



Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL)

Odpowiedź na pismo
nr OT.4231.42.2022.JS.6

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Spis treści

Spis treści	3
Uwaga I	4
Uwaga II.1	6
Uwaga III.2	7
Uwaga IV.3	8
Uwaga IV.4	10
Uwaga V.5	11
Prośba I	13
Prośba II	14
Bibliografia	15

Uwaga I.

„Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Należy zwrócić uwagę na niespójność przedłożonych analiz w zakresie uwzględnionych komparatorów. W ramach analizy klinicznej jako komparator przyjęto terapię standardową w postaci chemioterapeutyków stosowanych jako monoterapia, podczas gdy w analizie ekonomicznej/analizie wpływu na budżet przyjęto, że komparatorem będzie praktyka kliniczna stosowana w Polsce (terapia standardowa w postaci schematów wielolekowych). Jednocześnie nie przedstawiono dowodów (poza opiniami ekspertów, których nie udostępniono wraz z analizami) na jednakową skuteczność chemioterapii w postaci monoterapii i w postaci schematów złożonych.

Biorąc pod uwagę powyższe, analizy nie spełniają następujących wymagań:

- § 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia,
- § 5 ust. 2 pkt 1-6 Rozporządzenia,
- § 6 ust. 1 pkt 3-6 Rozporządzenia.

Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych, tak aby zachowały one spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności bezpieczeństwa i komparatorów. Dodatkowo zwracam się z prośbą o uwzględnienie we wszystkich analizach faktu rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) w analogicznym do ocenianego, wskazaniu (leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) (ICD-10: C85.7). Lek ten został objęty refundacją od 1 lipca 2022 roku w ramach programu lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85)” i aktualnie stanowi jeden z komparatorów dla ibrutynibu.”

Odpowiedź:

W uzupełnieniach analiz dołączonych do niniejszej odpowiedzi na pismo nr OT.4231.42.2022.JS.6, uwzględniono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne stosowane w ocenianym wskazaniu, finansowane ze środków publicznych w Polsce, zgodnie z Obwieszczenie MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r.¹, w tym produkt leczniczy Revlimid® (lenalidomid). W związku z powyższym komparatorem w analizie HTA dotyczącej refundacji ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) jest terapia standardowa (ang. *standard of care*) uwzględniająca lenalidomid (Revlimid®).

Uwzględniając zestaw substancji refundowanych w Polsce i wyniki przeglądu systematycznego oraz mając na uwadze szczegółowy zapis wnioskowanego wskazania nie było możliwe wybranie wiarygodnego komparatora (wiarygodnego w sensie wiarygodności jego badań klinicznych popartych rekomendacją ekspertów odnośnie stosowania w praktyce klinicznej w Polsce). W związku z powyższym zdecydowano się uwzględnić w analizie jako komparator terapię standardową dla której możliwe było przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. Ujęcie z kolei w jednym badaniu skuteczności uśrednionej dla kilku substancji czynnych wydaje się być najbardziej konserwatywnym i kompromisowym rozwiązaniem w świetle braku jednego, wiodącego schematu stosowanego w praktyce klinicznej.

W ramach analizy klinicznej dla przyjętego komparatora tj. terapii standardowej zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne - Hess 2009² oraz SPRINT (Trneny 2016³ i Arcaini 2018⁴). Do przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutinibu z terapią standardową możliwe było wykorzystanie wyłącznie badania Hess 2009. Przyczyną powyższego było przyjęcie w badaniu Hess 2009 oraz w badaniu ibrutinibu Dreyling 2016⁵ wspólnego komparatora tj. temsirolimusu. W badaniu SPRINT z kolei porównywano terapię standardową z lenalidomidem, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z ocenianą interwencją tj. ibrutinibem. W badaniu Hess 2009 w ramach terapii standardowej uwzględniono wyłącznie monoterapie, jednak nie odnaleziono innego badania spełniającego jednocześnie warunek umożliwiający wykonanie porównania pośredniego z ibrutinibem (przez wspólny komparator) oraz obejmującego schematy terapii. Zatem mimo, że w badaniu SPRINT w ramach terapii standardowej uwzględniono wielolekowe schematy chemioterapeutyczne to ze względu na brak wspólnego z badaniem dla ibrutinibu komparatora, niemożliwe okazało się jego wykorzystanie w niniejszej analizie.

Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych z Advisory Board⁶ w marcu 2016 r. uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji. Eksperci kliniczni wskazują na równie małą skuteczność monoterapii, uwzględnionych w badaniu Hess 2009, co polichemioterapii na bazie tych samych substancji czynnych. Reasumując, eksperci wskazują, że forma monoterapii nie powinna wpływać na aktywność biologiczną tych substancji leczniczych, tzn. że skuteczność tej samej substancji w formie monoterapii lub schematu leczenia jest taka sama.

