

Nr sprawy: R15075304

W odpowiedzi na pismo Ministra Zdrowia z dnia 24 lipca 2015 roku, o sygnaturze PLR.4600.1728.2015.1.BR poniżej przedstawiono uzupełnienia dotyczące uwag Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w zakresie niezgodności Analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hydrocortisonum-SF, Hydrocortisonum, tabl., 10 mg, 60 szt, kod EAN: 5909991218140 stosowanego we wskazaniu: leczenie substytucyjne w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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. 2012, poz. 388; zwanym dalej „Rozporządzeniem”).

Uwaga 1) *„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2. Rozporządzenia). Zgodnie z art. 4 ust. 9 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 nr 45 poz. 271) import docelowy produktu leczniczego jest możliwy tylko pod warunkiem, że na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej nie jest dostępny produkt leczniczy zawierający tę samą substancję czynną, tę samą moc i postać, co produkt leczniczy sprowadzany. W związku z dopuszczeniem do obrotu w Polsce preparatu Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon, tabl. 10 mg), import docelowy uwzględnionego w analizach preparatu Cortef (hydrokortyzon, tabl. 10 mg) nie jest możliwy.”*

Odpowiedź:

Import docelowy polega na sprowadzaniu z zagranicy leków, które nie są dopuszczone do obrotu w Polsce, a są niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (Dz.U. z 2012 r. poz. 349; www.mz.gov.pl; art. 4. ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne [A13]).

W momencie zakończenia Analiz przedłożonych Agencji wraz z Wnioskiem (punkt odcięcia zbierania danych: 18 kwietnia 2015 roku; zakończenie raportów z przeprowadzonych Analiz: 21 kwietnia 2015 roku) produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF[®] nie był dopuszczony do obrotu w warunkach polskich. Zmiana tego stanu nastąpiła 23 kwietnia 2015 roku pozwoleniem o numerze 22402 [A3]. Wprawdzie Agencja zasadnie odnosi się do momentu złożenia Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Hydrocortisonum-SF[®] należy również zwrócić uwagę na dodatkowe aspekty.

Po pierwsze wydaje się wysoce nieprawdopodobne zdarzenie, iż Minister Zdrowia bez okresu przejściowego zniweluje możliwość sprowadzania produktu Cortef[®] w ramach importu docelowego. W praktyce konieczny jest okres przejściowy zapewniający dostępność leku ratującego życie lub zdrowie pacjenta korzystającego dotychczas z hydrokortyzonu sprowadzanego w trybie importu docelowego. Procedura ubiegania się o dopuszczenie do obrotu wnioskowanej technologii została przeprowadzona mając na celu możliwość ubiegania się o refundację. Dodatkowo teoretycznie możliwa jest sytuacja, w której przy negatywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia, Wnioskodawca wystąpi do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z wnioskiem o skrócenie okresu dopuszczenia do obrotu w warunkach polskich. Wynikiem takiej procedury może być ponowna inicjalizacja importu docelowego dla produktu Cortef[®].

Taka sama postać farmaceutyczna, taka sama moc tabletek jak wnioskowanej technologii, dotychczasowa refundacja w trybie importu docelowego, udział w populacji pacjentów, którzy pod

wpływem rozważanej decyzji mogą przekwalifikować się na stosowanie refundowanego produktu Hydrocortisonum-SF® (zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych), a także fakt, iż wszczęcie procesu refundacyjnego w Polsce dla Hydrocortisonum-SF®, które musi zostać poprzedzone dopuszczeniem do obrotu w Polsce zgodnie z ustawą refundacyjną [A9], niweluje możliwość importu docelowego dla produktu Cortef® świadczą o braku zasadności odrzucenia preparatu Cortef® jako komparatora dla wnioskowanej technologii. Takie postępowanie byłoby jednoznaczne z pominięciem powiązania pomiędzy wszczęciem procesu refundacyjnego dla Hydrocortisonum-SF® i ubieganiem się o dopuszczenie tego produktu do obrotu w Polsce (ustawa o refundacji jednoznacznie wskazuje na obecność takiego powiązania).

Na podstawie przedstawionych aspektów, w Analizach uwzględniono stosowanie produktu Cortef® sprowadzanego w trybie importu docelowego jako komparator dla wnioskowanej technologii.

Sama obecność importu docelowego hydrokortyzonu w takiej samej postaci farmaceutycznej i takiej samej mocy tabletek jak w przypadku wnioskowanej technologii świadczy o jej wysokim znaczeniu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji. Mając na uwadze obecność refundowanych syntetycznych glikokortykoidów [A1], Minister Zdrowia uznając tę interwencję jako równoważną ze stosowaniem hydrokortyzonu mógłby odrzucić wniosek o import docelowy podważając jego zasadność w oparciu o definicję – aspekt dotyczący ratowania życia lub zdrowia, który nie występuje jeżeli możliwa jest substytucja syntetycznymi sterydami w miejsce substytucji hydrokortyzonem.

Uwaga 2) *„Niezależnie od powyższego [uwaga 1. – przyp. au.], uznanie preparatu Cortef za technologię opcjonalną jest niezgodne z definicją technologii opcjonalnej, którą może stanowić procedura medyczna dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (§ 3. pkt 9 Rozporządzenia).”*

Odpowiedź:

Pomijając aspekt związany z dopuszczeniem Hydrocortisonum-SF® do obrotu w Polsce (zgodnie z sugestią Agencji) należy stwierdzić, że stosowanie preparatów w ramach importu docelowego można traktować jako procedurę medyczną dostępną dla niektórych pacjentów z analizowanej populacji na indywidualny wniosek składany do Ministra Zdrowia.

