



IGNORANTIA NOCET

**Blinicyto<sup>®</sup> (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia***

**Analiza uzasadnienia ceny**  
Wersja 1.1

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

Amgen Sp. z o. o.

Warszawa, 1 czerwca 2016r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W związku z odnalezionym w rejestrze [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) badaniem *TOWER* bezpośrednio porównującym blinatumomab i leczenie standardowe, analitycy zwrócili się do Zamawiającego z prośbą o udostępnienie danych z tego badania (Zamawiający dostarczył 1 abstrakt konferencyjny). Analiza została uzupełniona o dane z badania *TOWER* 1 czerwca 2016 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Podsumowanie, wnioski i dyskusja;</li> <li>⊕ Kontrola jakości</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Koncepcja i opracowanie analizy</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Koncepcja i opracowanie analizy</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Analiza uzasadnienia ceny .....</b>	<b>13</b>
1.1. Status leku sierocego .....	13
1.2. Waga problemu zdrowotnego i naturalny przebieg choroby .....	13
1.3. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa .....	16
1.4. Ocena innowacyjności terapeutycznej, farmakologicznej i technologicznej .....	16
1.5. Populacja .....	23
1.6. Jakość życia .....	26
1.7. Analiza kosztów .....	31
1.7.1. Koszt leków .....	33
1.7.2. Koszt hospitalizacji .....	41
1.7.3. Koszt monitorowania .....	42
1.7.4. Koszty dodatkowe związane z leczeniem .....	43
1.7.5. Koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych .....	44
1.7.6. Koszty opieki paliatywnej .....	49
1.7.7. Podsumowanie kosztów .....	53
1.8. Szacowane wydatki budżetowe .....	55
1.9. Badania i rozwój oraz aktywność biznesowa Amgen w Polsce .....	56

---

---

1.10. Działalność charytatywna firmy Amgen .....	59
1.11. Wnioski .....	60
<b>2. Załączniki .....</b>	<b>62</b>
2.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...62	
2.2. Ceny leków uwzględnionych przy wycenie chemioterapii i immunosupresji.....63	
2.3. Porozumienia cenowe w innych krajach.....71	
<b>3. Spis tabel .....</b>	<b>73</b>
<b>4. Bibliografia.....</b>	<b>76</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALL	ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> – ostra białaczka limfoblastyczna
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
BITE	ang. <i>Bispecific T cell Engager</i> - podwójnie specyficzne przeciwciała monoklonalne
BLI	blinatumomab
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> - gronko różnicowania
CHMP	ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i> - Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete remission</i> – remisja całkowita
CRh	ang. <i>complete remission with partial haematological recovery of peripheral blood counts</i> – remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy
CRsg	ang. <i>complete remission by study group</i> – remisja całkowita, w zależności od grupy badawczej
EHA	ang. <i>European Hematology Association</i> - Europejskie Towarzystwo Hematologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLAM	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę, cytarabinę i mitoksantron
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
Hyper-CVAD	schemat chemioterapii składający się z: cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny, L-asparaginazy, deksametazonu, stosowanych naprzemiennie z metotreksatem i cytarabiną
ICUR	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
mini-FLAM	leki stosowane w ramach schematu FLAM, ale podawane przez mniejszą liczbę dni w cyklu
MRD	ang. <i>Minimal Residual Disease</i> – minimalna choroba resztkowa
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PALG	ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i> – Stowarzyszenie ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w Polsce
Ph(-)	nieobecność chromosomu <i>Philadelphia</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
R/R	ang. <i>relapse/refractory</i> – oporna na leczenie/nawrotowa

---

Skrót	Rozwinięcie
R-hyper-CVAD	schemat chemioterapii analogiczny do hyper-CVAD, z dodatkowym wykorzystaniem rytuksymabu
■	■

---

---

## Streszczenie

Niniejsza analiza zawiera ocenę zasadności finansowania w Polsce leku Blinicyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

Białaczka to złośliwa, postępująca choroba spowodowana niekontrolowanym namnażaniem niedojrzałych lub nieprawidłowych komórek krwi przez szpik kostny oraz inne narządy krwiotwórcze.

