 mg hydrokortyzonu) i sprowadzanego w trybie importu docelowego produktu Cortef<sup>®</sup> (100 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) [40] **(C)**,
- z uwagi na brak dostępnych dowodów wskazujących na różnicę w wynikach zdrowotnych pacjentów stosujących różne dawki jednostkowe analizowanych preparatów (dla porównania z Hydrocortisonum Jelfa<sup>®</sup>) oraz taką samą substancją czynną wszystkich porównywanych interwencji, w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów na etapie oceny zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O)**.

W ramach opracowania uwzględniono sugerowaną przez Zamawiającego cenę zbytu netto produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> wynoszącą █████ PLN za opakowanie 60 tabletek zawierających 10 mg hydrokortyzonu.

Rozważono finansowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> ze środków publicznych w ramach Wykazu 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” przy uwzględnieniu nowej, osobnej grupy limitowej, zgodnie z aktualną praktyką finansowania ze środków publicznych kortykosteroidów [37], [40]. Odpłatność świadczeniobiorcy została ustalona na poziomie 30% limitu finansowania, zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków [30].

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektyw: płatnika publicznego, i/albo świadczeniobiorcy.

W analizie uwzględniono ceny detaliczne opcjonalnych technologii określone w ramach przeglądu internetowych baz danych (PHARMINDEX, mp.pl i KS-BLOS).

Mając na uwadze brak alternatywnego źródła informacji, estymację kosztu dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie oceny zużycia zasobów medycznych przeprowadzonej w ramach badania kwestionariuszowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania porównywanych technologii mając na uwadze:

- taką samą substancję czynną wszystkich porównywanych technologii (hydrokortyzon do ogólnego stosowania);
- brak możliwości oceny potencjalnego dodatkowego efektu zdrowotnego wynikającego ze stosowania wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnej technologii nierfundowanej cechującej się dwukrotnie wyższą zawartością substancji czynnej w jednostce (korzystniejsze efekty terapii substytucyjnej wynikające z lepiej dopasowanego dawkowania do dobowych zmian poziomu hydrokortyzonu u pacjentów z analizowanej populacji lub wyższa adherencja do zalecanego schematu dawkowania w przypadku stosowania dzielonych w aptece tabletek Hydrocortisonum Jelfa® wymagających dodatkowej ochrony zewnętrznej).

Ustalono, że wnioski z analizy minimalizacji kosztów są tożsame z wnioskami otrzymanymi w ramach porównania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych (porównania bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych deterministyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelu (niepewność strukturalna modelu). W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

## WYNIKI ANALIZY

Przeprowadzona w horyzoncie 30,88 lat analiza podstawowa wykazała, że stosowanie produktu Hydrocortisonum-SF® w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy wiąże się z:

- niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego o kwotę ██████ PLN w odniesieniu do stosowania produktu Cortef® sprowadzanego w trybie importu docelowego (redukcja kosztu całkowitego opcjonalnej technologii refundowanej o ██████),
- niższym kosztem z perspektywy wspólnej o kwotę:

- o ■ PLN w odniesieniu do stosowania produktu Cortef® sprowadzanego w trybie importu docelowego (redukcja kosztu całkowitego opcjonalnej technologii refundowanej o 53,3%; redukcja kosztu hydrokortyzonu o 60,2%);
- o ■ PLN w odniesieniu do stosowania pełnopłatnego produktu Hydrocortisonum Jelfa® (redukcja kosztu całkowitego opcjonalnej technologii o 0,4%; redukcja kosztu hydrokortyzonu o 0,5%).

Analogiczne wnioski otrzymano w ramach oceny bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (ilorazu kosztu całkowitego i lat życia w trakcie terapii hydrokortyzonem) – wnioskowana technologia wiązała się z najniższym ilorazem kosztu do uzyskiwanych efektów zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

Przeprowadzono 23 scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości – realizacja każdego scenariusza analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej w przypadku porównania z opcjonalną technologią refundowaną (Cortef® sprowadzany w trybie importu docelowego). Realizacja 4 scenariuszy analizy wrażliwości (17,4%) spowodowała zmianę wniosków dla porównania wnioskowanej technologii z pełnopłatnym produktem Hydrocortisonum Jelfa® - w przypadku uwzględnienia cen detalicznych Hydrocortisonum Jelfa® z bazy danych KS-BLOS (Kamsoft) wnioskowana technologia okazała się nieznacznie droższa z perspektywy wspólnej od stosowania pełnopłatnego produktu Hydrocortisonum Jelfa®. Obserwowany wzrost kosztów z perspektywy wspólnej mieścił się w zakresie od 5,3% do 22,5% całkowitego kosztu opcjonalnej technologii nierefundowanej.

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki (oceniając na podstawie zmiany różnicy w kosztach całkowitych) mają założenia dotyczące:

- ceny detalicznej Hydrocortisonum Jelfa® (z perspektywy wspólnej zaobserwowano zmianę oszczędności wynikających z zastąpienia opcjonalnej technologii nierefundowanej przez oceniany produkt w zakresie od -4972% do 1223%),
- horyzontu czasowego (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano zmianę oszczędności wynikających z zastąpienia opcjonalnych technologii przez oceniany produkt w zakresie od -94% do 24%),
- wysokości stopy dyskontowej dla kosztów (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano wzrost oszczędności wynikających z zastąpienia opcjonalnych technologii przez oceniany produkt na poziomie około 89% w przypadku pominięcia stopy dyskontowej dla kosztów),
- dobowej dawki hydrokortyzonu (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano zmianę oszczędności wynikających z zastąpienia opcjonalnych technologii przez oceniany produkt w zakresie od -68% do 71%),
- ceny detalicznej Cortef® (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano zmianę oszczędności wynikających z zastąpienia opcjonalnej technologii refundowanej przez oceniany produkt w zakresie od -27% do 27%).

Zmiana pozostałych parametrów niepewnych modelu i realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie generowała zmiany wyników w odniesieniu do wartości określonych w ramach analizy podstawowej.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości uznano, że zależności określone w ramach analizy podstawowej z wysokim prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce klinicznej.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W ramach analizy wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej.



---

Uznano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych przemawiają aspekty kliniczne, społeczne i etyczne opierające się przede wszystkim na konieczności indywidualnego dostosowania dawki hydrokortyzonu do dobowych wahań poziomu tego hormonu u pacjentów z analizowanej populacji (chronoterapia) i praktyczny brak dostępu do preparatów hydrokortyzonu w niskich dawkach w chwili obecnej w Polsce (import docelowy prowadzony w znikomym zakresie, niemniej jednak, pomimo swoich ograniczeń, potwierdzający istnienie zapotrzebowania na wnioskowaną technologię w warunkach polskich).

## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® (10 mg hydrokortyzonu; 60 tabl.) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu 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”, nowej grupy limitowej [40].

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy [40] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, 60 tabletek po 10 mg) [40] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem innych preparatów hydrokortyzonu dostępnych dla chorych z analizowanej populacji w Polsce: pełnopłatnego produktu Hydrocortisonum Jelfa® (20 tabletek po 20 mg hydrokortyzonu) i sprowadzanego w trybie importu docelowego produktu Cortef® (100 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) [40] **(C)**,
- z uwagi na brak dostępnych dowodów wskazujących na różnicę w wynikach zdrowotnych pacjentów stosujących różne dawki jednostkowe analizowanych preparatów (dla porównania z Hydrocortisonum Jelfa®) oraz taką samą substancję czynną wszystkich porównywanych interwencji, w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów na etapie oceny zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, oraz cen

zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O)**.

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu 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”.

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

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

Proponowany sposób refundacji obejmuje finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu 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” [40].

Założono, że produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, zgodnie z aktualną praktyką finansowania ze środków publicznych kortykosteroidów [37], [40].

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej (jednej z grup: 81.2. [*dexamethasonum*], 82.3. [*methylprednisolonum*], 82.4. [*prednisolonum*], 82.5. [*prednisonum*], 82.6. [*triamcinolonum*]) została zestawiona w tabeli poniżej

**Tabela 1. Ocena zasadności wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.**

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Hydrocortisonum-SF <sup>®</sup>
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<b>Kryterium niespełnione</b> 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	<b>Kryterium częściowo spełnione</b> 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 <sup>®</sup> , niemniej jednak nawet w przypadku Charakterystyk refundowanych glikokortykoidów wskazane jest preferowanie stosowania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Hydrocortisonum-SF®
<b>Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie</b>	<b>Kryterium częściowo spełnione.</b> Możliwe jest dostosowanie dawek wszystkich glikokortykoidów zapewniających taki sam efekt przeciwzapalny [68], [69], [72]
<b>Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa</b>	<b>Kryterium niespełnione</b> – brak istotnej różnicy w drodze podawania i postaci farmaceutycznej (tabletki/kapsułki podawane doustnie)
<b>Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie</b>	<b>Kryterium częściowo spełnione.</b> Możliwe jest dostosowanie dawek wszystkich glikokortykoidów zapewniających taki sam efekt przeciwzapalny [68], [69], [72]

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 [30], 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 są w chwili obecnej w trybie importu docelowego [53].

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [74].

## 2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Uwzględniono jedną prezentację produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® zawierającą 60 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu.

Średnią dobową dawkę hydrokortyzonu określono na takim samym poziomie jak w przypadku opcjonalnych technologii. Założono tym samym, że stosowanie preparatu hydrokortyzonu w tabletkach o mocy 20 mg i tabletkach o mocy 10 mg nie powinno istotnie wpływać na średnią wartość dobowej dawki hydrokortyzonu wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych w praktyce klinicznej stosuje się przede wszystkim pełnopłatny produkt Hydrocortisonum Jelfa® (20 tabletek po 20 mg), co wymaga albo modyfikacji liczby podań hydrokortyzonu w ciągu dnia dla danego pacjenta lub stosowania dzielonych w aptece preparatów do stosowania ogólnego (płatki zawierające połowę tabletki Hydrocortisonum Jelfa®). Tym samym zamiana preparatu Hydrocortisonum Jelfa® na preparat o mocy 10 mg nie powinna istotnie wpływać na wysokość dawki dobowej hydrokortyzonu.

Nie są dostępne opublikowane informacje na temat dawki hydrokortyzonu stosowanego wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce. Średnią dobową dawkę hydrokortyzonu ustalono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1.). Wyniki badania kwestionariuszowego w zakresie średniej dobowej dawki hydrokortyzonu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Wyniki badania kwestionariuszowego – średnia dawka dobową hydrokortyzonu.**

	Średnia dawka dobową, w mg/d (zakres: minimum – maksimum)
<b>Odpowiedź eksperta 1.</b>	25 (15 – 35)
<b>Odpowiedź eksperta 2.</b>	1 mg/ m <sup>2</sup> pow. ciała / d (wartość pominięta przy kalkulacji średniej)
<b>Odpowiedź eksperta 3.</b>	30 (20 – 40)
<b>Odpowiedź eksperta 4.</b>	15 (7,5 – 40)
<b>Średnia z odpowiedzi ekspertów:</b>	23,3333 (zakres: 7,5 – 40)

Uwzględniona dobową dawką hydrokortyzonu (23,3333 mg/d) została potwierdzona poprzez opublikowane wyniki badań z innych krajów: Niemiec (mediana 20 mg/d wśród pacjentów z pierwotną i wtórną niewydolnością kory nadnerczy) [67] i Francji (średnia 22,9 mg/d i mediana 20 mg/d wśród pacjentów z pierwotną i wtórną niewydolnością kory nadnerczy) [70]. Szczegółowe informacje wyekstrahowane z w/w badań zostały przedstawione w części 3. arkusza „Listy” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Uwzględnione dawkowanie zbliżone jest również do dobowej dawki definiowanej przez WHO (DDD = 30 mg/d) [33].