Minister Zdrowia nie przedstawił interpretacji wskazującej, że „dostępność” wskazana w § 3 pkt 9 Rozporządzenia rozumiana powinna być wyłącznie poprzez pryzmat formalnej decyzji dopuszczającej lek do obrotu w Polsce. Świadczy o tym m.in. interpretacja zapisów artykułu 4. ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne [A13] odnoszący się m.in. do importu docelowego produktów leczniczych. W ust. 9 wskazano, że produkt leczniczy może być dopuszczony do obrotu, ale również niedostępny na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, co może świadczyć, iż „dostępność” w § 3 pkt 9 Rozporządzenia odnosi się do zakresu wykorzystania w warunkach polskich, co byłoby zgodne z zapisami Wytycznych oceny technologii medycznych („Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim”, wersja 2.1., Warszawa, 2009).

Przeprowadzając procedurę identyfikacji komparatorów uwzględniono informacje przedstawione w rozdziale 2.1.3. Wytycznych oceny technologii medycznych (wersja 2.1., Warszawa, 2009) – uwzględniono produkt Cortef® jako schemat obecny w praktyce klinicznej w Polsce (przed wszczęciem procesu ubiegania się o refundację, który musi być poprzedzony dopuszczeniem leku do obrotu w Polsce [A9]), który definitywnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wprawdzie zastępowanie bezpośrednio wynika z dopuszczenia wnioskowanej technologii do obrotu w Polsce, jednak jak przedstawiono w odpowiedzi na uwagę 1. jest ono ściśle związane z procesem ubiegania się o refundację i może być związane z pozytywną decyzją refundacyjną (możliwość ponownej

inicjalizacji importu docelowego w przypadku skrócenia okresu dopuszczenia wnioskowanej technologii do obrotu w Polsce).

Podsumowując, w Analizach uwzględniono schematy terapeutyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce oraz schematy, które będą zastępowane przez wnioskowaną technologię, oceniając na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych przy braku opublikowanych informacji odnoszących się do tego zagadnienia (szczegóły dotyczące wyboru komparatorów zamieszczono poniżej, w odpowiedzi na uwagę 3.).

Uwaga 3) „Przeegląd systematyczny badań w analizie klinicznej (AKL) nie zawiera porównania z refundowaną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Jako komparator wnioskodawca wybrał hydrokortyzon stosowany doustnie w postaci tabletek, tymczasem tak zdefiniowany komparator jest tożsamy z wnioskowaną technologią. Technologia podlegająca ocenie nie może równocześnie być uznana za technologię opcjonalną. Jednocześnie zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. we wnioskowanym wskazaniu refundowane są na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej następujące leki: prednizolon, prednizon, deksametazon, metyloprednizolon, betametazon i triamcynolon, które w opinii Agencji niezasadnie zostały wykluczone w analizach wnioskodawcy z porównania z hydrokortyzonem.

W związku z omówionym powyżej niewłaściwym wyborem technologii opcjonalnych za niespełnione należy uznać także inne zapisy Rozporządzenia, które odnoszą się do technologii opcjonalnych:

- a) § 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia - brak opisu technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- b) § 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia - analiza podstawowa w analizie ekonomicznej (AE) nie zawiera oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania właściwych technologii opcjonalnych;
- c) § 5. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia - analiza podstawowa w AE nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynikającego z zastąpienia właściwych technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią;
- d) § 5. ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia - analiza podstawowa w AE nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego wynikającego z zastąpienia właściwych technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu. o którym mowa w pkt 2;
- e) § 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia - AE nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania właściwej technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących właściwą technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych.

Agencja zwraca również uwagę, że pominięcie refundowanych technologii opcjonalnych może prowadzić do nieprawidłowych oszacowań dotyczących populacji docelowej oraz prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w analizie wpływu na budżet (BIA). Ponadto prognozy dotyczące scenariusza istniejącego w BIA uwzględniają import preparatu Cortef, co zgodnie z powyższymi uwagami Agencji jest sprzeczne z przepisami prawnymi regulującymi import docelowy leków.”

Odpowiedź:

I. Wybór komparatorów

W ramach Analizy problemu decyzyjnego, Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet dokonano wyboru komparatorów dla wnioskowanej technologii opierając się przede wszystkim na istniejącej praktyce klinicznej w Polsce, zgodnie z zapisami Wytycznych oceny technologii medycznych (wersja 2.1., Warszawa, 2009).

Mając na uwadze brak opublikowanych informacji na temat istniejącej praktyki klinicznej w Polsce, 4 ekspertom klinicznym zadano pytania na temat istniejącej praktyki klinicznej oraz struktury populacji pacjentów, która będzie stosowała wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Odpowiedzi poszczególnych ekspertów zamieszczono poniżej (szczegóły w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego).

Tabela 1. Wyniki 1. części badania kwestionariuszowego.

	Ekspert 1.	Ekspert 2.	Ekspert 3.	Ekspert 4.	Średnia
Struktura leczenia wśród pacjentów, którzy z wysokim prawdopodobieństwem będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji					
• Preparaty hydrokortyzonu					
• Syntetyczne glikokortykoidy					
Struktura leczenia wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji					
• Preparaty hydrokortyzonu					
• Syntetyczne glikokortykoidy					

Dodatkowym aspektem potwierdzającym poprawność przeprowadzonej identyfikacji komparatorów jest fakt, że większość charakterystyk produktów zawierających syntetyczne glikokortykoidy [A5] zawiera informację, że lekiem z wyboru w analizowanym wskazaniu jest hydrokortyzon. Preparaty hydrokortyzonu są najbardziej odpowiednie do leczenia substytucyjnego pacjentów z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy, co podkreślają zarówno eksperci kliniczni jak i opublikowane źródła [A8].