Dorośli chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie (R/R, ang. *relapse/refractory*) ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* (Ph(-)) mają niskie wskaźniki przeżywalności. Spośród chorych z pierwotną opornością na leczenie, krótkim czasem trwania pierwszej remisji (<12 miesięcy) lub nawrotem po allogenicznej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych oraz chorych, u których nie powiodła się żadna z wielu linii terapii, remisja całkowita występuje u 20-30%, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi od 3 do 6 miesięcy.

Ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą bardzo rzadko występującą u osób dorosłych. Współczynnik zachorowalności na ALL wynosi 0,4 na 100 000 osób, natomiast współczynnik zachorowalności na oporną na leczenie bądź nawracającą ALL wywodzącą się z prekursorów komórek B i bez obecności chromosomu *Philadelphia* wynosi 0,11 na 100 000 osób. W związku z powyższym szacuje się, że w Polsce rocznie dochodzi do rozpoznania 126 dorosłych chorych na ALL, z czego 35 osób to chorzy na oporną na leczenie bądź nawracającą ALL z komórek prekursorowych linii B i bez chromosomu *Philadelphia*.

Ta specyficzna odmiana białaczki została zaklasyfikowana przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do kategorii chorób ultra-rzadkich, czyli takich, które występują u mniej niż 1 osoby na 50 000.

Ze względu na bardzo rzadkie występowanie nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (R/R ALL, ang. *relapse/refractory*), wyjątkowo ciężkie nasilenie choroby oraz brak ustalonych standardów leczenia przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych na szeroką skalę na chorych w tej populacji jest bardzo trudne. Obecnie nie ma alternatywnej terapii celowanej dla dorosłych chorych. Chorym oferuje się jedynie

---

leczenie ratunkowe przy pomocy schematów chemioterapii. Brak jest standardów i zadowalających efektów klinicznych. Istnieje w związku z tym niezaspokojona potrzeba skutecznej terapii, dającej szansę długotrwałej remisji.

Blinicyto<sup>®</sup> to pierwsze i jedyne bispecyficzne przeciwciało, skierowane przeciwko cząsteczce CD19 (CD, ang. *cluster of differentiation* - gronko różnicowania) i aktywujące limfocyty T CD3 (BiTE, ang. *Bispecific T cell Engager* - podwójnie specyficzne przeciwciała monoklonalne) oraz pierwsza immunoterapia, zarejestrowana do stosowania u pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych limfocytów B bez obecności chromosomu *Philadelphia* w rzadkim i szybko postępującym nowotworem układu krwiotwórczego.

Lek Blinicyto<sup>®</sup> uzyskał miano przełomowej terapii i pozytywną opinię FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków). *Haute Autorité de Santé* (HAS), francuska agencja oceny technologii medycznych, w 2016 roku wydała pozytywną rekomendację dla blinatumomabu w leczeniu dorosłych chorych na nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu *Philadelphia*. HAS wskazała także miejsce w schemacie terapeutycznym dla blinatumomabu, tj. kolejna linia leczenia dla chorych na nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu *Philadelphia*, uprzednio leczonych co najmniej 2 liniami. Natomiast *Pan-Canadian Oncology Drug Review*, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych, w tym samym roku wydała rekomendację pozytywną warunkową dla blinatumomabu w leczeniu chorych w analizowanej populacji docelowej, którzy stosowali co najmniej 2 linie leczenia układowego.

Dnia 1 października 2015 roku ogłoszono, że Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*) przy Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) wydał pozytywną opinię w sprawie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego: Blinicyto<sup>®</sup> (blinatumomab) do leczenia pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych limfocytów B bez obecności chromosomu *Philadelphia*. Jeszcze wcześniej, 24 lipca 2009 roku, EMA nadała leкови Blinicyto<sup>®</sup> status leku sierociego (EU/3/09/650) podkreślając jego ważną rolę w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, która występuje nie częściej niż u 1 na 10 000 mieszkańców w Unii Europejskiej.