W ramach analizy wrażliwości (scenariusze AW8, AW9 i AW10) rozpatrywano najniższą i najwyższą dobową dawkę określoną w ramach badania kwestionariuszowego (7,5 i 40 mg/d) oraz DDD (30 mg/d).

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono wskaźnika adherencji do zalecanego schematu dawkowania określającego odsetek przyjętych dawek leku wśród wszystkich zalecanych (przyjęto 100% stosowanie się do zaleceń dawkowania mając na uwadze poważne konsekwencje pominięcia dawki leków – wystąpienie kryzysu zagrażającego życiu).

Nie są dostępne dane dotyczące wskaźnika adherencji wśród pacjentów z Polski.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

### **2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE**

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej jako schematy opcjonalne uwzględniono stosowanie hydrokortyzonu w preparatach aktualnie dostępnych dla analizowanego pacjenta w Polsce: pełnopłatnego produktu leczniczego Hydrocortisonum Jelfa® (20 tabletek po 20 mg) i sprowadzanego w trybie importu docelowego produktu leczniczego Cortef® (100 tabletek po 10 mg).

Okres stosowania, wskaźnik adherencji oraz dawkowanie opcjonalnych technologii ustalono na takim samym poziomie jak w przypadku wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.2.).

Wybór komparatorów uzasadniono przede wszystkim:

- zakresem wykorzystania w/w preparatów (na podstawie wyników 1. części badania kwestionariuszowego ustalono, że w/w preparaty hydrokortyzonu stosowane są wśród co najmniej 95% pacjentów z analizowanej populacji – średnio u 98,8%; por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania);
- wskazanym przez ekspertów klinicznych kształtem rynku przejmowanego przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji (w/w preparaty obejmowały średnio 94,3% przejmowanego rynku);
- rekomendacjami klinicznymi w zakresie stosowania leczenia substytucyjnego wśród pacjentów z analizowanej populacji [40].

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

### **2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ**

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® (szczegóły w [40]).

Uwzględniono pacjentów z pierwotną i wtórną niewydolnością kory nadnerczy wymagających leczenia substytucyjnego hydrokortyzolem.

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [74].

## **2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ**

Porównywane technologie zawierają taką samą substancję czynną – hydrokortyzon do ogólnego stosowania. Nie występują różnice pomiędzy porównywanymi technologiami w zakresie mechanizmu działania i efektów klinicznych uzależnionych od rodzaju substancji czynnej.

Pomiędzy wnioskowaną technologią a Hydrocortisonum Jelfa® występuje różnica w mocy tabletki (10 mg vs. 20 mg).

Stosowanie preparatów hydrokortyzonu pod postacią niepodzielnych tabletek zawierających 20 mg u pacjentów, u których wymagane jest stosowanie dawek 10 mg może mieć niepożądane następstwa. Nadmierne dawkowanie hydrokortyzonu może zwiększyć ryzyko chorób układu krążenia, zaburzeń metabolizmu węglowodanów oraz ubytku masy kostnej. Indywidualne dopasowanie dawkowania do naturalnych dobowych wahań hydrokortyzonu jest więc niezwykle ważne przy kontrolowaniu choroby wśród pacjentów z analizowanej populacji [65], [66], [72].

Dodatkowo stosowanie dzielonych w aptece tabletek o mocy 10 mg (podzielona na pół tabletki 20 mg ponownie zabezpieczona przed dostępem powietrza) zamiast wnioskowanej technologii może wiązać z niższą adherencją do zalecanego dawkowania (preparaty dzielone w aptece są znacznie większe ze względu na konieczność zastosowania dodatkowej ochrony).

Szeroki dostęp do tabletek zawierających 10 mg hydrokortyzonu może również spowodować zmiany w zakresie częstotliwości przyjmowania leków przez pacjentów z analizowanej populacji (np. trzy razy dziennie zamiast dwóch), co zgodnie z wynikami niektórych badań klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] może wiązać się z lepszymi efektami klinicznymi terapii substytucyjnej.

Brakuje wiarygodnych informacji pozwalających ocenić u jakiego odsetka pacjentów z analizowanej populacji będą manifestować się w/w efekty kliniczne (efekt korzystniejszej chronoterapii, wyższa adherencja do zalecanego dawkowania i/albo niższe długoterminowe efekty terapii substytucyjnej). Brakuje również wiarygodnych danych pozwalających skorelować potencjalny dodatkowy efekt stosowania wnioskowanej technologii z punktami końcowymi mającymi istotny wpływ na wysokość kosztów opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, długości życia tych pacjentów czy ich jakości życia (np. choroby układu krążenia, kryzys hormonalny).

Na podstawie przytoczonych aspektów w ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie uwzględniono efektów stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów porównywanych technologii w okresie ich stosowania (por. rozdział 3.4.).

### **3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ**

#### **3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA**

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

W opracowaniu wykorzystano model stworzony na potrzeby niniejszej oceny ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

#### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz



- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż kategorie kosztów pośrednich leczenia substytucyjnego w warunkach polskich są niemożliwe do określenia. Należy jednakże zaznaczyć, że przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji wszystkie potencjalne kategorie kosztów pośrednich (absentyzm, prezenteizm, długotrwała nieobecność na rynku pracy, opieka nieformalna) nie będą kwalifikować się do kategorii kosztu różniącego porównywane schematy terapeutyczne. Tym samym należy uznać, że pominięcie perspektywy społecznej nie wiąże się z ryzykiem pominięcia jakichkolwiek aspektów, które mają znaczenie przy podejmowaniu decyzji w zakresie rozważanego problemu decyzyjnego.

### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

Oceniana interwencja jest stosowana przewlekłe wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Przy braku różnicy w efektach klinicznych porównywanych interwencji (por. rozdział 2.5.), horyzontem właściwym dla niniejszej analizy ekonomicznej będzie okres generowania kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych.

Na podstawie przytoczonych aspektów, a także przy uwzględnieniu zapisów rozporządzenia [3] i wytycznych AOTMiT [1], horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie średniego czasu trwania leczenia z wykorzystaniem porównywanych technologii lekowych u standardowego pacjenta z analizowanej populacji.

Nie są dostępne informacje dotyczące długości stosowania porównywanych technologii w praktyce klinicznej.

Z tego powodu estymacji tego parametru dokonano przy uwzględnieniu opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym i wyników modelowania przeprowadzonego przy uwzględnieniu metod tablic trwania życia.

Wyniki badania kwestionariuszowego w zakresie oceny długości stosowania hydrokortyzonu wśród pacjentów z analizowanej populacji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Wyniki badania kwestionariuszowego – okres stosowania porównywanych technologii**

	Średnia okres stosowania, w latach (zakres: minimum – maksimum)
Odpowiedź eksperta 1.	do końca życia
Odpowiedź eksperta 2.	do końca życia
Odpowiedź eksperta 3.	przewlekłe
Odpowiedź eksperta 4.	brak danych (40 – 50)
Średnia z odpowiedzi ekspertów:	45 (zakres: 40 – 50)

Mając na uwadze odpowiedź tylko jednego eksperta w zakresie średniej liczby lat stosowania hydrokortyzonu w praktyce klinicznej w Polsce, przeprowadzono również modelowanie uwzględniające: zależne od wieku prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej Polski (dane z 2013 roku) [48], znormalizowane wskaźniki śmiertelności (ang. *standardized mortality ratio*; SMR) pacjentów z pierwotną i wtórną niewydolnością kory nadnerczy [56] i charakterystykę pacjentów z analizowanej populacji ocenionej w ramach badania przekrojowego z Francji (wiek zdiagnozowania, odsetek pacjentów z pierwotną niewydolnością, odsetek kobiet) [70].

Dane wykorzystane w obliczeniach przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 4. Parametry modelowania okresu przeżycia pacjenta z analizowanej populacji.**

Źródło	Parametr	Wartość średnia	Minimalna	Maksymalna	Komentarz
[56]	SMR wśród pacjentów z pierwotną niewydolnością nadnerczy	2,7	2,6	2,8	2-3 krotnie wyższa śmiertelność ze wszystkich przyczyn zidentyfikowana na podstawie większości badań [56]; w ramach oceny długości stosowania wnioskowanej technologii w warunkach polskich przyjęto SMR równy 2,7 (95% CI: 2,6-2,8) na podstawie największego badania zidentyfikowanego w ramach przeglądu [56];
[71]	SMR wśród pacjentów z wtórną niewydolnością nadnerczy	1,87	1,62	2,16	na podstawie wyników badania [71] zidentyfikowanego w ramach przeglądu [56];
[70]	Odsetek pacjentów z pierwotną niewydolnością	39,3%	39,3%	39,3%	na podstawie wyników badania przekrojowego z Francji [70]; dotyczy łącznie pacjentów z pierwotną i wtórną niewydolnością nadnerczy
	Wiek diagnozy niewydolności nadnerczy	39,2	1,6	76,8	
	Odsetek kobiet	54,2%	54,2%	54,2%	

**Tabela 5. Tablica trwania życia Polaka w 2013 roku [48]: prawdopodobieństwo zgonu w roku ( $q_x$ ) i oczekiwana długość dalszego życia ( $e_x$ ). Wartości opisane jako „wyp.” (wypadkowe) opisują łącznie kohortę kobiet i mężczyzn z udziałem kobiet na poziomie 54,2% jak w analizowanej populacji (na podstawie [70]).**

Wiek (x)	$q_x$ mężczyźni	$e_x$ mężczyźni	$q_x$ kobiety	$e_x$ kobiety	$q_x$ wyp.	$e_x$ wyp.
0	0,4960%	73,06	0,4180%	81,14	0,4537%	77,44
1	0,0270%	72,43	0,0260%	80,48	0,0265%	76,79
2	0,0220%	71,45	0,0190%	79,5	0,0204%	75,81
3	0,0170%	70,46	0,0130%	78,52	0,0148%	74,83
4	0,0140%	69,47	0,0100%	77,53	0,0118%	73,84