Zgodnie z definicją, technologią opcjonalną nazywamy „*procedurę medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o (...) możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku*” (§ 3 pkt 9 Rozporządzenia [A10]).

Art. 5 pkt 42 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.) definiuje procedurę medyczną jako „*postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych*” odnosząc się bezpośrednio do produktów leczniczych nie substancji czynnych (nazw międzynarodowych / nazw powszechnie stosowanych leków).

Dodatkowo Art. 5 pkt 42b tejże ustawy definiuje technologię medyczną jako „*leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne*” również nie wskazując, że dwa produkty lecznicze o innej nazwie handlowej są tą samą technologią medyczną lub procedurą medyczną nawet jeżeli zawierają taką samą substancję czynną (nazwę międzynarodową / nazwę powszechnie stosowaną) i taką samą moc.

Wprawdzie występują pewne rozbieżności w definicji leku ze względu na wprowadzenie definicji odpowiedników, niemniej zgodnie z § 2 pkt 10 Ustawy Refundacyjnej [A9] lek jest to „*produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne*”. Ustawa Prawo farmaceutyczne z kolei definiuje produkt leczniczy jako „*substancję lub mieszaninę substancji, przedstawianą jako posiadającą właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawaną w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne*”, a nazwę produktu leczniczego jako „*nazwę nadaną produktowi leczniczemu, która może być nazwą własną niestwarzającą możliwości pomyłki z nazwą powszechnie stosowaną albo nazwą powszechnie stosowaną lub naukową, opatrzoną znakiem towarowym lub nazwą podmiotu odpowiedzialnego*” [A13].

Z przedstawionych informacji wynika, iż dwa leki o innej nazwie handlowej nawet przy takiej samej nazwie międzynarodowej i mocy produktu leczniczego stanowić mogą dwie odrębne technologie lekowe/procedury medyczne, szczególnie jeżeli ich stosowanie różni się pod względem realizacji zapotrzebowania chorego (indywidualne wnioski o import docelowy vs. leki gotowe nabywane w aptece bez uprzedniego procesu ubiegania się o sprowadzenie leku w trybie importu docelowego).

Dodatkowe informacje potwierdzające brak zasadności zakwalifikowania stosowania syntetycznych glikokortykoidów jako opcjonalnych technologii dla wnioskowanej przedstawiono w II. części odpowiedzi dotyczącej wyników Analizy klinicznej i Analizy ekonomicznej.

II. Wyniki Analizy klinicznej i Analizy ekonomicznej

Na podstawie przytoczonych w części I argumentów nie przeprowadzono modyfikacji założeń i wyników Analizy klinicznej. Niemniej jednak na uwagę zasługuje, że jedyne dane dotyczące porównania efektów biologicznych syntetycznych i endogennych glikokortykoidów pochodzą z badania wpływu glikokortykoidów na tempo wzrostu młodych pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy wynikającym z niedoboru 21-hydroksylazy [A12]. Wspomniane badanie potwierdziło, że prednizolon posiada sześciu- do ośmiokrotnie większy efekt niż hydrokortyzon oceniając na podstawie potencjału klinicznego takiej samej ilości substancji czynnej [A14].

Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż przedstawione porównanie (hydrokortyzon vs. syntetyczne glikokortykoidy) nie jest adekwatne do warunków polskich:

- pomimo braku refundacji lekarze preferują przypisywanie pacjentom nier refundowanego preparatu hydrokortyzonu niż refundowanych syntetycznych glikokortykoidów;
- obecność importu docelowego dla produktu Cortef® świadczy o wysokim znaczeniu terapii hydrokortyzonem pacjentów z analizowanej populacji (Minister Zdrowia uznając stosowanie syntetycznych glikokortykoidów za równoważne klinicznie ze stosowaniem hydrokortyzonu mógłby odrzucić wnioski o import docelowy podważając jego zasadność w oparciu o aspekt dotyczący ratowania życia lub zdrowia, który nie występuje, jeżeli możliwa jest substytucja syntetycznymi sterydami w miejsce substytucji hydrokortyzonem);

- eksperci kliniczni wskazali, że wnioskowana technologia w przeważającej większości stosowana będzie u pacjentów, którzy aktualnie poddawani są terapii hydrokortyzonem; tylko jeden ekspert z 4 ankietowanych wskazał na możliwość istotnego przejęcia stosowania syntetycznego glikokortykoidu – metyloprednisolonu (por. wyniki 1. części badania kwestionariuszowego – pytanie 1.);
- deksametazon, prednizolon i inne syntetyczne glikokortykoidy mają dłuższy okres półtrwania w osoczu i czas działania, z mocniejszym i dłuższym oddziaływaniem z receptorem glikokortykoidów, niż endogenne sterydy. W rezultacie użycie syntetycznych steroidów może prowadzić do nadmiernej ekspozycji i przyczynić się do mniej korzystnego efektu klinicznego niż terapia hydrokortyzonem [A12];
- możliwe jest określenie dawkowania równoważącego efekty pomiędzy syntetycznymi i endogennymi glikokortykoidami, ale dawkowanie to dotyczy wyłącznie efektu przeciwzapalnego określonego *in vitro* [A12]; w ramach oceny równoważności klinicznej względem efektu przeciwzapalnego pomijane są pozostałe aspekty różniące syntetyczne i endogenne

glikokortykoidy: stosunkowo wysoka aktywność mineralokortykoidowa hydrokortyzonu, różnice w okresie półtrwania i powinowactwie do receptorów [A8];

