

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**ODPOWIEDŹ NA UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.4331.38.2020.AW.5****Ad. L1****UWAGA AOTMIT:**

*„Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Z uwagi na zmiany wprowadzone w treści programu lekowego w wyniku konsultacji prowadzonych przez Ministerstwo Zdrowia z ekspertami klinicznymi istotne jest uwzględnienie nowej treści programu w przedłożonych analizach.”*

**ODPOWIEDŹ:**

W piśmie wystosowanym 10. września br. przez Ministerstwo Zdrowia (PLR.4500.161.2020.18.AP) zamieszczono finalnie zaakceptowaną treść programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85). Poniżej przedstawiono fragmenty różniące wersję programu lekowego obowiązującą po konsultacjach MZ względem PL załączonego do złożonych analiz wraz z komentarzem dotyczącym wpływu omawianych zmian na kształt ów analiz

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Doprecyzowanie powyższych zapisów (kryteriów włączenia) nie wpływa na zakres przedstawionych wyników oraz wnioskowanie płynące z analiz (w szczególności APD/AKL) z uwagi na fakt zgodności analizowanych zapisów z kryteriami włączenia oraz charakterystyką

pacjentów w próbie klinicznej *JULIET*. Do badania tego włączono, bowiem pacjentów po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia, w tym z udziałem rytuksymabu i antracyklin, a czas od ostatniego nawrotu/progresji choroby do infuzji tisagenlecleucelem wynosił średnio 6 miesięcy.

Zmodyfikowano również treść pkt 2. [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowymi zmianami są:

[REDACTED]

[REDACTED]

III) 

Reasumując, modyfikacja opisu wnioskowanego programu lekowego („Leczenie tisagenlecleucelom chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)) przeprowadzona na drodze konsultacji Ministerstwa Zdrowia z ekspertami klinicznymi nie wpływa na treść przedłożonych analiz.

### Ad. I.2

#### **UWAGA AOTMiT:**

*„Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.*

*Zgodnie z opiniami ekspertów otrzymanymi przez Agencję w ramach prac nad zleceniem Ministra Zdrowia dotyczącym oceny zasadności refundacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej terapii produktem Kymriah we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B, u chorych na DLBCL w ramach co najmniej III linii leczenia stosuje się obecnie: leczenie objawowe, transplantację allogeniczną komórek krwiotwórczych lub chemioterapię ratunkową opartą o leki niestosowane wcześniej np.: piksantron lub terapie wielolekowe. Z uwagi na fakt, że piksantron stanowi jedną z opcji chemioterapii ratunkowej refundowanej w co najmniej III linii leczenia DLBCL zdaniem Agencji powinien on stanowić komparator dla wnioskowanej terapii.”*

6

**ODPOWIEDŹ:**

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być zatem **istniejąca (aktualna) praktyka medyczna**, czyli sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną, co podkreślają również Analitycy Agencji w wyżej cytowanym komentarzu do analiz.

Natomiast, jeśli istnieją merytoryczne przesłanki, rekomendowane jest również przeprowadzenie porównania z innymi komparatorami, np. **interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą** (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych).

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć zatem następujące kwestie: **częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego**. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [9, 14].

Jak słusznie wskazują analitycy Agencji, zgodnie z wytycznymi AOTMIT na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Autorzy analiz Wnioskodawcy w Analizie Problemu Decyzyjnego rozpatrzyli wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, mając na uwadze zarówno wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną w Polsce wraz [REDACTED], jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych (szczegóły przedstawiono w APD rozdział 4.1). Należy podkreślić, iż wytyczne na wstępie wyraźnie wskazują, że wybór technologii alternatywnej ma dotyczyć wnioskowanego wskazania, które w przypadku niniejszego wniosku refundacyjnego zostało dokładnie sprecyzowane przez kryteria włączenia do programu lekowego.