Wiek (x)	q <sub>x</sub> mężczyźni	e <sub>x</sub> mężczyźni	q <sub>x</sub> kobiety	e <sub>x</sub> kobiety	q <sub>x</sub> wyp.	e <sub>x</sub> wyp.
5	0,0120%	68,48	0,0090%	76,54	0,0104%	72,85
6	0,0110%	67,49	0,0080%	75,54	0,0094%	71,85
7	0,0110%	66,50	0,0080%	74,55	0,0094%	70,86
8	0,0110%	65,51	0,0080%	73,55	0,0094%	69,87
9	0,0110%	64,51	0,0090%	72,56	0,0099%	68,87
10	0,0120%	63,52	0,0100%	71,57	0,0109%	67,88
11	0,0130%	62,53	0,0110%	70,57	0,0119%	66,89
12	0,0150%	61,54	0,0130%	69,58	0,0139%	65,90
13	0,0180%	60,55	0,0150%	68,59	0,0164%	64,91
14	0,0240%	59,56	0,0180%	67,6	0,0207%	63,92
15	0,0330%	58,57	0,0210%	66,61	0,0265%	62,93
16	0,0470%	57,59	0,0230%	65,63	0,0340%	61,95
17	0,0650%	56,62	0,0250%	64,64	0,0433%	60,97
18	0,0800%	55,65	0,0260%	63,66	0,0507%	59,99
19	0,0910%	54,7	0,0250%	62,67	0,0552%	59,02
20	0,0970%	53,75	0,0240%	61,69	0,0574%	58,05
21	0,0990%	52,8	0,0230%	60,7	0,0578%	57,08
22	0,1000%	51,85	0,0220%	59,72	0,0577%	56,12
23	0,1010%	50,9	0,0220%	58,73	0,0582%	55,14
24	0,1010%	49,95	0,0220%	57,74	0,0582%	54,17
25	0,1020%	49	0,0230%	56,75	0,0592%	53,20
26	0,1030%	48,05	0,0240%	55,77	0,0602%	52,23
27	0,1050%	47,1	0,0260%	54,78	0,0622%	51,26
28	0,1080%	46,15	0,0270%	53,8	0,0641%	50,30
29	0,1130%	45,2	0,0300%	52,81	0,0680%	49,32
30	0,1180%	44,25	0,0320%	51,83	0,0714%	48,36
31	0,1240%	43,3	0,0340%	50,84	0,0752%	47,39
32	0,1320%	42,35	0,0370%	49,86	0,0805%	46,42
33	0,1420%	41,41	0,0410%	48,88	0,0873%	45,46
34	0,1540%	40,47	0,0450%	47,9	0,0949%	44,50
35	0,1680%	39,53	0,0500%	46,92	0,1040%	43,54
36	0,1850%	38,6	0,0550%	45,94	0,1145%	42,58
37	0,2030%	37,67	0,0610%	44,97	0,1260%	41,63
38	0,2240%	36,74	0,0690%	43,99	0,1400%	40,67
39	0,2470%	35,82	0,0770%	43,02	0,1549%	39,72
40	0,2720%	34,91	0,0860%	42,06	0,1712%	38,79
41	0,2990%	34	0,0970%	41,09	0,1895%	37,84
42	0,3290%	33,11	0,1090%	40,13	0,2098%	36,91
43	0,3620%	32,21	0,1220%	39,17	0,2319%	35,98
44	0,3990%	31,33	0,1380%	38,22	0,2575%	35,06

Wiek (x)	q <sub>x</sub> mężczyźni	e <sub>x</sub> mężczyźni	q <sub>x</sub> kobiety	e <sub>x</sub> kobiety	q <sub>x</sub> wyp.	e <sub>x</sub> wyp.
45	0,4400%	30,45	0,1550%	37,27	0,2855%	34,15
46	0,4860%	29,58	0,1740%	36,33	0,3169%	33,24
47	0,5370%	28,73	0,1950%	35,39	0,3516%	32,34
48	0,5950%	27,88	0,2190%	34,46	0,3912%	31,45
49	0,6590%	27,04	0,2440%	33,54	0,4341%	30,56
50	0,7290%	26,22	0,2730%	32,62	0,4818%	29,69
51	0,8050%	25,41	0,3040%	31,7	0,5335%	28,82
52	0,8870%	24,61	0,3370%	30,8	0,5889%	27,96
53	0,9760%	23,82	0,3740%	29,9	0,6497%	27,12
54	1,0700%	23,05	0,4150%	29,01	0,7150%	26,28
55	1,1700%	22,3	0,4580%	28,13	0,7841%	25,46
56	1,2770%	21,56	0,5050%	27,26	0,8586%	24,65
57	1,3900%	20,83	0,5560%	26,39	0,9380%	23,84
58	1,5090%	20,12	0,6100%	25,54	1,0217%	23,06
59	1,6350%	19,42	0,6680%	24,69	1,1109%	22,28
60	1,7680%	18,73	0,7290%	23,86	1,2049%	21,51
61	1,9060%	18,06	0,7940%	23,03	1,3033%	20,75
62	2,0500%	17,4	0,8630%	22,21	1,4066%	20,01
63	2,2000%	16,75	0,9350%	21,4	1,5144%	19,27
64	2,3550%	16,12	1,0110%	20,59	1,6266%	18,54
65	2,5170%	15,5	1,0910%	19,8	1,7441%	17,83
66	2,6860%	14,88	1,1760%	19,01	1,8676%	17,12
67	2,8650%	14,28	1,2670%	18,23	1,9989%	16,42
68	3,0560%	13,69	1,3650%	17,46	2,1395%	15,73
69	3,2620%	13,1	1,4730%	16,69	2,2924%	15,05
70	3,4890%	12,53	1,5950%	15,94	2,4625%	14,38
71	3,7410%	11,96	1,7350%	15,19	2,6537%	13,71
72	4,0220%	11,41	1,8990%	14,45	2,8713%	13,06
73	4,3370%	10,86	2,0940%	13,72	3,1213%	12,41
74	4,6890%	10,33	2,3270%	13	3,4088%	11,78
75	5,0840%	9,82	2,6040%	12,3	3,7398%	11,16
76	5,5230%	9,32	2,9330%	11,61	4,1192%	10,56
77	6,0080%	8,83	3,3170%	10,95	4,5495%	9,98
78	6,5420%	8,37	3,7600%	10,31	5,0342%	9,42
79	7,1240%	7,92	4,2660%	9,69	5,5750%	8,88
80	7,7550%	7,48	4,8330%	9,1	6,1713%	8,36
81	8,4360%	7,07	5,4620%	8,54	6,8241%	7,87
82	9,1660%	6,68	6,1540%	8	7,5335%	7,40
83	9,9490%	6,3	6,9080%	7,49	8,3008%	6,94

Wiek (x)	q <sub>x</sub> mężczyźni	e <sub>x</sub> mężczyźni	q <sub>x</sub> kobiety	e <sub>x</sub> kobiety	q <sub>x</sub> wyp.	e <sub>x</sub> wyp.
84	10,7850%	5,94	7,7250%	7,01	9,1265%	6,52
85	11,6780%	5,6	8,6070%	6,55	10,0135%	6,11
86	12,6330%	5,27	9,5600%	6,13	10,9674%	5,74
87	13,6500%	4,96	10,5850%	5,72	11,9888%	5,37
88	14,7370%	4,67	11,6900%	5,34	13,0855%	5,03
89	15,8990%	4,39	12,8830%	4,98	14,2643%	4,71
90	17,1310%	4,13	14,1570%	4,64	15,5191%	4,41
91	18,4560%	3,88	15,5450%	4,32	16,8782%	4,12
92	19,8570%	3,64	17,0240%	4,03	18,3215%	3,85
93	21,3360%	3,42	18,5970%	3,75	19,8515%	3,60
94	22,8900%	3,21	20,2620%	3,49	21,4656%	3,36
95	24,5220%	3,01	22,0190%	3,25	23,1654%	3,14
96	26,2280%	2,83	23,8680%	3,03	24,9489%	2,94
97	28,0080%	2,66	25,8050%	2,83	26,8140%	2,75
98	29,8600%	2,5	27,8290%	2,63	28,7592%	2,57
99	31,7810%	2,34	29,9360%	2,46	30,7810%	2,41
100	33,7680%	2,2	32,1200%	2,29	32,8748%	2,25

Na podstawie przedstawionych informacji przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem metod tablic trwania życia, uwzględniając następujące założenia: zdarzenie w środku roku, SMR niezależny od wieku, dla pacjentów w wieku powyżej 100 lat prawdopodobieństwo zgonu stałe na poziomie prawdopodobieństwa zgonu 100-latków.

Określono, że oczekiwana długość życia pacjenta z analizowanej populacji wynosi 30,8794 lat od momentu zdiagnozowania choroby. Określony z wykorzystaniem wartości minimum i maksimum parametrów modelowania zakres niepewności wyniósł: od 5,5264 do 67,8047 lat.

Przeprowadzono również walidację zastosowanej metody oceny oczekiwanej długości życia, która w zadowalającym stopniu odzwierciedlała informacje przedstawione przez Główny Urząd Statystyczny (oczekiwana długość życia przeciętnego Polaka w 2013 roku). Względny błąd oszacowań zazwyczaj nie przekraczał 0,05%. Szczegółowe informacje na temat przeprowadzonych obliczeń znajdują się w części 4. arkusza „Listy” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Na podstawie przedstawionych informacji, horyzont czasowy niniejszej analizy ekonomicznej odpowiadający w przybliżeniu średniemu okresowi stosowania porównywanych interwencji został ustalony na poziomie 30,8794 lat.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono maksymalny zakres wartości przedstawionych w tabeli powyżej – horyzont czasowy od roku do 67,8047 lat (scenariusze AW4 i AW7). Przedstawiono również

wyniki dla horyzontu czasowego zgodnego z opinią eksperta 4. (40 i 50 lat w ramach scenariuszy AW5 i AW6).

Na uwagę zasługuje zbieżność otrzymanych informacji dotyczących średniego okresu stosowania hydrokortyzonu wśród pacjentów z analizowanej populacji. Mając na uwadze istotne różnice w metodach estymacji (modelowanie vs. opinia eksperta) różnica między okresem 31 lat a okresem 40 – 50 lat wydaje się mieścić w granicach błędów poszczególnych metod oszacowania.

Tym samym należy stwierdzić, że przy braku wiarygodnych informacji na temat średniej długości stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej w Polsce uwzględniono przybliżoną wartość, która z dużym prawdopodobieństwem powinna odpowiadać rzeczywistemu okresowi stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej (oceniając na podstawie wysokiej zbieżności wyników przeprowadzonych obliczeń z wykorzystaniem różnorodnych informacji). Należy również stwierdzić, że maksymalny horyzont czasowy testowany w ramach analizy wrażliwości z dużym prawdopodobieństwem nie jest niższy od maksymalnego okresu stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej.

### **3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji. Nie są dostępne źródła informacji bezpośrednio wskazujące, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie wiązało się z wyższymi efektami zdrowotnymi niż stosowanie opcjonalnych technologii (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Przeprowadzono analizę podstawową i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy podstawowej (rozdział 4.1.) przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów i konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt. 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie całkowitym pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt jest równy 0 (zgodnie z § 5 ust. 4 rozporządzenia [3]).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu, w rozdziale 4.2, przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy

wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „*DSA*”.

Wyniki badań zidentyfikowanych w ramach Analizy klinicznej [41] z wysokim prawdopodobieństwem dotyczyć będą pacjentów poddawanych terapii wszystkimi analizowanymi preparatami hydrokortyzonu.

Mając powyższe na uwadze w ramach niniejszego opracowania nie przeprowadzono osobnego zestawienia punktów końcowych badań klinicznych dla porównywanych interwencji, gdyż byłoby to zduplikowanie wyników przedstawionych na poprzednim etapie Oceny Technologii Medycznej.

Na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii (Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup>, 10 mg hydrokortyzonu 60 tabl.) nad opcjonalną technologią refundowaną (Cortef<sup>®</sup>, 10 mg hydrokortyzonu 100 tabl.) i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków [30].

Niemniej jednak mając na uwadze przyjętą technikę analityczną nie przeprowadzono szczegółowych oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Zakwalifikowano wyłącznie jedną opcjonalną technologię refundowaną (por. rozdział 2.3. i informacje przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego [40]) skutkiem czego należy stwierdzić, że uwzględniona opcjonalna technologia refundowana wiąże się z najniższym ilorazem kosztu stosowania i uzyskiwanych efektów klinicznych (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) i nie jest konieczne przedstawienie oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 1 i 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w celu identyfikacji opcjonalnej technologii refundowanej o najniższym CER.