Jednocześnie należy podkreślić, że w ramach analizy ekonomicznej w jednokierunkowej analizie wrażliwości za podstawę do oszacowania średniego kosztu komparatora przyjęto dane z badania Hess 2009, a więc udziały chemioterapii stosowanej w monoterapii. Badanie Hess 2009 w analizie ekonomicznej stanowiło główne źródło danych o efektywności komparatora. Uwzględnienie kosztów komparatora wg danych z badania Hess 2009 skutkowało zwiększeniem wartości ICUR względem scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ o 1,1% w wariancie bez uwzględnienia RSS i o 3,3% w wariancie z uwzględnieniem RSS (szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w uzupełnieniu AE dołączonym do niniejszego dokumentu). Zwiększenie wartości ICUR w wariancie z RSS nie powoduje zmiany wnioskania. [REDACTED]

Wraz z niniejszym dokumentem udostępniono opinie ekspertów dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia MCL w Polsce. W ocenie wnioskodawcy przedstawione opinie ekspertów klinicznych są aktualne na dzień składania wniosku.

Uwaga II.1.

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

W analizie problemu decyzyjnego nie uwzględniono wytycznych klinicznych: ASCO 2022 oraz wytycznych refundacyjnych AWMSG 2016 i G-BA 2016. Ponadto w analizach wykorzystano dane z badań ankietowych przeprowadzonych wśród ekspertów, pochodzących z 2014 roku, które mogą nie odzwierciedlać obecnej sytuacji chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Koniecznym byłoby uaktualnienie wskazanych danych.

Ponadto prosimy o uwzględnienie wytycznych opublikowanych po dacie złożenia wniosku: BSH 2022, stanowiących uzupełnienia rekomendacji BSH z 2018 r. ”.

Odpowiedź:

W dołączonym do niniejszego dokumentu Uzupełnieniu analizy problemu decyzyjnego, w rozdziale 3 „Wytyczne kliniczne” uwzględniono wytyczne kliniczne opracowane przez *American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2022⁷) oraz wytyczne *British Society for Haematology* (BSH 2022⁸). W rozdziale 4 „Rekomendacje Agencji HTA” uwzględniono rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania ibrutinibu we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (MCL), przygotowane przez *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG 2016⁹) oraz *Gemeinsame Bundesausschuss* (G-BA 2016¹⁰).

Wykorzystane w analizach opinie ekspertów na temat rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia MCL w Polsce, w ocenie Wnioskodawcy, są aktualne na dzień składania wniosku.

Uwaga III.2.

„AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia):

W analizie problemu decyzyjnego (APD) Wnioskodawcy niewystarczająco przedstawiono sposób wyboru komparatora, w tym nie udostępniono poniższych źródeł wykorzystanych przez Wnioskodawcę:

1. opinii ekspertów klinicznych (dr Michała Szymczyka, prof. Tomasza Wróbla, dr Marka Dudzińskiego) na temat częstości stosowania w praktyce klinicznej proponowanych komparatorów w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie MCL (ankieta);
2. notatki ze Spotkania Ekspertów dot. chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), które odbyło się w Warszawie w dniu 15 marca 2016 r.

Brak powyższych dokumentów uniemożliwia weryfikację poprawności wyboru komparatora.”

Odpowiedź:

W dołączonym do niniejszego dokumentu Uzupelnieniu analizy problemu decyzyjnego, w rozdziale 6 „Komparatory”, uwzględniono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne stosowane w ocenianym wskazaniu, które są finansowane ze środków publicznych w Polsce, zgodnie z Obwieszczenie MZ z dnia 22 sierpnia 2022 r.¹, w tym produkt leczniczy Revlimid® (lenalidomid).

Wymienione źródła zawierające opinie ekspertów klinicznych oraz notatki ze Spotkania Ekspertów zostały przekazane Agencji dnia 6 października 2022r.

Ad. 1. Celem ankiety było określenie częstości stosowania w praktyce klinicznej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zestawienie propozycji komparatorów poddano weryfikacji trzech ekspertów klinicznych: [REDACTED]

[REDACTED] Zbiorcze wyniki ankiety zostały omówione w rozdziale 1.14 APD oraz zaprezentowane na Ryc. 8. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ostatecznie wybór komparatora oparto na podstawie badania ankietowego EPIC, [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe wyniki badania EPIC omówiono w APD w rozdziale 1.9. Raport z badania EPIC przestano Agencji.