Należy w tym miejscu podkreślić, iż analiza polskich i zagranicznych wytycznych leczenia wnioskowanej populacji oraz aktualnej praktyki klinicznej w Polsce [REDACTED]

[REDACTED] CAR-T w postaci tisagenlecleucelu jest bowiem terapią ratującą życie, której celem jest wyleczenie pacjenta, a podawana jest w sytuacji braku innych możliwości leczenia. [REDACTED]

[REDACTED] oraz zapisy zamieszczone w rekomendacji NICE dla Kymriah [5], uważa się chemioterapię ratunkową (czyli terapię mającą na celu opanowanie choroby a nie definitywne jej wyleczenie). Leczenie po 2 lub więcej terapiach ogólnoustrojowych, które jest aktualnie dostępne niejednokrotnie ma zatem charakter paliatywny.

Piksantron, który finansowany jest w ramach programu lekowego B.93, [REDACTED] [REDACTED]. W leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85) [6] nie stanowi jednak adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji ze względu na następujące kwestie:

- a) nie stanowi częstej praktyki klinicznej: leczenie piksantronem obejmuje w Polsce niewielką liczbę chorych (w latach 2018 i 2019 było to, jak wskazują dane NFZ, odpowiednio 44 i 67 pacjentów [12]) – kwestię piksantronu jako nieadekwatnego komparatora dla tisagenlecleucelu poruszono również w dokumencie NICE 2019, wskazano w nim bowiem m.in. iż w docelowej populacji pacjentów, zbieżnej z wnioskowaną w warunkach polskich jest on stosowany rzadko [5];

- b) [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



[REDACTED]

c) niska wiarygodność porównania przeprowadzonego w oparciu o badania dla **tisagenlecleucel vs piksantron**. W oparciu o analizę 2 odnalezionych badań dla piksantronu cechujących się reprezentatywną liczbą pacjentów, przyjętą na poziomie  $\geq 20$  tj., badanie rejestracyjne *PIX301* [8] oraz *Eyre 2016* [4], należy stwierdzić istotną heterogeniczność w zakresie charakterystyki populacji (głównie w obrębie czynników prognostycznych) włączonych do ww. badań względem badania *JULIET* (główna próba oceniająca efektywność leczenia tisagenlecleucelem) [11], w szczególności:

- ✓ 54% pacjentów w badaniu *Eyre 2016* miało status sprawności 2-4, w próbie *PIX301* 63% chorych miało ECOG 1-2, natomiast w badaniu *JULIET* wszyscy pacjenci mieli 0-1 pkt wg ECOG z czego blisko 60% uzyskało 0 punktów,
- ✓ w badaniu *Eyre 2016* większy odsetek pacjentów (94%) miał 2 lub więcej punktów wg IPI (ang. *International Prognostic Index*), a w badaniu *JULIET* IPI  $\geq 2$  miało 73% badanych osób. Pacjenci w grupie objętej terapią piksantronem mogą nie

- cechować się wystarczająco dobrym stanem zdrowia aby przejść na terapię CAR-T;
- ✓ ramię komparatora w randomizowanym badaniu *PIX301* miało postać monoterapii (*single-agent chemotherapy*) a część pacjentów nie kwalifikowałaby się do terapii CAR-T ze względu na niewystarczająco dobry stan zdrowia;
  - ✓ w badaniu *PIX301* jedynie 54% chorych stosowało wcześniej rytuksymab, natomiast w badaniu *JULIET* zdecydowana większość.

[REDACTED]

Powyższa argumentacja stanowi istotny aspekt wpływający na rezygnację z porównania obu technologii medycznych, ponieważ porównanie w oparciu o wysoce heterogeniczne badania prowadzi do ograniczonych i mało wiarygodnych wniosków oraz obarczone jest wysokim ryzykiem błędnego wnioskowania.

Podsumowując, piksantron jest rzadko stosowany w praktyce klinicznej, ma niską skuteczność i nie powinien być traktowany jako lek porównawczy dla większości pacjentów z populacji wnioskowanej, a tisagenlecleucel będzie stosowany jako skuteczna alternatywa dla chemioterapii ratunkowej (z wyłączeniem piksantronu).