Dodatkowo estymacja lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*) wymagana do kalkulacji CER wprowadzałaby dodatkowy parametr niepewny do niniejszej analizy ekonomicznej – wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie substytucyjne w bardzo zróżnicowanej populacji chorych. Określenie wagi użyteczności dla zróżnicowanej populacji chorych wymaga określenia struktury analizowanej populacji pacjentów, która nie jest dostatecznie scharakteryzowana w warunkach polskich.

Skutkiem powyższego kalkulacja QALY w ramach niniejszego opracowania wiązałaby się z wysoką niepewnością.

Mając na celu spełnienie wymagań stawianym analizom ekonomicznym przez Ministra Zdrowia [3], w analizie podstawowej przedstawiono zdyskontowane lata życia na terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji oraz przedstawiono kalkulację współczynników kosztów-efektywności (CER) jako iloraz kosztu całkowitego i liczby lat życia w trakcie stosowania porównywanych interwencji.

W przypadku obecności jednej opcjonalnej technologii refundowanej cechującej się takimi samymi efektami zdrowotnymi jak wnioskowana technologia (w obydwu porównywanych grupach pacjentów taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w przypadku obecności tylko jednej opcjonalnej technologii refundowanej można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = CER_{opcjonalna\ technologia}$$

Czyli:

$$\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = \left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.5.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{wnioskowana\ technologia} = \text{Koszt całkowity}_{opcjonalna\ technologia}$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Należy więc stwierdzić, że ceny zbytu netto produktu Hydrocortisonum-SF®, o których mowa w § 5 ust. 4 są takie same jak ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

### 3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii lekowych.

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.8.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby tabletek ocenianego leku) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.



Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. badania kwestionariuszowego (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 2.3., 3.7., 3.8.-3.10. i 12.1.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skrócie MS Excel<sup>®</sup> (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications, VBA*).

### **3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH**

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [41].

Z wysokim prawdopodobieństwem wyniki zdrowotne wnioskowanej technologii będą takie same jak w przypadku opcjonalnej technologii refundowanej (Cortef<sup>®</sup>) oraz co najmniej takie same (istnieją przesłanki obecności dodatkowego efektu wnioskowanej technologii) w odniesieniu do drugiej opcjonalnej technologii (Hydrocortisonum Jelfa<sup>®</sup>; por. rozdział 2.5.).

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej opcjonalnej technologii refundowanej przedstawiono w przeglądzie [41].

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w ramach niniejszego opracowania nie przeprowadzono przeglądu opublikowanych źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.4.).

### **3.7. OCENA KOSZTÓW**

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia substytucyjnego pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnercza w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Hydrocortisonum-SF® w leczeniu analizowanych pacjentów w odniesieniu do stosowania opcjonalnych technologii – terapii dostępnymi dla pacjentów z Polski preparatami hydrokortyzonu (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano kategorie kosztów, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury i opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1.).

Dane kosztowe zebrano w kwietniu 2015 roku (z datą odcięcia 18 kwietnia 2015 roku).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [45], [46] (kwiecień 2015).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy 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.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 marca 2015 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów (na podstawie uwzględnionego dawkowania porównywanych leków lub informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego) → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Przy ocenie kosztu dodatkowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (wszystkich świadczeń medycznych za wyjątkiem porównywanych schematów leczenia substytucyjnego) uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych z Polski (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego).

### **3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego leczenie substytucyjne pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnercza w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych leków oraz
- koszt opieki wspomagającej/ dodatkowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji, uwzględniający także koszt rutynowych wizyt pacjenta w poradni związanych z preskrypcją analizowanych leków lub oceną ich skuteczności.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Wycenę jednostki rozliczeniowej świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z zakresu endokrynologii dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2015 roku [44]. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia.

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę jednostki rozliczeniowej ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa głównych świadczeniodawców określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [44].**

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki rozliczeniowej (NFZ)
Punkt w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) – świadczenia w zakresie endokrynologii	9,7092 PLN

Szczegóły dotyczące kalkulacji średniego kosztu jednostek rozliczeniowych świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w części 4. arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [45], [46].**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa	Wartość punktowa	Koszt NFZ
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5 pkt.	31,98 PLN

### 3.7.2. KOSZT PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

#### 3.7.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ

W opracowaniu uwzględniono sugerowane przez Zamawiającego ceny zbytu netto produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> wynoszącą ■■■■ PLN za opakowanie 60 tabletek zawierających 10 mg hydrokortyzonu.

W opracowaniu uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> ze środków publicznych w ramach Wykazu 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” przy uwzględnieniu utworzenie nowej, osobnej grupy limitowej dla ocenianego leku jako jedyne odpowiednika hydrokortyzonu (limit wyznaczany przez jedyny lek w grupie).

Uwzględniono 30% odpłatność świadczeniobiorcy, zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 4 ustawy o refundacji leków [30], ponieważ wymaga on stosowania powyżej 30 dni oraz jego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy 30% poziomie odpłatności nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 87,5 PLN (5% x 1750 PLN [47]) – brak spełnienia kryterium o którym mowa w art. 14 ust. 1 pkt. 2 lit. a ustawy o refundacji leków [30]. Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi poniżej miesięczny (30-dniowy) koszt leczenia hydrokortyzonem w dawce na poziomie DDD (30 mg/d, co generuje zużycie 1,5 opakowania analizowanego leku w ciągu 30 dni) z perspektywy świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu 30% odpłatności wynosi około ■■■■ PLN.

Obliczenia cen i limitów finansowania produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kalkulacja cen i limitów produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup>. Wartości zaokrąglone, w PLN.

Parametr	Hydrocortisonum-SF <sup>®</sup>
Liczba tabletek w opakowaniu	60
Moc tabletki (zawartość hydrokortyzonu, w mg)	10
Liczba DDD hydrokortyzonu	20 (60 tabl. x 10 mg / 30 mg)
Cena zbytu netto	■■■■
Cena zbytu brutto / urzędowa cena zbytu	■■■■
Cena hurtowa brutto	■■■■
Limit na poziomie ceny hurtowej brutto	■■■■
Marża detaliczna	■■■■
Cena detaliczna	■■■■
Limit finansowania	■■■■

<b>Kwota refundacji NFZ</b>	
<b>Odpłatność świadczeniobiorcy</b>	
<b>30- dniowy koszt leczenia na poziomie DDD z perspektywy świadczeniobiorcy</b>	
<b>Koszt tabletki z perspektywy płatnika publicznego</b>	
<b>Koszt tabletki z perspektywy świadczeniobiorcy</b>	

### 3.7.2.2. KOSZT OPCJONALNYCH TECHNOLOGII

Nie są dostępne informacje dotyczące cen opcjonalnych technologii w warunkach polskich. Również Departament Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia nie dysponuje informacjami na temat cen leku Cortef® sprowadzanego w trybie importu docelowego [53].

W opracowaniu przeszukano podstawowe bazy danych dostarczające informacji na temat średnich cen detalicznych poszczególnych komparatorów w Polsce. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Ceny detaliczne opcjonalnych technologii lekowych.

Baza danych	Hydrocortisonum Jelfa® tabl.(20 mg) - 20 szt.	Cortef® 10 mg, 100 tabl.	Komentarz
Baza PHARMINDEX (dostęp z portalu <a href="http://www.bartoszowski.pl">www.bartoszowski.pl</a> )	17,22 PLN	brak danych	Adres: <a href="http://www.bartoszowski.pl">www.bartoszowski.pl</a> ; najbardziej aktualna cena; 12.04.2015
Baza KS-BLOS (Kamsoft) - wyższa cena	15,07 PLN (*****)	110,94 PLN (*****)	Adres: <a href="http://www.osoz.pl">www.osoz.pl</a> ; średnia z ostatnich 3 miesięcy; dostęp: 12.04.2015
Baza KS-BLOS (Kamsoft) - niższa cena	12,21 PLN (*)	77,96 PLN (*****)	Adres: <a href="http://www.osoz.pl">www.osoz.pl</a> ; średnia z ostatnich 3 miesięcy; dostęp: 12.04.2015
Baza KS-BLOS (Kamsoft) - średnia ważona	14,59 PLN	94,45 PLN	Obliczone na podstawie wskazanych wielkości sprzedaży (liczba gwiazdek określająca zakres sprzedaży produktu)
Baza MP.PL	16,88 PLN	brak danych	Adres: <a href="http://indeks.mp.pl/">http://indeks.mp.pl/</a>
Średnia z dostępnych źródeł wtórnych	16,23 PLN	94,45 PLN	-
Minimum z dostępnych źródeł wtórnych	12,21 PLN	77,96 PLN	-
Maksimum z dostępnych źródeł wtórnych	17,22 PLN	110,94 PLN	-

W ramach analizy podstawowej koszt opcjonalnych technologii lekowych został określony na podstawie średnich z cen detalicznych odnalezionych w ramach uwzględnionych baz danych. Pozostałe warianty testowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusze AW11 – AW21).

W analizie podstawowej cenę detaliczną Hydrocortisonum Jelfa® ustalono na poziomie 16,23 PLN (zakres: 12,21 – 17,22).

Uwzględnioną cenę detaliczną Hydrocortisonum Jelfa® potwierdzają informacje uzyskane od Zamawiającego pochodzące z bazy IMS Health Poland (tabela poniżej).

**Tabela 10. Zmiana ceny Hydrocortisonum Jelfa® w okresie od sty 2013 do wrz 2014 roku. Na podstawie danych IMS Health Poland.**

	sty - mar 2013	kwi - cze 2013	lip - wrz 2013	paź - gru 2013	sty - mar 2014	kwi - cze 2014	lip - wrz 2014
<b>Średnia cena zbytu netto:</b>	8,63 PLN	8,62 PLN	8,88 PLN	10,00 PLN	10,04 PLN	10,05 PLN	10,10 PLN
<b>Średnia cena detaliczna przy założeniu 5% marży hurtowej (jak dla leków refundowanych) i średniej marży aptecznej z lutego 2015 roku [52]:</b>	12,61 PLN	12,60 PLN	12,98 PLN	14,61 PLN	14,66 PLN	14,68 PLN	14,75 PLN

W opracowaniu nie uwzględniono danych z bazy IMS Health Poland ze względu na fakt, iż nie są dostępne wiarygodne informacje na temat wysokości marży hurtowej i marży detalicznej nakładanej na produkt Hydrocortisonum Jelfa®. Przedstawione informacje uwzględniają szereg założeń (taka sama marża hurtowa jak dla leków refundowanych; marża detaliczna na poziomie średniej marży detalicznej na leki nierefundowane w lutym 2015 roku) i z tego względu wiarygodnie obrazują wyłącznie stopniowy wzrost ceny zbytu produktu Hydrocortisonum Jelfa® w latach 2013 – 2014. Niemniej jednak efekt ten nie został uwzględniony w opracowaniu ze względu na brak możliwości oceny czy zmiany w cenie zbytu nie są kompensowane przez zmiany w wysokości marży hurtowej i aptecznej (możliwy brak zmiany ceny detalicznej w przypadku obniżenia marży detalicznej lub hurtowej).

Cenę detaliczną produktu Cortef® określono na poziomie 94,45 PLN za opakowanie zawierające 100 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu. Zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji [30], odpłatność świadczeniobiorcy za lek sprowadzany w trybie importu docelowego ustala się na poziomie ryczałtu za opakowanie jednostkowe (do 30 DDD). Produkt Cortef® zawiera 33,3(3) DDD w opakowaniu (100 x 10 / 30), co przekłada się na odpłatność świadczeniobiorcy na poziomie 3,56 PLN. Kwota refundacji opakowania Cortef® wynosi więc 90,89 PLN przy cenie detalicznej na poziomie 94,45 PLN.