---

## METODYKA ANALIZY

Niniejsza odmiana białaczki została zaklasyfikowana przez *National Institute for Health and Care Excellence* do kategorii chorób ultra-rzadkich, stąd wskazanie do stosowania blinatumomabu należy uznać za ultra rzadkie. Ponadto lek Blinicyto® posiada status leku sierocego. W związku z tym, w ramach raportu oceny technologii medycznych, przedstawiono uzasadnienie ceny produktu Blinicyto®, zakładając podejście egalitarne do podejmowania decyzji refundacyjnej w tym przypadku. Takie podejście wydaje się być słuszne, co potwierdza aktualnie prowadzona dyskusja w sprawie wytycznych w przypadku refundacji chorób rzadkich<sup>1</sup>. Na konferencji poświęconej chorobom rzadkim 23.02.2016 r. wiceminister Krzysztof Łanda poinformował, że w Polsce obecnie jest przygotowywany Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, którego prace mają się zakończyć w drugiej połowie roku. Będzie on zbliżony do narodowych planów przygotowanych przez inne państwa członkowskie Unii Europejskiej. Wiceminister podkreślił, że osią planu będą potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi. Zapowiedział inne podejście do refundacji leków sierocych. Poinformował o wprowadzeniu podejścia egalitarnego, które zamiast klasycznej analizy ekonomicznej wymaga do oceny zasadności refundacji przedstawienia właśnie analizy uzasadnienia ceny. Takie podejście ma na celu uniknięcie konkurencji leków sierocych z lekami stosowanymi w chorobach powszechnie występujących. Konkurencja taka często bywa niesprawiedliwa, gdyż producent leku przeznaczonego do terapii chorób „powszechnych” inwestując w badania i rozwój korzysta z efektu skali. W związku z tym ma on szansę na szybszą realizację zysku i zwrot poniesionych nakładów, podczas gdy producent leku sierocego nie ma takiej możliwości. Dlatego też skłonność do akceptowania wyższego poziomu cen leków sierocych powinna być większa niż w przypadku leków przeznaczonych do terapii chorób „powszechnych”<sup>1</sup>.

W opracowaniu skupiono się na ogromnej wadze problemu zdrowotnego, dostępnych opcjach terapeutycznych oraz możliwych korzyściach zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii. Ponadto zaprezentowano koszt stosowania wnioskowanej technologii oraz oszacowano przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z terapią chorego w warunkach polskich. Równie istotną częścią opracowania jest

---

<sup>1</sup> Konferencja poświęcona chorobom rzadkim, <http://www.mp.pl/kurier/138189>, <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Landa-do-konca-roku-powstanie-Narodowy-Plan-Chorob-Rzadkich,159515,6.html>

---

---

przybliżenie aktywności biznesowej Podmiotu odpowiedzialnego (Amgen) w Polsce oraz wskazanie na wysoką innowacyjność jego produktów poprzez określenie wydatków na badania i rozwój w zakresie prowadzenia badań klinicznych.

Ocena korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej terapii opiera się na przedstawieniu najważniejszych wyników badań klinicznych dla blinatumomabu i leczenia standardowego.

Wydatki płatnika w przypadku podjęcia decyzji refundacyjnej oszacowano przy uwzględnieniu estymowanej wielkości populacji docelowej oraz kosztów całkowitych terapii, na które składają się koszt leku, koszt hospitalizacji (w tym podania leku), koszt związany z diagnostyką, monitorowaniem i oceną skuteczności terapii, koszty dodatkowe związane z leczeniem (morfologia z parametrami biologicznymi i mielogram), koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych oraz koszty opieki paliatywnej.

## WYNIKI ANALIZY

Leczenie blinatumomabem może przyczynić się do uzyskania remisji u dwukrotnie większej liczby chorych, niż w przypadku stosowania dotychczasowych schematów chemioterapii. Należy podkreślić, że odsetek chorych, którzy uzyskali CR/CRh uznaje się za istotny klinicznie (nawet w podgrupie z największym obciążeniem nowotworem, w której 22% chorych uzyskało CR/CRh). Dwukrotnemu wydłużeniu może również ulec czas przeżycia całkowitego. Dzięki leczeniu blinatumomabem częściej przeprowadza się także allo-HSCT (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego), dzięki któremu możliwe jest całkowite wyleczenie chorego. Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT po uzyskaniu remisji w czasie leczenia blinatumomabem określono jako istotny klinicznie. Stosunek korzyści do ryzyka należy uznać za pozytywny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie blinatumomabu w praktyce klinicznej. Należy go uznać za najskuteczniejszą, przełomową metodę leczenia, dostępną obecnie w terapii dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na

---

leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

[REDACTED]

## **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

Refundacja leczenia blinatumomabem zapewni chorym na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* dostęp do odpowiedniego, skutecznego leczenia. Wymierną korzyścią terapii jest wydłużenie oczekiwanej długości życia chorych przy jednoczesnej poprawie jakości życia chorych i ich opiekunów.