Powyższe argumenty jednoznacznie świadczą o tym, że wskazana przez analityków interwencja, choć rozpatrywana w ramach analizy problemu decyzyjnego, nie powinna być uwzględniana, w analizie klinicznej i ekonomicznej, jako interwencja alternatywna dla Kymriah, co potwierdza, że w opracowanych analizach, załączonych do wniosku, przyjęto prawidłowe podejście do rozważanego problemu i właściwy wybór komparatora.

Równocześnie ze względu na znacznie wyższe koszty refundacji piksantronu w porównaniu z uwzględnionymi schematami chemioterapii oraz zgodnie z oceną NICE uwzględnienie

proponowanego komparatora w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet płatnika publicznego (BIA) spowoduje odpowiednio: znaczące zmniejszenie wartości współczynnika ICUR (tj. produkt Kymriah będzie opcją efektywną kosztowo), jak i ograniczenie potencjalnych wydatków NFZ.

#### **Ad. II.1**

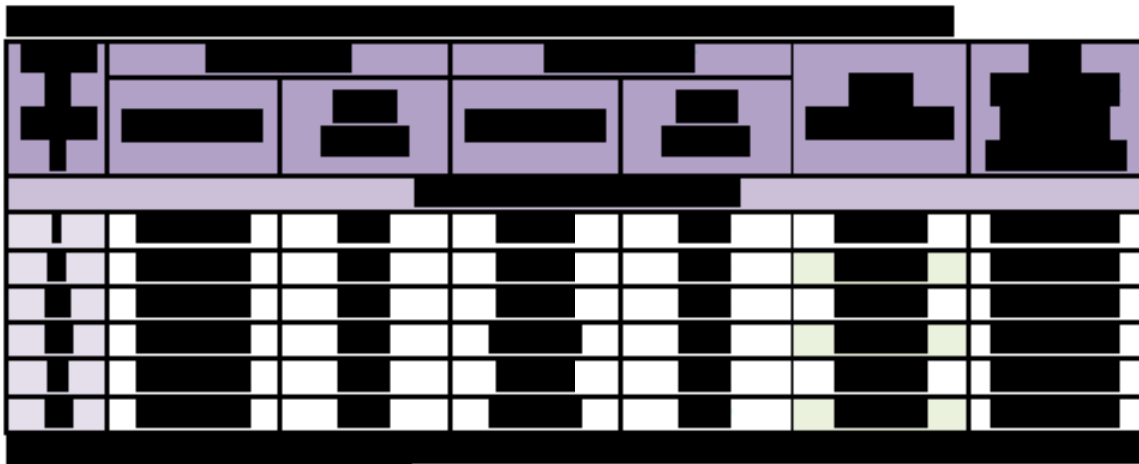
##### **UWAGA AOTMiT:**

*„Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 Rozporządzenia (§5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów.”*

##### **ODPOWIEDŹ:**

[Redacted content]



[Redacted text block]

## **Ad. II.2**

### **UWAGA AOTMiT:**

*„Jeżeli wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia.”*

### **ODPOWIEDŹ:**

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: *„Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.”* stąd w ramach analizy ekonomicznej zdecydowano się na wykorzystanie wyników zaakceptowanego przez AOTMiT przeglądu wartości użyteczności w ramach

wniosku dla produktu Pixuvri [3] (data wyszukiwania 18-01-2016) w rozważnej populacji docelowej chorych z opornym i/lub nawrotowym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B.

Powyższy przegląd został zidentyfikowany w ramach wstępnego wyszukiwania Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT.

### **Ad. II.3**

#### **UWAGA AOTMiT:**

*„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia), a tym samym analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Z uwagi na niepewność przyjętego kosztu leukoferezy (średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego na podstawie raportu taryfikacyjnego AOTMiT WT.541.14.2016) oraz kosztu chemioterapii limfodeplecyjnej (uwzględnienie kosztu fludarabiny stosowanej dożylnie pomimo braku takiej postaci fludarabiny na liście leków refundowanych) należy wskazać możliwe zakresy zmienności powyższych kosztów oraz przeprowadzić stosowane oszacowania z ich uwzględnieniem.*