- brakuje w pełni wiarygodnych informacji umożliwiających określenie równoważnego dawkowania syntetycznych i endogennych glikokortykoidów w analizowanym wskazaniu lub wykazać przewagę kliniczną stosowania hydrokortyzonu [A8], [A11], [A12];
- ze względu na różny zakres efektów i różnice w aktywności, glikokortykoidy różnią się pod względem podstawowych wskazań, w których są stosowane [A8];
- większość charakterystyk produktów zawierających syntetyczne glikokortykoidy [A5] zawiera informację, że lekiem z wyboru w analizowanym wskazaniu jest hydrokortyzon.

Niemniej jednak mając na uwadze sugestie Agencji dotyczące przedstawienia wyników Analizy ekonomicznej względem syntetycznych glikokortykoidów, rozszerzono zakres Analizy ekonomicznej wprowadzając zmiany pozwalające porównać wnioskowaną technologię z syntetycznymi glikokortykoidami do podawania doustnego (prednizolon, prednizon, deksametazon, metyloprednizolon i triamcynolon). Z grona substancji czynnych wskazanych przez AOTMiT wykluczono preparaty stosowane pozajelitowo, w tym preparaty betametazonu (brak preparatów stosowanych doustnie z tą substancją czynną [A1]) ze względu na odmienną postać farmaceutyczną oraz rozbieżne wskazania (przykładowo produkt Celestone® może być stosowany krótkotrwale w analizowanym wskazaniu [A5]).

Zarówno Wnioskodawca jak i autorzy Analiz podtrzymują swoje stanowisko na temat wyboru komparatorów – stosowanie refundowanych syntetycznych glikokortykoidów nie jest powszechne w analizowanym wskazaniu i z tego powodu nie będzie zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Wynika to przede wszystkim z charakteru hydrokortyzonu, który przejawem jest istniejąca praktyka kliniczna, w której pomimo braku refundacji lekarze preferują przypisywanie pacjentom nierefundowanego preparatu hydrokortyzonu niż refundowanych syntetycznych glikokortykoidów. Również Ministerstwo Zdrowia wydaje się mieć świadomość w/w faktu zezwalając na import docelowy preparatów hydrokortyzonu przy refundacji syntetycznych glikokortykoidów (w przypadku równoważności tych technologii Ministerstwo Zdrowia mogłoby podważyć zasadność charakteru importu docelowego w oparciu o jego definicję – aspekt dotyczący ratowania życia).

Obliczenia dodatkowego wariantu Analizy ekonomicznej przeprowadzono przy uwzględnieniu założeń analizy podstawowej dodatkowo poszerzonych o:

- dawkowanie hydrokortyzonu i syntetycznych glikokortykoidów zapewniające taki sam efekt przeciwwzapalny ustalony na podstawie dostępnych informacji [A4], [A6], [A7], [A8];
- koszt jednostkowy stosowania syntetycznych glikokortykoidów ustalony na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [A1] oraz informacji na temat struktury sprzedaży poszczególnych preparatów zawierających daną substancję czynną w okresie styczeń – kwiecień 2015 roku [A2] (uwzględniono średni ważony rynkiem sprzedaży koszt 1 mg syntetycznych glikokortykoidów);

Dołączony do niniejszego pisma model decyzyjny zawiera dodatkowo: wykaz w/w wartości w arkuszu „Ustawienia” (części: 1D i 2C) oraz dane wejściowe obliczeń kosztu jednostkowego syntetycznych glikokortykoidów przedstawione w części 1a arkusza „Listy”.

Do modelu dodano również dwa arkusze: „Wyniki AE AOTMiT” uwzględniające wyniki przeprowadzonego zestawienia i „DSA AOTMiT” uwzględniające wyniki analizy wrażliwości dla zestawienia wyników wnioskowanej technologii i syntetycznych glikokortykoidów.

Przy braku innych danych założono, że dawkowanie zapewniające równoważne efekty przeciwzapalne będzie zapewniało również takie same efekty stosowania hydrokortyzonu i syntetycznych glikokortykoidów w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowe dane wejściowe analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

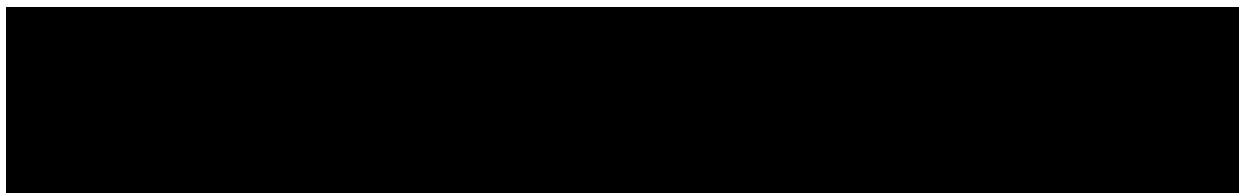
Tabela 2. Dawki syntetycznych glikokortykoidów równoważne pod względem potencjału immunogenego 20 mg hydrokortyzonu.