### **3.7.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI NAD PACJENTEM Z ANALIZOWANEJ POPULACJI**

Nie są dostępne opublikowane informacje na temat kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

Mając powyższe na uwadze, przeprowadzono estymację dodatkowego kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.).

Ekspertów poproszono o wskazanie świadczeń medycznych rozliczanych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Eksperti wskazywali świadczenia ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (rutynowe wizyty w poradni np. związane z preskrypcją stosowanych leków lub oceną ich skuteczności; badania diagnostyczne) oraz farmakoterapię substytucyjną (hydrokortyzon).

Szczegółowe informacje na temat wskazywanych zasobów zamieszczono w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego. Poniżej przedstawiono podsumowanie.

**Tabela 11. Wyniki badania kwestionariuszowego – składowe koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji.**

	Ekspert 1.	Ekspert 2.	Ekspert 3.	Ekspert 4.
<b>Odpowiedź ekspertów:</b>	Cortef w pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy ~ 4 tys. pacjentów Hydrokortyzon amp 100 mg i.v. w przypadku przełomu nadnerkowego, osłony okołoporodowej, porodu	jonogram, glukoza 2-3 razy w roku	jonogram 3-4 razy w roku u 100%	Jonogram, glukoza 4x w roku u 100%; 17-OHP 2x w roku u 100% ACTH 1x w roku u 50% ???? 1x w roku u 25%

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi 3 ekspertów klinicznych przy ocenie kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji. Założono, że wszystkie wymienione w tabeli powyżej badania diagnostyczne są rozliczane w ramach świadczeń AOS, grupy W11 (zakres świadczeń z endokrynologii) o wycenie 3,5 pkt i koszcie z perspektywy płatnika publicznego na poziomie 33,98 PLN za wizytę.

**Tabela 12. Koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji w roku. Wartości zaokrąglone, w PLN.**

Perspektywa	Ekspert 2.	Ekspert 3.	Ekspert 4.	Średnia	95% LCI	95% UCI
<b>NFZ</b>						
<b>Świadczeniobiorca</b>	0	0	0	0	-	-

Przedstawione informacje zostały wykorzystane w ramach analizy podstawowej (średni koszt opieki na poziomie 113,27 PLN z perspektywy płatnika publicznego); w ramach analizy wrażliwości uwzględniono minimalną i maksymalną wartość wskazaną przez ekspertów klinicznych (84,96 i 135,93 PLN odpowiednio w scenariuszach AW22 i AW23).

Pominięto odpowiedź eksperta 1. wskazującego na wykorzystanie hydrokortyzonu, gdyż został on uwzględniony w ramach innej kategorii kosztu (koszt porównywanych technologii opisany w poprzednim rozdziale). Pominięto również koszt hydrokortyzonu podawanego dożylnie w przypadku wystąpienia stresu (przełomu) nadnerkowego i w opiece okołoporodowej ze względu na brak danych dotyczących zakresu wykorzystania tej terapii. Niemniej jednak należy się spodziewać, iż dożylnie podawany hydrokortyzon jest raczej sporadycznie stosowany i nie będzie stanowił istotnej składowej



kosztu całkowitego opieki. Mając na uwadze zakładany taki sam efekt terapeutyczny wszystkich porównywanych technologii koszt hydrokortyzonu podawanego dożylnie nie będzie stanowił kosztu różniącego porównywane technologii i tym samym nie będzie wpływał na wnioski z niniejszej analizy.

Przedstawiony powyżej koszt, z uwagi na zakładany brak różnic w efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami, został przypisany pacjentom poddawanych terapii z wykorzystaniem każdej z porównywanych technologii lekowych. Uwzględniona kategoria kosztu nie będzie miała wpływu na wnioskowanie.

### **3.8. DYSKONTOWANIE**

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (lat życia „na terapii”) przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5% [1], [3].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,

co odzwierciedla wytyczne AOTMiT [1].

Każdego roku horyzontu czasowego analizy punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1 + s)^{t-1}}$$

gdzie  $s$  to roczna stopa dyskontowa, a  $t$  to czas (w latach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy.

Wskazana formuła określa przyjęcie dyskontowania przyszłych kosztów do 1. roku okresu obserwacji w modelu (brak dyskontowania w pierwszym roku analizy minimalizacji kosztów).

### **3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Ze względu na fakt, iż w analizie zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie zakresu: minimum - maksimum lub 95% przedziału ufności (CI).

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.**

Nr	Scenariusz analizy wrażliwości lub nazwa parametru	Wartość parametru	Opis
AW1	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów odpowiednio:	0% i 0%	Por. rozdział 3.8.
AW2		5% i 5%	
AW3		5% i 0%	
AW4	Horyzont czasowy analizy ekonomicznej:	1 rok	Por. rozdział 3.3.
AW5		Dolna granica opinii eksperta (40 lat)	
AW6		Górna granica opinii eksperta (50 lat)	
AW7		67,8047 lat	
AW8	Dobowa dawka hydrokortyzonu (mg/d)	7,5 mg/d	Por. rozdziały: 2.2. i 2.3.
AW9		DDD (30 mg/d)	
AW10		40 mg/d	
AW11	Źródło danych na temat ceny detalicznej Hydrocortisonum Jelfa® (20 tabl. po 20 mg)	Baza pharmindex (dostęp z portalu <a href="http://www.bartoszmowi.pl">www.bartoszmowi.pl</a> )	Por. rozdział 3.7.2.2.
AW12		Baza KS-BLOS (Kamsoft) - wyższa cena	
AW13		Baza KS-BLOS (Kamsoft) - niższa cena	
AW14		Baza KS-BLOS (Kamsoft) - średnia ważona	
AW15		Baza mp.pl	
AW16		Średnia z dostępnych źródeł wtórnych	
AW17		Minimum z dostępnych źródeł wtórnych	
AW18		Maksimum z dostępnych źródeł wtórnych	
AW19	Źródło danych na temat ceny detalicznej Cortef® (100 tabl. po 10 mg)	Baza KS-BLOS (Kamsoft) - wyższa cena	Por. rozdział 3.7.2.2.
AW20		Baza KS-BLOS (Kamsoft) - niższa cena	
AW21		Baza KS-BLOS (Kamsoft) - średnia ważona	
AW22	Koszt dodatkowej opieki z perspektywy NFZ	Minimum	Por. rozdział 3.7.3.
AW23		Maksimum	

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

### 3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO

Przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie analizy w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń analizy zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach: 2.2.-2.5., 3.5.-3.7.):

- założono brak różnic w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji (taka sama substancja czynna; brak możliwości oceny w jakim stopniu lepiej dopasowane dawkowanie hydrokortyzonu podawanego w ciągu dnia [chronoterapia] przełoży się na dodatkowy efekt kliniczny w populacji polskich w odniesieniu do stosowania tabletek o mocy 20 mg);
- średnią dawkę dobową ustalono na takim samym poziomie we wszystkich grupach;
- horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie średniej oczekiwanej długości stosowania porównywanych interwencji w ramach praktyki klinicznej;
- wskaźnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania został ustalony na takim samym poziomie dla obydwu technologii lekowych;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych oraz opinie ekspertów w przypadku braku opublikowanych źródeł informacji w danym zakresie.

Wykaz parametrów analizy podstawowej został przedstawiony w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Wykaz parametrów analizy podstawowej.**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów</b>	5% i 3,5%	Wytyczne AOTMiT [1]; por. rozdział 3.8.
<b>Horyzont czasowy analizy, w latach</b>	30,8794	Uwzględniono horyzont czasowy obejmujący estymowany okres manifestacji różnic pomiędzy interwencjami (różnice w kosztach terapii), tj. okres stosowania analizowanych leków. Określono w ramach analizy opartej na metodach tablic trwania życia na podstawie: zależnego od wieku rocznego prawdopodobieństwa zgonu przeciętnego Polaka [48], SMR dla pacjentów z analizowanej populacji [56] i charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji (dane z Francji: średni wiek rozpoznania, odsetek kobiet, odsetek pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy) [70]; por. rozdział 3.3.
<b>Średnia dawka dobową hydrokortyzonu, w mg/d</b>	23,3333	Na podstawie wyników 2. części badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów z Polski. Wartość potwierdzona wynikami badań z Niemiec (mediana 20 mg/d) [67] i Francji (średnia 22,9 mg/d; mediana 20 mg/d) [70]; por. rozdziały 2.2. i 2.3.

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Cena zbytu netto Hydrocortisonum-SF®, 10 mg 60 tabl.</b>	██████████	Sugerowana cena zbytu określona na podstawie informacji od Zamawiającego; Sposób refundacji: Wykaz leków refundowanych (część A1, osobna grupa limitowa, 30% odpłatność świadczeniobiorcy); por. rozdziały 2.1. i 3.7.2.1.
<b>Cena detaliczna Hydrocortisonum Jelfa® (20 mg x 2 tabl.)</b>	16,23 PLN	Średnia z danych uzyskanych z wtórnych baz danych: bazy KS-BLOS KAMSOFT (średnia ważona zakresem sprzedaży; <a href="http://www.osoz.pl">www.osoz.pl</a> ), bazy PHARMINDEX ( <a href="http://www.bartoszmowi.pl">www.bartoszmowi.pl</a> ) i bazy Medycyny Praktycznej ( <a href="http://www.mp.pl">www.mp.pl</a> ); Sposób refundacji: brak (lek pełnopłatny; opcjonalna technologia wyłącznie z perspektywy wspólnej); por. rozdział 3.7.2.2.
<b>Cena detaliczna Cortef® (10 mg x 100 tabl.)</b>	94,45 PLN	Informacje uzyskane z bazy KS-BLOS KAMSOFT (średnia ważona zakresem sprzedaży; <a href="http://www.osoz.pl">www.osoz.pl</a> ); Sposób refundacji: refundacja leku sprowadzanego w trybie importu docelowego (odpłatność ryczałtowa świadczeniobiorcy; 3,56 PLN za opakowanie Cortef®); por. rozdział 3.7.2.2.
<b>Roczny koszt opieki pacjenta z analizowanej populacji z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>	██████████	Na podstawie wyników 2. części badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych z Polski; por. rozdział 3.7.3.

Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania. Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych analizy ekonomicznej w arkuszu „Ustawienia”. Użytkownik może wprowadzać własne wartości do zdefiniowanych w modelu komórek niezależnie od tego czy znajduje się w nich formuła czy stała wartość.

Model w czasie rzeczywistym (po zmianie założeń/danych wejściowych ulega automatycznemu aktualizowaniu, tj. wyświetla wyniki w arkuszu „Wyniki AE” z uwzględnieniem zmian).

Po zmianie jakichkolwiek ustawień modelu w celu aktualizacji wyników analizy wrażliwości (arkusz „DSA”) należy uruchomić odpowiednie makro przyciskiem „PRZEPROWADŹ ANALIZĘ WRAŻLIWOŚCI” (model nie zawiera modułu automatycznie aktualizującego wyniki analizy wrażliwości).

Przyciski w górnym prawym rogu każdego arkusza umożliwiają nawigację po modelu (przycisk „Przejdź do”) lub powrót do ustawień początkowych modelu (przycisk „Resetuj ustawienia”).