*Powyższa uwaga dotyczy również analizy wpływu na budżet.”*

#### **ODPOWIEDŹ:**

Warto zauważyć, iż uwzględniony koszt leukoferezy jako średni koszt pozyskania limfocytów od dawcy rodzinnego jest prawdopodobnie przeszacowany z uwagi na fakt, iż w rozpatrywanej sytuacji pobranie materiału następuje od samego pacjenta. Niemniej jednak uwzględnienie zgodnie z raportem taryfikacyjnym AOTMiT WT.541.14.2016 minimalnego (3 255,60 PLN) i maksymalnego (7 259,73 PLN) kosztu leukoferezy nie zmienia wniosku: [REDACTED]



Ponadto fludarabina w postaci roztworu do wstrzykiwań była dostępna w refundacji w ramach chemioterapii do końca sierpnia 2019 roku. Aktualnie brak refundowanych produktów zawierających fludarabinę umożliwiającą przeprowadzenie infuzji dożylniej, niemniej w ramach analizy ekonomicznej zastosowano podejście **wysoce konserwatywne** uwzględniające dodatkowe koszty z perspektywy świadczeniodawcy poprzez przyjęcie kosztu realnego na poziomie około 73,68 PLN/ opakowanie Fludarabine Actavis 25mg/ml, 1 fiol.po 2 ml (bazując na ostatnich dostępnych danych DGL NFZ za marzec 2019 roku). Warto zwrócić uwagę na fakt, iż zarówno brak uwzględnienia kosztu fludarabiny z perspektywy płatnika publicznego (wówczas koszt zakupu ponosi szpital) jak i uwzględnienie nawet 200% wyższego kosztu nie wpływa na wnioskowanie: [REDACTED]

#### **Ad. III.4**

##### **UWAGA AOTMiT:**

*„Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowań prowadzących do uzyskania wskazanej w tabeli 7 na stronie 15 AWB liczebności wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.”*

##### **ODPOWIEDŹ:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

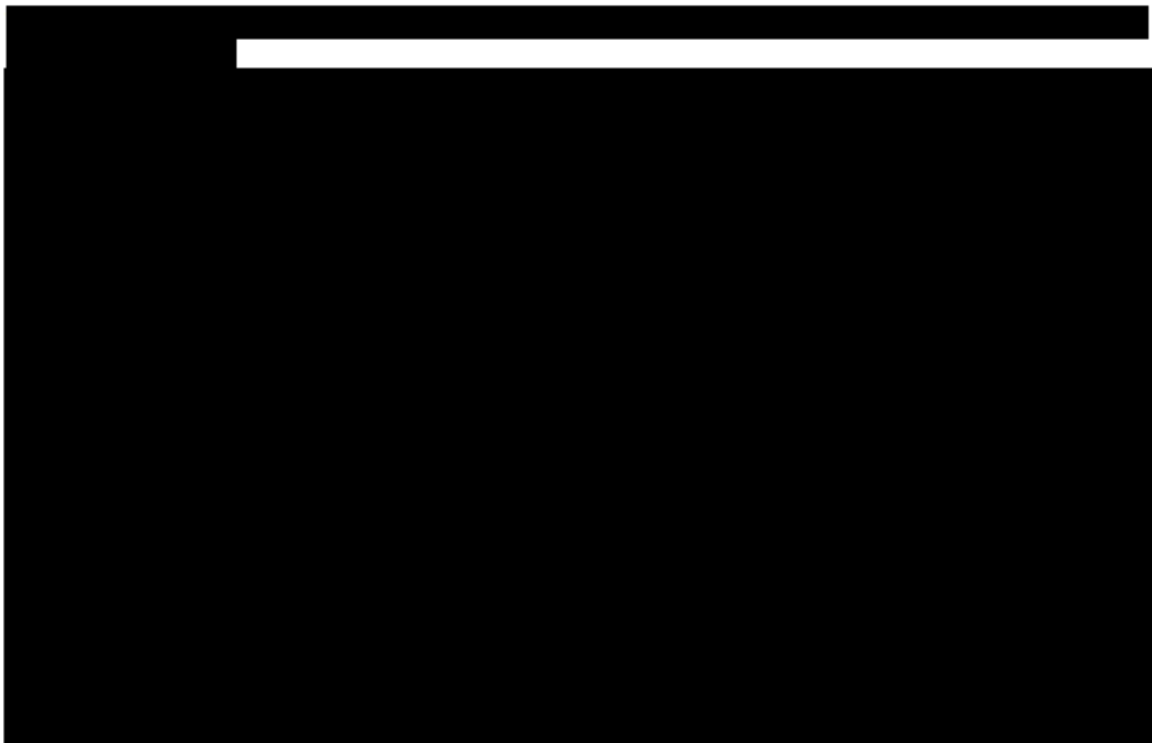
[REDACTED]