	[A8]	[A7]	[A4]	[A6]	Uwzględnione w analizie podstawowej	Dolna	Górna
<i>Prednisonum</i>	5,00 mg	5,00 mg	5,00 mg	5,00 mg	5,00 mg	-	-
<i>Prednisolonum</i>	5,00 mg	5,00 mg	5,00 mg	5,00 mg	5,00 mg	-	-
<i>Methylprednisolonum</i>	4,00 mg	4,00 mg	4,00 mg	4,00 mg	4,00 mg	-	-
<i>Dexamethasonum</i>	0,75 mg	0,75 mg	1,00 mg	0,75 mg	0,75 mg	0,75 mg	1,00 mg
<i>Triamcinolonum</i>	4,00 mg	4,00 mg	3,00 mg	4,00 mg	4,00 mg	3,00 mg	4,00 mg

Tabela 3. Koszt jednostkowy syntetycznych glikokortykoidów – na podstawie [A1], [A2].

	<i>Koszt 1 mg refundowanej substancji czynnej</i>	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa świadczeniobiorcy
<i>Prednisonum</i>	0,0437 PLN	0,0419 PLN
<i>Prednisolonum</i>	0,1055 PLN	0,0320 PLN
<i>Methylprednisolonum</i>	0,0449 PLN	0,0276 PLN
<i>Dexamethasonum</i>	0,9861 PLN	0,1648 PLN
<i>Triamcinolonum</i>	0,1858 PLN	0,0796 PLN

Wyniki przeprowadzonego zestawienia przedstawiono w tabeli poniżej.



Przedstawione wyniki dodatkowego wariantu Analizy ekonomicznej świadczą, że przy założeniu takich samych efektów klinicznych leczenia substytucyjnego hydrokortyzonem i leczenia z wykorzystaniem syntetycznych glikokortykoidów w dawkach zapewniających taki sam efekt przeciwwzapalny, stosowanie wnioskowanej technologii jest:

Mając na uwadze ograniczenia przedstawionego porównania (brak odpowiednich danych świadczących o braku dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii) jak i samą zasadność jego przeprowadzenia (syntetyczne glikokortykoidy praktycznie nie są stosowane w analizowanym wskazaniu), przedstawione wyniki należy traktować z wysoką ostrożnością w procesie podejmowania decyzji dotyczącej wnioskowanej technologii.

III. Wyniki Analizy wpływu na budżet

Mając na uwadze informacje przedstawione powyżej (wykorzystanie hydrokortyzonu aktualnie w analizowanym wskazaniu – por. część I odpowiedzi; możliwość ponownej inicjalizacji importu docelowego dla produktu Cortef® w przypadku skrócenia okresu dopuszczenia Hydrocortisonum-SF® do obrotu w Polsce), nie modyfikowano założeń i wyników Analizy wpływu na budżet.

Sugerowane przez Agencję pominięcie importu docelowego produktu Cortef® w ramach scenariusza istniejącego (stosowanie nier refundowanego Hydrocortisonum-SF® lub Hydrocortisonum Jelfa® w miejsce produktu Cortef®) nie ma istotnego wpływu na wyniki Analizy wpływu na budżet. Realizacja w/w scenariusza może zwiększyć obserwowane w Analizie dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego towarzyszące refundacji wnioskowanej technologii o horyzontu czasowego Analizy wpływu na budżet.

Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na aspekty przedstawione w odpowiedzi na 1. uwagę Agencji, tj. teoretyczne skrócenie okresu dopuszczenia Hydrocortisonum-SF® do obrotu w Polsce w przypadku negatywnego wyniku procesu refundacyjnego, co byłoby równoznaczne z możliwością ponownej inicjalizacji importu docelowego dla hydrokortyzonu pod postacią tabletek o mocy 10 mg. W takim przypadku wydatki z budżetu płatnika publicznego w ramach scenariusza istniejącego zawierałyby składową obejmującą import docelowy preparatów hydrokortyzonu.

Uwaga 4) „Badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego w AKL nie spełniają przyjętych kryteriów włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Stwierdzono brak zgodności interwencji i/lub komparatora z kryteriami, tj. w części spośród badań nie stosowano hydrokortyzonu w postaci tabletek jako interwencji i/lub komparatora (Johannsson 2012 - tabletki o modyfikowanym uwalnianiu jako komparator, Gagliardi 2014 i Oksnes 2014 - hydrokortyzon w postaci wlewu jako komparator, Ekman 2012, Benson 2012, Riedel 1993 -hydrokortyzon w kapsułkach jako interwencja i komparator).”

Odpowiedź:

Mając na uwadze charakter wnioskowanej technologii oraz technologii, które są stosowane w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej i będą zastępowane przez wnioskowaną technologię (por. odpowiedź na uwagę 3. Agencji) przegląd systematyczny przeprowadzono pod kątem odnalezienia badań, które pod względem porównywanych interwencji w najwyższym stopniu zbliżone byłyby do porównania adekwatnego w warunkach polskich, które ze względu na dostępność tylko preparatów z wysoką zawartością hydrokortyzonu w jednostce może prowadzić do nadmiernej ekspozycji pacjenta na hormon i w konsekwencji do pogorszenia efektów klinicznych. Badania z komparatorem pod postacią wlewu zostały włączone jako informacje uzupełniające, z pełną świadomością niepełnej zgodności z kryteriami włączenia, o czym również poinformowano w tekście Analizy.