Uwaga IV.3.

„Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii w przypadku zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii, o którym mowa w § 5 ust. 6 pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Pomimo zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, cena wnioskowanej technologii nie została skalkulowana względem komparatora o najkorzystniejszym stosunku osiąganych efektów do kosztów, tj. względem najtańszego refundowanego produktu leczniczego będącego składową terapii standardowej. Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowanie opiera się na średniej cenie produktów składających się na komparator.”

Odpowiedź:

W ramach analiz przygotowanych do wniosku refundacyjnego komparatorem dla leku Imbruvica® wybrano standardową terapię rozumianą jako tzw. „wybór lekarza”, na który może składać się szereg leków i schematów leczenia, a poszczególne wyniki dla nich są uśrednione. Jak szczegółowo opisani w APD w rozdziale 1.14 dostępne dowody wskazują na brak możliwości wyodrębnienia wiodącego schematu leczenia w nawracającym lub opornym na leczenie MCL. [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto brak jest badań klinicznych dla wstępnie zaproponowanych przez ekspertów komparatorów (podsumowane w APD na ryc. 8, rozdział 1.14; opis odnalezionych badań w rozdziale 1.15 APD). W przypadku tak dużego rozrzutu możliwości leczenia MCL zagregowane dane o skuteczności i bezpieczeństwie w sposób możliwie najbardziej wiarygodny oddają rzeczywistą praktykę kliniczną. Ujęcie z kolei w analizie ekonomicznej kosztu uśrednionego dla kilku substancji czynnych w ramieniu komparatora wydaje się być najbardziej konserwatywnym i kompromisowym rozwiązaniem w świetle braku jednego, wiodącego schematu stosowanego w praktyce klinicznej leczenia pacjentów z opornym/nawrotowym MCL.

Przesłanką do stosowania Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji jest m.in. brak badań klinicznych porównujących technologię wnioskowaną z alternatywną technologią lub też istnienie randomizowanych badań klinicznych, jednak niedowodzących wyższości wnioskowanego leku w stosunku do technologii medycznej dotychczas refundowanej w danym wskazaniu. Przepis ten nie wskazuje czy randomizowane badania kliniczne powinny być w ramach porównania bezpośredniego czy pośredniego. Z tego względu należy uznać, że każde randomizowane badania kliniczne, w tym umożliwiające przeprowadzenie porównania pośrednie, będą spełniały przesłankę ich istnienia. Jak przedstawiono w analizie klinicznej¹¹ skuteczność ibrutinibu (badanie RAY) porównano pośrednio metodą Buchera z najlepszą dostępną terapią (badanie Hess 2009) przez wspólną referencję. Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie przewagę ibrutinibu względem BSC. Mając powyższe na uwadze oszacowanie ceny progowej względem ICUR jest prawidłowym podjęciem.

Niemniej przychyłając się do uwagi Agencji w uzupełnieniu do AE dla wariantu podstawowego wyznaczono wskaźniki CUR oraz wartość urzędowej ceny zbytu netto ibrutinibu przy

zrównaniu tych współczynników. Uzupelniona AE została dołączona do niniejszego dokumentu.

Uwaga IV.4.

„Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W modelu analizy ekonomicznej w przypadku leczenia migotania przedsionków przyjęto koszt hospitalizacji wg grupy JGP E62 (Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż.). W opinii Agencji zasadnym byłoby przyjęcie kosztu wg JGP E61 (Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż.) ze względu na przyjęty w modelu wejściowy wiek populacji (67 lat) i założony horyzont czasowy analizy.”

Odpowiedź:

W uzupełnieniu analizy ekonomicznej dołączonym do niniejszego dokumentu uwzględniono dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w którym koszt leczenia migotania przedsionków oszacowano z uwzględnieniem danych JGP E61 Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. z 2020 r. Uwzględnienie kosztu leczenia migotania przedsionków wg JGP E61 nie miało wpływu na wyniki analizy.

Uwaga V.5.

„Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

W AE i BIA brak jest możliwości zidentyfikowania oraz zweryfikowania niepublikowanych źródeł (nie zostały one przekazane wraz z analizami):

2.

3. danych zamieszczonych przez autorów modelu: Parametry krzywych przeżycia oszacowane na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania RAY zbieżne z wynikami skumulowanymi z publikacji RAY;

4. danych zamieszczonych przez autorów modelu z badania RAY niedostępnych w publikacjach (Dreyling 2016, Hess 2017, Rule 2018);

7.