## 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

### 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.

	Hydrocortisonum-SF <sup>®</sup>	Hydrocortisonum Jelfa <sup>®</sup>	Cortef <sup>®</sup>
<b>Zestawienie kosztów i konsekwencji</b>			
Okres obserwacji w latach	30,88	30,88	30,88
Zdyskontowane lata życia	19,35	19,35	19,35
Koszt porównywanych interwencji z perspektywy płatnika publicznego	██████ PLN	nie dotyczy*	12 661,28 PLN
Koszt porównywanych interwencji z perspektywy świadczeniobiorcy	██████ PLN	5 652,34 PLN	1 485,83 PLN
Pozostałe kategorie kosztu z perspektywy płatnika publicznego	██████ PLN	1 851,41 PLN	1 851,41 PLN
Pozostałe kategorie kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy	██████ PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
<b>Koszt całkowity ze wskazanej perspektywy ekonomicznej</b>			
Perspektywa płatnika publicznego	██████ PLN	nie dotyczy*	14 512,69 PLN
Perspektywa wspólna	██████ PLN	7 503,75 PLN	15 998,52 PLN
<b>Różnica w koszcie całkowitym</b>			
Perspektywa płatnika publicznego	-	nie dotyczy*	<b>-8 724,35 PLN</b>
Perspektywa wspólna	-	<b>-28,16 PLN</b>	<b>-8 522,93 PLN</b>
<b>Iloraz kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych</b>			
Perspektywa płatnika publicznego	██████ PLN	nie dotyczy*	750 PLN
Perspektywa wspólna	██████ PLN	388 PLN	827 PLN
<b>Progowe ceny zbytu netto z perspektywy NFZ**</b>			
Hydrocortisonum-SF <sup>®</sup> , 10 mg 60 tabl.	-	nie dotyczy*	58,8500 PLN
<b>Progowe ceny zbytu netto z perspektywy wspólnej**</b>			
Hydrocortisonum-SF <sup>®</sup> , 10 mg 60 tabl.	-	16,7891 PLN	45,2434 PLN

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

\*\* przedstawiono ceny progowe z dokładnością do 1/10.000 gdyż taka dokładność zapewnia uzyskanie warunku progowego (zrównania kosztów) z uwzględnieniem modelu decyzyjnego dołączonego do opracowania.

Zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych w horyzoncie 30,88 lat wykazało, że stosowanie produktu Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy wiąże się z:

- niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego o kwotę ██████ PLN w odniesieniu do stosowania produktu Cortef<sup>®</sup> sprowadzanego w trybie importu docelowego (redukcja kosztu całkowitego opcjonalnej technologii refundowanej o 60,1%; redukcja kosztu hydrokortyzonu o 68,9%),
- niższym kosztem z perspektywy wspólnej o kwotę ██████ PLN w odniesieniu do stosowania produktu Cortef<sup>®</sup> sprowadzanego w trybie importu docelowego (redukcja kosztu całkowitego opcjonalnej technologii refundowanej o 53,3%; redukcja kosztu hydrokortyzonu o 60,2%) i kwotę ██████ PLN w odniesieniu do stosowania pełnopłatnego produktu Hydrocortisonum Jelfa<sup>®</sup> (redukcja kosztu całkowitego opcjonalnej technologii o 0,4%; redukcja kosztu hydrokortyzonu o 0,5%).

W ramach analizy minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Analogiczne wnioski otrzymano w ramach oceny bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (ilorazu kosztu całkowitego i lat życia w trakcie terapii hydrokortyzonem) – wnioskowana technologia wiązała się z najniższym ilorazem kosztu do uzyskiwanych efektów zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

#### **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia „na terapii”, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 (takich samych jak cen zgodnych z ust. 6 pkt. 3) rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Podstawowe wnioski z przeprowadzonych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Różnica w koszcie całkowitym ze wskazanej perspektywy		Progowa cena zbytu netto	
	Vs. Cortef <sup>®</sup> , NFZ	Vs. Hydrocortisonum Jelfa <sup>®</sup> , Wspólna	Vs. Cortef <sup>®</sup> , NFZ	Vs. Cortef <sup>®</sup> , Wspólna
AW1				
AW2				
AW3				
AW4				
AW5				
AW6				
AW7				
AW8				
AW9				
AW10				
AW11				
AW12				
AW13				
AW14				
AW15				
AW16				
AW17				
AW18				
AW19				
AW20				
AW21				
AW22				
AW23				

Charakterystykę scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.9.

Przeprowadzono 23 scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości – realizacja każdego scenariusza analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej w przypadku porównania z opcjonalną technologią refundowaną (Cortef® sprowadzany w trybie importu docelowego). Realizacja 4 scenariuszy analizy wrażliwości (17,4%) spowodowała zmianę wniosków dla porównania wnioskowanej technologii z pełnopłatnym produktem Hydrocortisonum Jelfa® - w przypadku uwzględnienia cen detalicznych Hydrocortisonum Jelfa® z bazy danych KS-BLOS (Kamssoft) wnioskowana technologia okazała się nieznacznie droższa z perspektywy wspólnej od stosowania pełnopłatnego produktu Hydrocortisonum Jelfa®. Obserwowany wzrost kosztów z perspektywy wspólnej mieścił się w zakresie od 5,3% do 22,5% całkowitego kosztu opcjonalnej technologii nier refundowanej.

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki (oceniając na podstawie zmiany różnicy w kosztach całkowitych) mają założenia dotyczące:

- ceny detalicznej Hydrocortisonum Jelfa® (z perspektywy wspólnej zaobserwowano zmianę oszczędności wynikających z zastąpienia opcjonalnej technologii nier refundowanej przez oceniany produkt w zakresie od -4972% do 1223%),
- horyzontu czasowego (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano zmianę oszczędności wynikających z zastąpienia opcjonalnych technologii przez oceniany produkt w zakresie od -94% do 24%),
- wysokości stopy dyskontowej dla kosztów (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano wzrost oszczędności wynikających z zastąpienia opcjonalnych technologii przez oceniany produkt na poziomie około 89% w przypadku pominięcia stopy dyskontowej dla kosztów),
- dobowej dawki hydrokortyzonu (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano zmianę oszczędności wynikających z zastąpienia opcjonalnych technologii przez oceniany produkt w zakresie od -68% do 71%),
- ceny detalicznej Cortef® (z obydwu perspektyw ekonomicznych zaobserwowano zmianę oszczędności wynikających z zastąpienia opcjonalnej technologii refundowanej przez oceniany produkt w zakresie od -27% do 27%).

Zmiana pozostałych parametrów niepewnych modelu i realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie generowała zmiany wyników w odniesieniu do wartości określonych w ramach analizy podstawowej.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano wysoką stabilność wniosków.



Należy uznać, że z wysokim prawdopodobieństwem zależności określone w ramach analizy podstawowej będą obserwowane w praktyce klinicznej.

## **5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY**

Analizę przeprowadzono przy braku informacji umożliwiającej ilościową estymację różnic w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w miejsce schematów uwzględniających wykorzystanie tabletek o podwójnej mocy hydrokortyzonu – por. rozdziały: 2.5. i 3.6. niniejszego opracowania.

Do najważniejszych ograniczeń analizy należy zaliczyć dostępność informacji na temat kosztów opieki, dobowej dawki hydrokortyzonu i średniej długości stosowania terapii substytucyjnej w warunkach polskich. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (por. rozdziały: 2.2.- 2.5., 3.5.- 3.7.). Dostępne dane poddano walidacji w ramach badania kwestionariuszowego. W przypadku braku opublikowanych informacji uwzględniono opinie ekspertów klinicznych.

Wszystkie pozostałe założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonej analizy.

Niemniej jednak przeprowadzona analiza świadczy o zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki obliczeń; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

## **6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH**

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); uwzględniono bazy danych NHS EED i HTA, przy czym baza NHS EED nie jest już aktualizowana od 1 stycznia 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)), *ISPOR Scientific Presentations Database* oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) stosowania hydrokortyzonu pod postacią tabletek stosowanych doustnie w leczeniu substytucyjnym pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (np. hydrokortyzon w iniekcjach stosowany wyłącznie w kryzysie; hydrokortyzon pod postacią preparatów stosowanych powierzchniowo),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej, w tym badania obserwacyjne mające na celu porównanie kosztów stosowania uwzględnionych w opracowaniu interwencji przy braku adiustacji wyników kosztowych badania w odniesieniu do czynników zakłócających (np. istotne różnice w charakterystykach pacjentów stosujących porównywane interwencje czy potencjalne różnice w efektach zdrowotnych zastosowania analizowanych interwencji nieoceniane w badaniu).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analizy ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [50]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie pełnego, pierwotnego filtru NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [49] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP; baza aktualizowana do końca 2014 roku) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności technologii medycznych.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej.

Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

**Tabela 17. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.**

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmaco-economic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1-11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

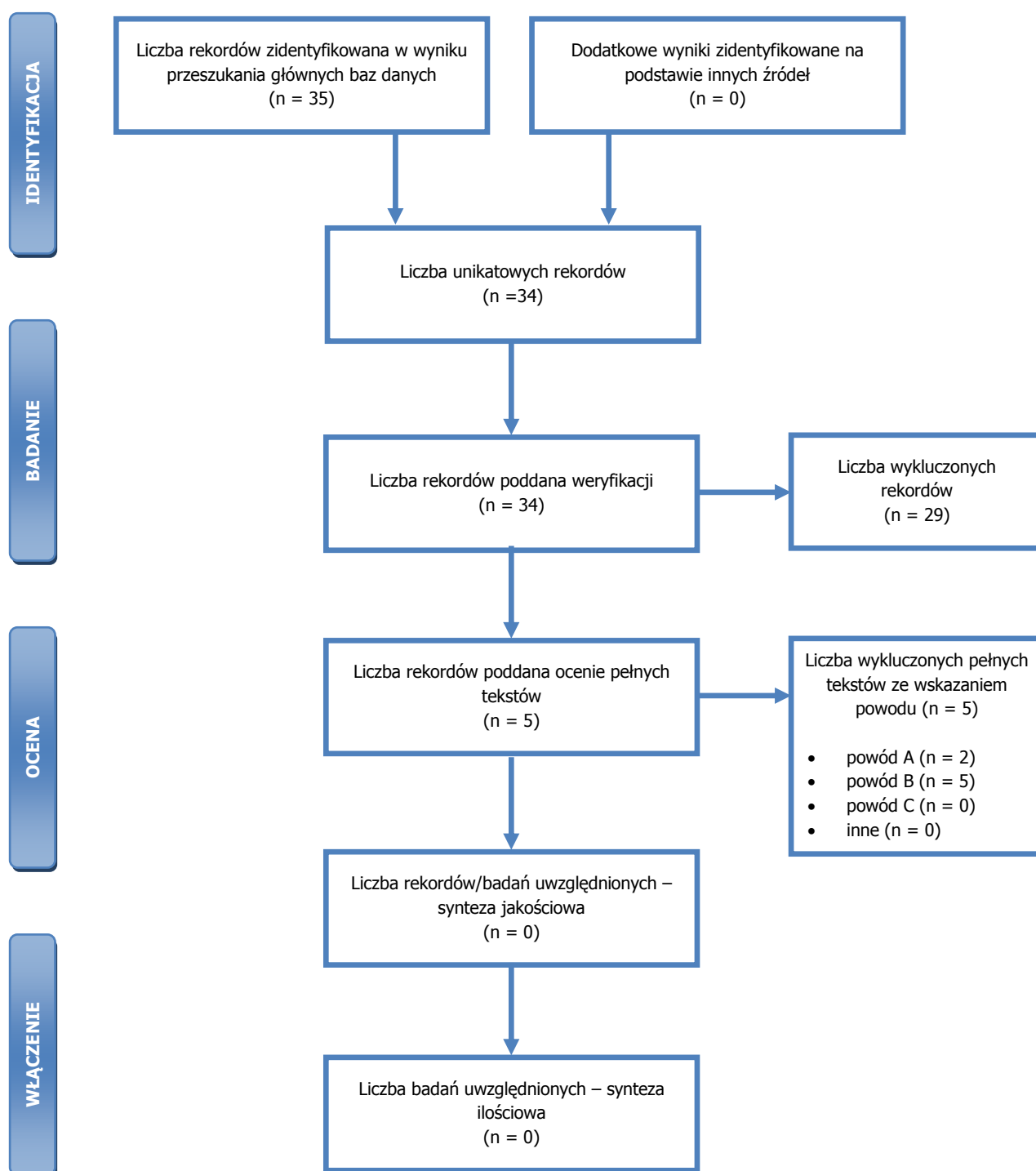
**Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 13.04.2015).**