Wprawdzie niedostatecznie precyzyjnie w niektórych fragmentach Analizy przedstawiono w/w aspekt wprowadzając skrócony opis oczekiwanego porównania, w ramach Analizy klinicznej nie odrzucono poszczególnych badań ze względu na postać farmaceutyczną hydrokortyzonu i nie różnicowano stałych postaci farmaceutycznych (np. tabletki vs. kapsułki). Dodatkowo kryteria włączenia do przeglądu nie zawężyły dostępnych badań wyłącznie do badań, w których podawano hydrokortyzon pod postacią jednostek o standardowym uwalnianiu w obydwu grupach, aczkolwiek takie porównanie byłoby najbliższe warunkom polskim.

Uwaga 5) „BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia) ani oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że wydana zostanie decyzja o objęciu jej refundacją (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Oszacowano jedynie osobolat terapii, co nie jest tożsame z wielkością populacji.”

Odpowiedź:

Na stronie 22. Analizy wpływu na budżet przedstawiono wytłumaczenie prezentacji wielkości populacji, o której mowa w § 6. ust. 1 pkt 1 lit b i § 6. ust. 2 Rozporządzenia w ujęciu liczby osobolat.

Przy braku informacji na temat struktury pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich dotyczącej przede wszystkim czasu trwania terapii hydrokortyzonem i momentu włączenia i wykluczenia z analizowanej populacji nie ma możliwości oszacowania liczby pacjentów z analizowanej populacji rozumianej jako liczba unikatowych numerów PESEL.

Przedstawione informacje (osobolata terapii) tożsame są z liczebnością populacji przy założeniu stosowania hydrokortyzonu przez cały rok u każdego pacjenta, co jak wykazano poniżej jest zgodne ze średnioroczną liczebnością populacji.

Mając na uwadze, iż określona wielkość populacji oscyluje wokół █████ osobolat bez wyraźnego trendu (por. wykres 2. Analizy wpływu na budżet) można przypuszczać, że przedstawione informacje są bliskie rzeczywistej liczbie pacjentów. W przypadku populacji ze stosunkowo stabilną wielkością w czasie, liczba pacjentów włączanych, co roku do populacji równoważy liczbę pacjentów z niej wykluczanych. Szczególnie w przypadku populacji o stabilnej wielkości średnioroczna liczebność

populacji jest tożsama z wielkością tej populacji przedstawianą w ujęciu liczby osobolat przy założeniu, że suma okresów terapii w danym roku wśród pacjentów włączanych tego roku do populacji jest taka sama jak suma okresów terapii w danym roku wśród pacjentów wykluczanych z populacji (np. pacjent włączany i pacjent wyłączany z populacji w danym roku stosuje hydrokortyzon średnio przez 0,5 analizowanego roku).

Potwierdzeniem powyższego są następujące przekształcenia: zakładając, że na początku danego roku pacjentów z analizowanej populacji żyło S ; w trakcie roku a pacjentów zostało wykluczonych z populacji (umarło), a b pacjentów zostało włączonych do analizowanej populacji (rozpoznanych). Pod koniec roku pacjentów z analizowanej populacji żyło więc $S - a + b$. Średnioroczna liczebność populacji definiowana jest jako średnia pomiędzy liczebnością na początku i na końcu roku, a więc jako: $S + (b - a)/2$ (wielkość populacji, która może być zgodna z Rozporządzeniem [A10]).

Wśród pacjentów z analizowanej populacji $S - a$ pacjentów poddawanych było terapii przez cały rok – wśród tych pacjentów liczba osobolat terapii równa jest liczebności. Wśród pozostałych pacjentów: średnia długość terapii w danym roku wśród pacjentów umierających wyniosła x_a roku, a wśród pacjentów rozpoznanych w danym roku – x_b roku. Sumaryczna liczba osobolat terapii w analizowanej populacji w danym roku wynosi więc: $(S - a) \cdot 1 + a \cdot x_a + b \cdot x_b$.

W analizowanym przypadku (populacja o stosunkowo stabilnej wielkości, nieistotnie zmieniającej swoją wielkość w kolejnych kwartałach) zachodzi sytuacja w której $a = b$, wówczas średnioroczna liczebność populacji skraca się do wyrażenia S , a sumaryczna liczba osobolat terapii do wyrażenia: $S - a + a \cdot x_a + a \cdot x_b$.

Jeżeli założymy, że wykluczenia i włączenia do populacji są równomiernie rozłożone w danym roku, tj. nie występują okresy w roku z wyższą częstotliwością w/w zdarzeń w odniesieniu do pozostałych okresów tego samego roku, wówczas: $x_a = x_b = 0,5$ roku, a sumaryczna liczba osobolat terapii zostanie skrócona do S . W praktyce dla populacji o stabilnej wielkości ($a = b$) równoważność średniorocznej liczebności populacji i sumarycznej liczby osobolat terapii będzie spełniona jeżeli $x_a + x_b = 1$.

Co więcej istotnych różnic pomiędzy średnioroczną liczebnością populacji a sumaryczną liczbą osobolat terapii nie należy oczekiwać również w przypadku populacji zmieniającej swoją liczebność w czasie przy założeniu, że wykluczenia i włączenia do populacji są równomiernie rozłożone w danym roku (tj. $x_a = x_b = 0,5$). Średnioroczna liczebność takiej populacji ($S + (b - a)/2$) jest również tożsama z sumaryczną liczbą osobolat terapii, gdyż: $(S - a) \cdot 1 + a \cdot 0,5 + b \cdot 0,5 = S - a + a \cdot 0,5 + b \cdot 0,5 = S + (b - a)/2$.