**Ad. IV.5*****UWAGA AOTMiT:***

*„Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia).*

*Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe. Ponadto biorąc pod uwagę, iż wybór schematów (R)-IVE i (R)-Gem-Ox do obliczeń kosztów chemioterapii ratunkowej przeprowadzono na podstawie ankiety eksperckiej oraz wyników spotkania Advisory Board należy przedstawić treść wypełnionych ankiet, które w tym przypadku stanowią źródło danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet.”*

**ODPOWIEDŹ:**

W badaniu ankietowym wzięli udział:

[Redacted text]

Ankieta składała się tylko z jednego pytania dotyczącego aktualnej praktyki klinicznej. Podsumowanie wyników ankiety zamieszczono w raporcie HTA (data on file).

**„Pytanie 1:**

*Prosimy o wskazanie odsetków stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych, w praktyce klinicznej, w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.*

**Odpowiedź:**

Opcja leczenia	Częstość stosowania	Komentarz
R-ICE		
R-DHAP		
ICE-like (R-IVAC)		
R-hyperCVAD		
R-ESHAP		
R-GDP		
R-IVE		
R-Gem-Ox		
CHOP-like (R-CHOP)		
DHAP-like (ESHAP)		
Piksantron		
GMAL		

*Inne stosowane schematy, uwagi.”*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 1. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
3. Analiza ekonomiczna do zlecenia 149/2016; [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/149/AW/149\\_AW\\_OT\\_4351\\_25\\_PIXU\\_VRI\\_piksantron\\_AE\\_2016.08.12.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/149/AW/149_AW_OT_4351_25_PIXU_VRI_piksantron_AE_2016.08.12.pdf)
4. Eyre TA, Linton KM, Rohman P, Kothari J, Cwynarski K, Ardeshta K, et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2016 Jun; 173(6): 896–904.
5. NICE; Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/history>
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
7. Oskarsson T., Soderhall S., Arvidson J. i wsp. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome, *haematologica* 2016, tom 101 (1): 68-76.
8. Pettengell, R., Coiffier, B., Narayanan, G., de Mendoza et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial; *Lancet Oncol* 2012; 13: 696–706
9. 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
10. Sancho JM, Navarro B, Soler Campos JA, Pérez de Oteyza J, de Barrenechea Lekue C, Bregni M, Grasso Cicala S, Spione M, Mombiedro C, Soler B, Zinzani PL, Efficacy and safety of pixantrone for the treatment of multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin B-cell lymphomas, *Eur J Haematol.* 2020; 104:499–508.
11. Schuster SJ, Bishop MR, Constantine ST et al., Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, *NEJM* 2018, doi:10.1056/NEJMoa1804980.
12. Statystyka NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2017-01&S.DateTo=2019-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM+-+PIKSANTRON+W+LECZENIU+CH%C5%81ONIAK%C3%93W+Z%C5%81O%C5%9ALIWY+CH&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=>,
13. Sun W., Malvar J., Sposto R. i wsp. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study, *Leukemia*, 2018
14. 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.).

15. Zając-Spychała O., Derwich K., Ciszak-Staśkiewicz I., i wsp. Porównanie wyników leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych w latach 1994–2001 i 2002–2007, *NOWOTWORY* 2012, tom 62, nr. 2, s. 94–100.
16. Zawitkowska J., Odój T., Drabko K. i wsp. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome Polish pediatric leukemia and lymphoma study group report, *Pediatric Hematology and Oncology*, 2017.