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<b>Interwencja – substancje czynne</b> CRD, PubMed, EMBASE: <i>hydrocortisone OR cortisol OR cortef OR Hydrocortisonum</i>	136	84 981	129 335
#2	<b>Wskazanie</b> CRD, PubMed: <i>adrenal insufficiency OR Addison's disease OR</i>	16	17 973	4 654

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<i>cortisol deficiency</i>  <b>EMBASE: adrenal AND insufficiency OR addison AND disease OR cortisol AND deficiency</b>			
#3	<b><u>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</u></b>  <b>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</b>  <b>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</b>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje uproszczony filtr NHS EED)	567 364	764 818
#4	<b><u>Podsumowanie</u></b> <b>CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA</b>	<b>1</b>	<b>24</b>	<b>10</b>

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	PubMed: #1 AND #2 AND #3  EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim			
<b>Suma rekordów</b>		1 + 24 + 10 = 35		
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		1 + 24 + 10 -1 = 34		
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		1 + 24 + 9 = 34		
<b>Dodatkowe źródła informacji*:</b>		0		
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		1 + 4 + 0 + 0 = 5		
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>Sumarycznie (rekord mógł być wykluczony z kilku powodów):</b>	1 + 4 + 0 + 0 = 5		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0 + 2 + 0 + 0 = 2 (ocena badań diagnostycznych)		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	1 + 4 + 0 + 0 = 5 (nie analiza ekonomiczna)		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0 + 0 + 0 + 0 = 0		
	• inne:	0		
<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		0		

\* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażenia dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD) – pojedyncze słowa kluczowe z wyrażenia #1.



**Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.**



W ramach przeglądu zidentyfikowano 34 unikatowe rekordy. Po weryfikacji na podstawie streszczeń do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 5 rekordów. W ramach oceny pełnych tekstów odrzucono wszystkie rekordy, głównie ze względu na nieprawidłowy typ badania (100% rekordów wykluczono z tego powodu; dwa rekordy dodatkowo nie zawierały odpowiedniej interwencji).

Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu i z tego powodu nie przeprowadzono walidacji konwergencji wyników niniejszej analizy ekonomicznej.

### **6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA**

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Część informacji wykorzystanych w niniejszym opracowaniu (np. długość horyzontu czasowego, średnia dawka dobową hydrokortyzonu) została potwierdzona na podstawie wyników opublikowanych badań przekrojowych lub obserwacyjnych z innych krajów (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.2. i 3.3.).

## **7. DYSKUSJA**

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> (60 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy [40].

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3., 5. i 12.1.

Przeprowadzona analiza pozwoliła wykazać, że stosowanie produktu Hydrocortisonum-SF<sup>®</sup> (60 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy jest zasadne z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (Cortef<sup>®</sup> sprowadzany w trybie importu docelowego) i opcjonalnej technologii nierefundowanej (pełnopłatny Hydrocortisonum Jelfa<sup>®</sup>).

W ramach analizy minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania opcjonalnych technologii lekowych niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej i przyjętych wartości parametrów modelu.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność przedstawionych wniosków. Zmianę wnioskowania w ramach analizy wrażliwości zaobserwowano wyłącznie w odniesieniu do zestawienia kosztów stosowania wnioskowanej technologii i opcjonalnej technologii nierefundowanej (cena detaliczna opcjonalnej technologii nierefundowanej określona na podstawie jednej z 3 dostępnych baz danych).

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Hydrocortisonum-SF® została przedstawiona w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Analiza SWOT.**

Parametr	Wartość
<b>Decyzja</b>	Refundacja produktu Hydrocortisonum-SF® w ramach osobnej grupy limitowej
<b>Mocne strony</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dostępne dowody naukowe potwierdzają wysoką skuteczność terapii substytucyjnej hydrokortyzonem przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [41];</li> <li>spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego;</li> <li>potencjalny wyższy efekt kliniczny zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce schematów dawkowania opartych o ;</li> <li>wnioskowana technologia z wysokim prawdopodobieństwem będzie tańsza od opcjonalnej technologii refundowanej i tańsza od opcjonalnej technologii nierefundowanej,</li> <li>wykazana opłacalność w odniesieniu do opcjonalnych technologii lekowych zawierających hydrokortyzon;</li> </ul>
<b>Słabe strony</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie zidentyfikowano;</li> </ul>
<b>Szanse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi;</li> <li>brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach;</li> <li>finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych;</li> <li>zapewnienie równego dostępu do świadczeń gwarantowanych;</li> <li>zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego i wygodnego w stosowaniu produktu;</li> <li>rozszerzenie grona dostępnych technologii dla pacjenta;</li> <li>możliwość ograniczenia wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na leki sprowadzane w trybie importu docelowego;</li> </ul>
<b>Zagrożenia</b>	nie zidentyfikowano

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy jest tańsze od stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (produkt Cortef® sprowadzany w trybie importu docelowego),

niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej i niezależnie od przyjętych wartości parametrów niepewnych. Wyniki analizy podstawowej wskazują, że w horyzoncie średniego okresu stosowania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania opcjonalnej technologii refundowanej o █████ PLN z perspektywy płatnika publicznego i █████ PLN z perspektywy wspólnej.

Wykazano także, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu sugerowanych zasad refundacji jest tańsze z perspektywy wspólnej od stosowania opcjonalnej technologii nier refundowanej (pełnopłatny produkt Hydrocortisonum Jelfa®). W horyzoncie średniego okresu stosowania hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu stosowanie wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania opcjonalnej technologii nier refundowanej o █████ PLN z perspektywy wspólnej

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej.

Nie zaobserwowano zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości dla porównania wnioskowanej technologii z opcjonalną technologią refundowaną. Zmianę wniosków zaobserwowano wyłącznie w przypadku uwzględnienia najniższych z dostępnych cen detalicznych produktu Hydrocortisonum Jelfa®.

Uznano, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych przemawiają aspekty kliniczne, społeczne i etyczne opierające się przede wszystkim na konieczności indywidualnego dostosowania dawki hydrokortyzonu do dobowych wahań poziomu tego hormonu u pacjentów z analizowanej populacji (chronoterapia) i praktyczny brak dostępu do preparatów hydrokortyzonu w niskich dawkach w chwili obecnej w Polsce (import docelowy prowadzony w znikomym zakresie, niemniej jednak, pomimo swoich ograniczeń, potwierdzający istnienie zapotrzebowania na wnioskowaną technologię w warunkach polskich).

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. [www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf) (dostęp: 13 kwietnia 2015).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty-- when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48

- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] 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.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154, 879, 983, 1290, 1623, 1646, 1650, z 2014 r. poz. 24, 295, 496, 567, 619, 773, 1004, 1136, 1138, 1146, 1175, 1188, 1491, 1831 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: 13 kwietnia 2015).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. M.P. 2014 nr 0 poz. 1043. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html>.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 20 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. (Dz.Urz.15.9).

- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: 13 kwietnia 2015).
- [39] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szczegoly/8090303> (ostatnia aktualizacja: 13 kwietnia 2015).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, kwiecień 2015 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień 2015 roku.
- [42] Komunikat DGL z 26.03.2015 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r. wraz z korektą wprowadzoną komunikatem DGBL dnia 17.04.2015; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL z 07.07.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [44] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2015 roku, [aplikacje.nfz.gov.pl/umowy](http://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy) (kwiecień 2015).
- [45] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [46] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [47] 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.
- [48] GUS. Trwanie życia w 2013 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-2,8.html>
- [49] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [50] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [51] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [52] PharmaExpert - podsumowanie rynku aptecznego za luty 2015. [http://nia.org.pl/dat/attach/1221\\_barometr\\_pharmaexpertania201502.pdf](http://nia.org.pl/dat/attach/1221_barometr_pharmaexpertania201502.pdf) (12.04.2015)
- [53] Pismo z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia o sygnaturze PLD.46435.5.2015.JŻ, z dnia 12 lutego 2015 roku.
- [54] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia (Dz.U. 2012 poz. 349).
- [55] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 marca 2012 r. w sprawie sprowadzania z zagranicy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia (Dz.U. 2012 poz. 348).
- [56] Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, Stewart PM. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Jan;82(1):2-11. doi: 10.1111/cen.12603
- [57] 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) [http://www.ispor.org/research\\_pdfs/45/pdf/files/PDB30.pdf](http://www.ispor.org/research_pdfs/45/pdf/files/PDB30.pdf)