W praktyce zastosowana metoda uwzględniająca ocenę wielkości populacji w ujęciu liczby osobolat terapii (co jest równoznaczne ze średnioroczną liczebnością populacji) może nieznacznie zaniżyć wielkość populacji pacjentów w odniesieniu do jej liczebności gdyż możliwe są przypadkowe wahania częstotliwości zdarzeń powodujących włączenie i wyłączenie z analizowanej populacji w danym roku i/lub wyższa dynamika zmian jej wielkości w roku (pacjent włączany do populacji w danym roku może teoretycznie zostać z niej wykluczony jeszcze w roku, w którym został włączony). Niemniej jednak potencjalne zniżenie nie wpływa na estymowaną wysokość zużywanych zasobów medycznych i wyniki Analizy wpływu na budżet. Ze względu na charakter przeprowadzonych obliczeń w zakresie oceny sumarycznego zużycia zasobów medycznych i wielkości populacji, potencjalne rozbieżności pomiędzy wielkością populacji przedstawianą w ujęciu liczby osobolat terapii a liczebnością populacji nie mają wpływu na całkowite i inkrementalne wydatki z budżetu płatnika publicznego i wydatki z portfeli świadczeniobiorców, o czym również poinformowano w ramach Analizy wpływu na budżet (rozdział 2.8.).

Na uwagę zasługuje również fakt, iż w analizowanym przypadku liczebność populacji definiowana jako liczba unikatowych numerów PESEL stosujących daną substancję czynną w danym roku (charakter danych przedstawianych z reguły przez NFZ) równa byłaby: $S + a + b$. Jest to wartość istotnie wyższa od średniorocznej liczebności populacji ($S + (b - a)/2$). Przy braku szczegółowych informacji na temat dynamiki zmian wielkości populacji (wartości a i b) nie ma możliwości określenia tej wartości dla analizowanego przypadku.

Podsumowując, przedstawione w Analizie wpływu na budżet estymatory wielkości populacji (sumaryczna liczba osobołat terapii; $(S - a) \cdot 1 + a \cdot x_a + b \cdot x_b$) jest tożsama ze średnioroczną liczebnością populacji ($S + (b - a)/2$), ale niższa od liczebności populacji definiowanej jako liczba unikatowych numerów PESEL stosujących daną substancję czynną w analizowanym roku ($S + a + b$).

Mając na uwadze, iż Rozporządzenie nie definiuje estymatora liczebności populacji (średnioroczna liczebność: $S + (b - a)/2$ vs. sumaryczna liczebność: $S + a + b$) należy stwierdzić, iż wielkość populacji przedstawiona w Analizie wpływu na budżet jest zgodna z § 6. ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia [A10].

Dodatkowo na uwagę zasługuje, że przedstawienie sumarycznej liczebności populacji ($S + a + b$) dostarczałoby większej trudności przy kalkulacji zużycia zasobów medycznych i w konsekwencji wyników Analizy wpływu na budżet, gdyż wymagane byłaby znajomość wszystkich zmiennych oszacowań (x_a, x_b, a, b)

Uwaga 6) „BIA nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, dotyczących utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Na stronach 12. i 13. Analizy wpływu na budżet przedstawiono dostępne informacje odnoszące się do kwalifikacji wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej. W tabeli 1. Analizy przedstawiono aspekty odnoszące się do art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [A9].

Zakres wskazań objętych refundacją oraz droga podawania (pozajelitowe), która przekłada się na sugerowaną lub zarejestrowaną długość ekspozycji na lek stosowany w analizowanym wskazaniu wyklucza możliwość stosowania syntetycznych glikokortykoidów z grup 81.1., 82.1. i 82.2. (stosowane zazwyczaj krótkotrwale) zamiast doustnego hydrokortyzonu stosowanego przewlekle w analizowanym wskazaniu wykluczając tym samym możliwość kwalifikacji wnioskowanej technologii do w/w grup limitowych.

Brak możliwości wpisania wnioskowanej technologii do grup: 81.2, 82.3., 82.4., 82.5. i 82.6. zawierających syntetyczne glikokortykoidy podawane doustnie uzasadniono w ramach następujących aspektów:

- odmienny zakres wskazań objętych refundacją dla syntetycznych glikokortykoidów podawanych doustnie (wnioskowanie wskazanie dotyczy tylko części populacji pacjentów, u których stosowanie syntetycznych glikokortykoidów jest obecnie refundowane) [A1], [A5];
- deksametazon, prednizolon i inne syntetyczne glikokortykoidy mają dłuższy okres półtrwania w osoczu i czas działania, z mocniejszym i dłuższym oddziaływaniem z receptorem glikokortykoidów, niż endogenne sterydy. W rezultacie użycie syntetycznych steroidów może prowadzić do nadmiernej ekspozycji i przyczynia się do mniej korzystnego efektu klinicznego niż terapia hydrokortyzonem [A12];

- możliwe jest określenie dawkowania równoważącego efekty pomiędzy syntetycznymi i endogennymi glikokortykoidami, ale dawkowanie to dotyczy wyłącznie efektu przeciwzapalnego określonego *in vitro* [A12]; w ramach oceny równoważności klinicznej względem efektu przeciwzapalnego pomijane są pozostałe aspekty różniące syntetyczne i endogenne glikokortykoidy: stosunkowo wysoka aktywność mineralokortykoidowa hydrokortyzonu, różnice w okresie półtrwania i powinowactwie do receptorów [A8];
- brak informacji umożliwiających określenie równoważnego dawkowania syntetycznych i endogennych glikokortykoidów w analizowanym wskazaniu, co zapewniłoby taki sam koszt jednostkowy terapii wszystkich pacjentów z analizowanej populacji w przypadku wspólnej grupy limitowej [A8], [A11], [A12];
- ze względu na różny zakres efektów i różnice w aktywności, glikokortykoidy różnią się pod względem podstawowych wskazań, w których są stosowane [A8];
- większość charakterystyk produktów zawierających syntetyczne glikokortykoidy do stosowania doustnego [A5] zawiera informację, że lekiem z wyboru w analizowanym wskazaniu jest hydrokortyzon.