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż w oszacowaniach analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia bazujące na opiniach ekspertów, należy przedstawić dane osobowe wszystkich ekspertów, w tym osób uczestniczących w spotkaniach organizowanych w Warszawie i w Łodzi w latach 2014-2016 oraz treść wypełnionych ankiet.”

Odpowiedź:

Wymienione powyżej nieopublikowane źródła danych, wraz z danymi osobowymi ekspertów udzielających odpowiedzi zostały przekazane Agencji 6 października 2022r (pozycje 1-2, 5-7).

Ad. 3. (pozycja 18 bibliografii AE) Parametry krzywych przeżycia oszacowane zostały przez autorów modelu. Wyniki z badania RAY z najdłuższego okresu obserwacyjnego nie pozwalają na określenie przebiegu pełnej krzywej PFS. W momencie analizy danych pewien odsetek pacjentów z badania nie doświadczył progresji. Do modelowania wszystkich pacjentów z modelowanej kohorty niezbędna była ekstrapolacja danych. Metodę ekstrapolacji danych szczegółowo opisano w złożonej AE w rozdziale 2.6.1.1. W rozdziale tym podano również szczegółowe parametry krzywych oraz kryteria statystyczne AIC, BIC dla ekstrapolowanych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS) na podstawie danych z badania RAY, oszacowanych przez autorów modelu.

Ad. 4. (pozycja 19 bibliografii AE) Dane odnoszą się do oszacowania autorów modelu, dotyczącego ryzyka zgonu w cyklu. Struktura modelu dopuszcza możliwość przejść ze stanu PFS do zgonu. Wykorzystano informację o ryzyku zgonu w PFS do oszacowania występowania progresji. Występowanie progresji określono korzystając z formuły opisanej w AE w rozdziale 2.6.1.3 (Ryzyko zgonu podczas PFS (w celu kalkulacji występowania progresji)). Autorzy modelu oszacowali prawdopodobieństwo zgonu na podstawie krzywych KM z ramion

ibrutinibu i temsyrolimusu z badania RAY, którego wyniki zaimplementowano w modelu. Należy zauważyć, że zgon podczas PFS był stosowany tylko do oszacowania częstości progresji i nie był używany do oszacowania OS. Przeżycie całkowite było modelowane bezpośrednio z krzywej.

Prośba I

„Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.”

Odpowiedź:

Uwagi wskazane przez Agencję zostały zaimplementowane, a uzupełnione analizy zostały dołączone do niniejszego dokumentu.

Prośba II

„Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.”

Odpowiedź:

Analizy zostały zaktualizowane wg Obwieszczenia MZ¹ i danych DGL^{12,13} obowiązujących w momencie składania uzupełnień. Jeżeli zachodziła taka konieczność analizy zaktualizowano zgodnie z obowiązującymi Zarządzeniami odnoszącymi się do wyceny świadczeń, które uwzględniono w analizach.

Bibliografia

- ¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r> [dostęp: 10.10.2022]
- ² Hess G, Rule S, Jurczak W, et al. Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. *Leuk Lymphoma*. 2017 Dec;58(12):2824-2832.
- ³ Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):319-31.
- ⁴ Arcaini L, Lamy T, Walewski J et al. Prospective subgroup analyses of the randomized MCL-002 (SPRINT) study: lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma.
- ⁵ Dreyling M, Goy A, Hess G et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. *Hemasphere* 2022; 13(6):e712. doi: 10.1097/H59.0000000000000712.
- ⁷ Kumar A, Eyre TA, Lewis KL, Thompson MC, Cheah CY. New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr;42:1-15.
- ⁸ O'Reilly MA, Sanderson R, Wilson W et al.; BSH Guidelines Committee Haemato-oncology Task Force. Addendum to British Society for Haematology Guideline for the management of mantle cell lymphoma, 2018 (*Br. J. Haematol.* 2018; 182: 46-62): Risk assessment of potential CAR T candidates receiving a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor for relapsed/refractory disease. *Br J Haematol*. 2022 Oct;199(1):40-44.
- ⁹ All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG ADVICE SUPERSEDED BY NICE GUIDANCE (TA502). Ibrutinib (Imbruvica® ▼) hard capsules. Janssen-Cilag Ltd. May 2016. <https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-ibrutinib-imbruvica-2199/> [dostęp: 10.10.2022]
- ¹⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/#beschluesse> [dostęp: 10.10.2022]
- ¹¹ ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2016. Aktualizacja w 2020 r.: ██████████ Kraków; Aktualizacja w 2022 r.: ██████████, Warszawa.
- ¹² Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8268.html>
- ¹³ Komunikat DGL o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-lipiec 2022 <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8272.html> [dostęp: 2022.10.10]