- [58] Bourguignon S;Reznik Y, Chenuc G. Adrenal Insufficiency: Burden of Disease in France in 2011. ISPOR 16th Annual European Congress, The Convention Centre Dublin November, 2013 (ID 34287; PSY22). [http://www.ispor.org/research\\_pdfs/45/pdffiles/PSY22.pdf](http://www.ispor.org/research_pdfs/45/pdffiles/PSY22.pdf)
- [59] Biuletyn 2014-10. Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w październiku 2014r. [http://bip.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/6382/original/Biuletyn\\_2014-10\\_EAN.pdf?1415375284](http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/6382/original/Biuletyn_2014-10_EAN.pdf?1415375284)
- [60] <http://leki-informacje.pl/2014,1,rejestracje,pazdziernik.html> (Valganciclovir Teva).
- [61] <http://leki-informacje.pl/2015,1,rejestracje,luty.html> (Ceglar, Sandoz GmbH)
- [62] US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [63] Charakterystyka produktu leczniczego Valgancyclovir Teva. [http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/Chpl\\_valganciclovir\\_teva.pdf](http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/Chpl_valganciclovir_teva.pdf)
- [64] Charakterystyka produktu leczniczego Ceglar. [http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/chpl\\_ceglar.pdf](http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/chpl_ceglar.pdf)
- [65] Rekomendacja nr 22/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu: wielohormonalna niedoczynność przysadki. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)
- [66] Rekomendacja nr 21/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl).
- [67] Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Willenberg HS, Quinkler M, Allolio B. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):407-16. doi: 10.1210/jc.2014-3191.
- [68] Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003 May 31;361(9372):1881-93.
- [69] Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014 Jun 21;383(9935):2152-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
- [70] Castinetti F, Sahnoun M, Albarel F, Morange I, Philippon M, Conte-Devolx B, Brue T. An observational study on adrenal insufficiency in a French tertiary centre: Real life versus theory. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015 Feb;76(1):1-8. doi: 10.1016/j.ando.2014.11.004.
- [71] Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet.* 2001 Feb 10;357(9254):425-31.
- [72] Johannsson G, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Stewart PM. Improving outcomes in patients with adrenal insufficiency: a review of current and future treatments. *Curr Med Res Opin.* 2014 Sep;30(9):1833-47. doi: 10.1185/03007995.2014.925865.
- [73] GUS. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2014 r. <http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/12/1/ludnosc.pdf>
- [74] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień 2015 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej. ....	11
Tabela 2. Wyniki badania kwestionariuszowego – średnia dawka dobową hydrokortyzonu. ....	13
Tabela 3. Wyniki badania kwestionariuszowego – okres stosowania porównywanych technologii.....	18
Tabela 4. Parametry modelowania okresu przeżycia pacjenta z analizowanej populacji. ....	18
Tabela 5. Tablica trwania życia Polaka w 2013 roku [48]: prawdopodobieństwo zgonu w roku ( $q_x$ ) i oczekiwana długość dalszego życia ( $e_x$ ). Wartości opisane jako „wyp.” (wypadkowe) opisują łącznie kohortę kobiet i mężczyzn z udziałem kobiet na poziomie 54,2% jak w analizowanej populacji (na podstawie [70])......	18
Tabela 6. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [44].....	28
Tabela 7. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu [45], [46].....	28
Tabela 8. Kalkulacja cen i limitów produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF®. Wartości zaokrąglone, w PLN.....	29
Tabela 9. Ceny detaliczne opcjonalnych technologii lekowych.....	30
Tabela 10. Zmiana ceny Hydrocortisonum Jelfa® w okresie od sty 2013 do wrz 2014 roku. Na podstawie danych IMS Health Poland. ....	31
Tabela 11. Wyniki badania kwestionariuszowego – składowe koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji.....	32
Tabela 12. Koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji w roku. Wartości zaokrąglone, w PLN.....	32
Tabela 13. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.....	34
Tabela 14. Wykaz parametrów analizy podstawowej.....	35
Tabela 15. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.....	37
Tabela 16. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.....	39
Tabela 17. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	44
Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 13.04.2015). ....	45
Tabela 19. Analiza SWOT.....	50
Tabela 20. Respondenci badania kwestionariuszowego. ....	58
Tabela 21. Kwestionariusz wykorzystany w części 1. badania (identyfikacja opcjonalnych technologii). ....	59
Tabela 22. Kwestionariusz wykorzystany w części 2. badania. ....	60



---

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. .... 48

## 12. ANEKS

### 12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 4 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji).

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Respondenci badania kwestionariuszowego.**

Nr	Imię, nazwisko
1.	[REDACTED]
2.	[REDACTED]
3.	[REDACTED]
4.	[REDACTED]

Poniżej przedstawiono ankiety wykorzystane w badaniu kwestionariuszowym.

Odpowiedzi ekspertów oraz ich podsumowanie zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu oraz w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania.

**Tabela 21. Kwestionariusz wykorzystany w części 1. badania (identyfikacja opcjonalnych technologii).**

Niniejszy dokument zawiera wstępne pytania badania kwestionariuszowego dotyczące pacjentów z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnercza, u których możliwe byłoby stosowanie preparatu hydrokortyzonu o mocy tabletki 10 mg w leczeniu substytucyjnym (1. pytanie) oraz wszystkich pacjentów leczonych substytucyjnie z powodu pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnercza (2. pytanie).

Pytania dotyczą wyłącznie substytucji kortykosterydowej.

1. Proszę o podanie jakie substancje czynne, o jakiej mocy jednostki i statusie refundacyjnym są w chwili obecnej stosowane wśród pacjentów, u których możliwe byłoby stosowanie preparatu hydrokortyzonu o mocy tabletki 10 mg w leczeniu substytucyjnym.

Substancja czynna	Moc jednostki, w mg *	Czy lek jest refundowany? Jeżeli tak, jaki jest sposób refundacji? **	Odsetek pacjentów korzystających z danej substancji czynnej ***

\* najczęściej wykorzystywana tabletki wśród pacjentów, którzy prawdopodobnie korzystaliby z hydrokortyzonu 10 mg/tab. w przypadku jego refundacji (pytanie nie dotyczy hydrokortyzonu, w przypadku jego wskazania);

\*\* brak refundacji / wykaz leków refundowanych / import docelowy / w ramach świadczeń szpitalnych/ itd.;

\*\*\* wartości powinny się sumować do 100%.

2. 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.

Przy uzupełnianiu tabeli proszę nie ograniczać populacji tylko do pacjentów, którzy mogli by stosować preparat hydrokortyzonu o dawce 10 mg w tabletki – pytanie dotyczy przekrojowych informacji dotyczących wszystkich pacjentów ze wskazanym rozpoznaniem.

Substancja czynna	Moc jednostki, w mg *	Czy lek jest refundowany? Jeżeli tak, jaki jest sposób refundacji? **	Odsetek pacjentów korzystających z danej substancji czynnej ***




\* najczęściej wykorzystywana tabletką wśród pacjentów z analizowanej populacji;  
\*\* brak refundacji / wykaz leków refundowanych / import docelowy / w ramach świadczeń szpitalnych/ itd.;  
\*\*\* wartości powinny się sumować do 100%.

Dziękujemy!

**Tabela 22. Kwestionariusz wykorzystany w części 2. badania.**

#### Informacje wstępne

Proszę o uzupełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o Państwa wiedzę dotyczącą praktyki klinicznej leczenia pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy w Polsce.

Miejsce na Państwa odpowiedzi zaznaczone są niebieską ramką.

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adresu miejsca pracy):

#### Informacje dotyczące wielkości populacji pacjentów

Obecnie hydrokortyzon dostępny jest w Polsce w następujących prezentacjach: pełnopłatne tabletki 20 mg (Hydrocortisonum Jelfa®) i dostępne w ramach importu docelowego tabletki 10 mg (Cortef®).

Proszę o odpowiedź na pytania dotyczące zakresu wykorzystania ww. preparatów w leczeniu pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

**Pytanie 1.** Jaki procent preparatu Hydrocortisonum Jelfa® (20 tabl. po 20 mg hydrokortyzonu) stosowany jest w ramach leczenia pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy?  
*Proszę o odpowiedź z zakresu od 0% (żaden preparat nie jest stosowany w tym wskazaniu) do 100% (wszystkie preparaty stosowane są w tym wskazaniu).*

Odpowiedź:

**Pytanie 2.** Jaki procent preparatów Cortef® (100 tabl. po 10 mg hydrokortyzonu) stosowany jest w ramach leczenia pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy?  
*Proszę o odpowiedź z zakresu od 0% (żaden preparat nie jest stosowany w tym wskazaniu) do 100% (wszystkie preparaty stosowane są w tym wskazaniu).*

Odpowiedź:

**Pytanie 3.** Jaka część pacjentów stosujących aktualnie preparaty Hydrocortisonum Jelfa® (20 tabl. po 20 mg hydrokortyzonu) i/lub Cortef® (100 tabl. po 10 mg hydrokortyzonu) w leczeniu pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy będzie stosować dostępny w Polsce i refundowany preparat zawierający tabletki po 10 mg hydrokortyzonu?  
*Proszę o odpowiedź z zakresu od 0% (żaden z pacjentów) do 100% (wszyscy pacjenci).*

Odpowiedź:

Lek  
 Hydrocortisonum Jelfa®  
 Cortef®

Procent zmiany na refundowany preparat zawierający tabletki po 10 mg hydrokortyzonu

<input type="text"/>
<input type="text"/>

#### Przebieg leczenia hydrokortyzonem

**Pytanie 4.** Jaka jest, zgodnie z Państwa praktyką, średnia dawka dobową hydrokortyzonu stosowana u pacjentów z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy?  
*Proszę o podanie średniej dawki dobowej hydrokortyzonu w mg u standardowego pacjenta oraz standardowego zakresu dawkowania (od najniższej do najwyższej zgodnie z Pani/Pana praktyką).*

Odpowiedź:

Średnia (mg/d)	Minimum (mg/d)	Maksimum (mg/d)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Pytanie 5.** Jak długo, zgodnie z Państwa praktyką, standardowy pacjent z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy stosuje hydrokortyzon?  
*Proszę o podanie średniej liczby lat od diagnozy do zaprzestania stosowania hydrokortyzonu niezależnie od powodu (np. zmiana leku, zgon).*

Odpowiedź:

**Informacje dotyczące składowych kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji**

Poza hydrokortyzonem, pacjent z analizowanej populacji może stosować różne dodatkowe preparaty, przyjmować leki lub suplementy diety; możliwe jest przeprowadzanie u niego różnych zabiegów, dodatkowych badań diagnostycznych, odbywanie wizyt ambulatoryjnych lub jego pobytu w szpitalu. Wszystkie ww. kategorie mogą generować dodatkowy koszt dla NFZ i/lub samego pacjenta.

Proszę o przedstawienie składowych ww. kosztu.

Proszę o przedstawienie przekrojowych informacji pozwalających określić przybliżony roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, tj.:

- w przypadku leków w postaci tabletek/roztworów do wstrzykiwań: nazwy handlowej lub nazwy substancji czynnej, średniej długości stosowania leku w roku przy uwzględnieniu ewentualnych powtórnych terapii, dawki leku (lub liczby opakowań zużywanych w trakcie roku) i odsetka pacjentów stosujących dany lek;
- w przypadku świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych (pobyty w szpitalu, wizyty ambulatoryjne, badania laboratoryjne): liczby świadczeń w roku, odsetka pacjentów, u których te świadczenia są rozliczane oraz kodu świadczenia lub w przypadku braku możliwości podania kodu opisu procedury leczenia umożliwiającej przypisanie odpowiedniego świadczenia;
- w przypadku preparatów w postacią maści/kremów lub roztworów doustnych proszę o podanie nazwy handlowej lub międzynarodowej (substancja czynna), liczby opakowań preparatu zużywanych w trakcie roku i odsetka pacjentów stosujących dany preparat;
- w przypadku zabiegów nier refundowanych przez NFZ: nazwa i krótki opis zabiegu, liczba zabiegów w ciągu roku i odsetka pacjentów, u których dane zabiegi są przeprowadzane.

*Pytanie 6.* Jakie są składowe dodatkowego rocznego kosztu opieki nad pacjentem z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy?

Odpowiedź:

<u>Nazwa/kod/opis</u>	<u>Liczba świadczeń/zabiegów/opakowań lub opis dawkowania w ROKU</u>	<u>Odsetek pacjentów</u>


*Pytanie 7.*

Czy, zgodnie z Państwa praktyką, stosowanie preparatu hydrokortyzonu w tabletkach po 20 mg wiąże się z dodatkowymi kosztami dla NFZ czy pacjenta? Jeżeli tak, proszę o wskazanie dodatkowych składowych kosztu opieki nad pacjentem wynikającym z konieczności stosowania tabletek o wyższej zawartości hydrokortyzonu.

*Odpowiedź:*

<u>Nazwa/kod/opis</u>	<u>Liczba świadczeń/zabiegów/opakowań lub opis dawkowania w ROKU</u>	<u>Odsetek pacjentów</u>

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hydrocortisonum-SF® (60 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy .



---

--	--	--	--

**Dziękujemy za wypełnienie ankiety!**



## **Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa**

[www.centrumhta.com](http://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 (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://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.