Podsumowując, wpisanie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej (wspólnej z syntetycznym glikokortykoidem) zmniejszyłoby możliwości indywidualnego dopasowania terapii sterydowej do wymagań i charakterystyki pacjenta z analizowanej populacji i pacjenta z populacji aktualnie stosującej refundowane syntetyczne glikokortykoidy. Pomijając przedstawione dowody kliniczne, należałoby uznać, że wszystkie glikokortykoidy powinny znaleźć się w jednej grupie limitowej, co skutkowałoby sytuacją, w której lek stosowany głównie w innym wskazaniu (np. nowotworach) limitowałby lek stosowany w analizowanym wskazaniu lub odwrotnie. Przeczyłoby to zasadzie równego dostępu do świadczeń wśród wszystkich chorych, niezależnie od ich choroby i byłoby sprzeczne z kryteriami tworzenia grup limitowych przedstawionymi w ustawie o refundacji [A9] (niespełniony art. 15 ust. 2 pkt 1; brak możliwości oceny art. 15 ust. 2 pkt 2 ze względu na konieczność indywidualnego stosowania terapii i preferencyjne wykorzystanie endogennych glikokortykoidów w analizowanym wskazaniu; art. 15 ust. 3 – nie dotyczy ze względu na odrębne substancje czynne).

Ministerstwo Zdrowia zdaje się akceptować w/w aspekty gdyż aktualnie wszystkie syntetyczne glikokortykoidy znajdują się w osobnych grupach limitowych.

Uwaga dodatkowa „Przedłożone analizy nie zawierają jednoznacznego wskazania wszystkich wykorzystanych źródeł informacji (§ 8. ust. 2 Rozporządzenia). Nie jest jasne, do jakiej opinii eksperta odnosi się referencja o numerze [63] w analizie problemu decyzyjnego. Opinia ta nie została dostarczona wraz z bibliografią analiz. Ponadto omówienie wielkości populacji docelowej w BIA (str. 23) zawiera odwołanie do wyników badania kwestionariuszowego wśród ekspertów, mimo że dołączony do analiz kwestionariusz z tego badania nie zawiera pytań o wielkość tej populacji. W związku z tym przytoczone dane nie pochodzą ze wskazanej pozycji bibliograficznej.”

Odpowiedź:

Referencja [63] APD odnosi się do pisemnej opinii eksperta 1. uczestniczącego w badaniu kwestionariuszowym (ekspertyza dołączona wraz z wypełnioną ankietą z 1. części badania kwestionariuszowego opisanego w rozdziale 12.1. Analizy ekonomicznej). Opinia została przekazana wraz z niniejszym pismem – referencja [A4].

Referencje

- [A1]. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27). www.mz.gov.pl
- [A2]. Kominikat DGL z 24-07-2015. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do kwietnia 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6719.html>
- [A3]. Pozwolenie nr 22402 na dopuszczenie do obrotu produktu Hydrocortisonium-SF. Warszawa, 23 lipca 2015 roku. <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/22402.pdf>
- [A4]. Pisemna opinia eksperta 1. Uczestniczącego w badaniu kwestionariuszowym (informacje dotyczące eksperta oraz badania kwestionariuszowego przedstawiono w rozdziale 12.1. Analizy ekonomicznej oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do niniejszego uzupełnienia).
- [A5]. Charakterystyki Produktów Lecznicych Refundowanych dostępne z portalu <http://leki.urpl.gov.pl/>. Uwzględniono charakterystyki następujących produktów: Celestone, Diprophos, Pabi-Dexamethason, Meprelon, Medrol, Encortolon, Encorton, Cortineff, Polcortolon.
- [A6]. <http://www.nadf.us/downloads/adrenalhormone.pdf>
- [A7]. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary (BNF 66). British Medical Journal Publishing Group and Pharmaceutical Press, London, 2014.
- [A8]. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A, Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013 Aug 15;9(1):30. <http://www.aacijournal.com/content/9/1/30>
- [A9]. OBWIESZCZENIE MARSZAŁKA SEJMU RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345.
- [A10]. 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. 2012 nr 0 poz. 388.
- [A11]. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014 Jun 21;383(9935):2152-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
- [A12]. 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.
- [A13]. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Dz.U. 2001 Nr 126 poz. 1381 z późn. zm., tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788, Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513, Nr 107, poz. 679, z 2011 r. Nr 63, poz. 322. Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, z 2012 r. poz. 1342, 1544, z 2013 r. poz. 1245, z 2014 r. poz. 822, 1491, z 2015 r. poz. 28, 277, 788, 875.
- [A14]. Caldato MC, Fernandes VT, Kater CE. One-year clinical evaluation of single morning dose prednisolone therapy for 21-hydroxylase deficiency. Arq Bras Endocrinol Metabol 2004;48:705-12.

Do niniejszego pisma dołączono:

- Wszystkie źródła, których wykaz przedstawiono powyżej (katalog plików „Bibliografia Aneks”)
- Rozszerzony model decyzyjny (plik „Hydrocortisonium-SF.model.2015.08.04.xlsm”)