Stwierdzono brak jednoznacznej metody terapeutycznej stosowanej w Europie w leczeniu dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród polskich ekspertów klinicznych potwierdzają istnienie wielu różnych schematów terapii, co świadczy o braku jednej, wyraźnie skuteczniejszej metody terapeutycznej i pokazuje, że klinicyści wypróbują wiele różnych metod.

Blinicyto® jest lekiem sierocym. Wysokie koszty związane z badaniami nad lekiem i jego rozwojem (przypadające na niewielką grupę chorych) przekładają się na wyższą cenę w porównaniu z lekami stosowanymi w chorobach „powszechnych”. Aby skuteczne leczenie chorób ultra-rzadkich, przy zastosowaniu nowoczesnych technologii lekowych mogło być możliwe, konieczna jest akceptacja wyższych wartości ICUR dla leków sierocych lub odstąpienie od przeprowadzania klasycznej analizy ekonomicznej, co jest wymuszone realiami ekonomicznymi.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Warto zaznaczyć, że Zamawiający reprezentuje podmiot aktywny biznesowo na rynku Polskim. Chorzy w Polsce korzystają z leczenia w ramach badań klinicznych. Dzięki wysokim nakładom na badania i rozwój firma Amgen prowadzi aktualnie badania nad 7 nowymi cząsteczkami (produkty w fazie badań klinicznych)<sup>2</sup>, co w nieodległej przyszłości może zaowocować przełomem w leczeniu kolejnych ultra-rzadkich chorób, w przypadku których istnieje duża niezaspokojona potrzeba skutecznej terapii. Ponadto, w ramach działalności charytatywnej Fundacji Amgen, firma wspiera edukację w obszarze nauk ścisłych i przyrodniczych.

W piśmie skierowanym do Amgen Sp. z o.o. z dnia 25.03.2016 r. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) określiła, że rokowanie w grupie dorosłych chorych na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną z postacią B-komórkową bez chromosomu *Philadelphia* jest złe, a prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wynosi ok. 10% pomimo stosowania ratunkowej chemioterapii z intencją alogenicznej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Wyrażono również potrzebę poszukiwania innowacyjnych metod leczniczych, a blinatumomab zakwalifikowano do najbardziej obiecujących nowych leków. Ma on udokumentowaną skuteczność w odniesieniu do analizowanej grupy chorych, czyli ok. 40 osób rocznie. Stosowanie w monoterapii pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u około połowy chorych oraz uzyskanie długiego przeżycia wolnego od progresji, co w tej grupie chorych oznacza wyleczenie. Ostatecznie stwierdzono, że przy uwzględnieniu braku lub ograniczonej skuteczności innych form leczenia, finansowanie terapii blinatumomabem ze środków publicznych jest w pełni uzasadnione.

**Biorąc pod uwagę ultra rzadkie wskazanie do stosowania leku Blinicyto<sup>®</sup>, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak**

---

<sup>2</sup> <http://www.amgenoncology-international.com/#/our-products/our-pipeline/>

---

**alternatywnego leczenia finansowanie leku Blincyto<sup>®</sup> z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.**

---

---

## 1. Analiza uzasadnienia ceny

W niniejszej analizie wskazano argumenty przemawiające za refundacją leku Blincyto® (blinatumomab, BLI), przy założeniu podejścia egalitarystycznego (zakładające solidarność społeczeństwa) w podejmowaniu decyzji refundacyjnej [9, 16]. Podejście egalitarystyczne zakłada, że wszyscy chorzy powinni mieć dostęp i prawo do odpowiedniego leczenia odzwierciedlając w ten sposób preferencje społeczne i potrzebę ratowania życia.

### 1.1. Status leku sierocego

Dnia 1 października 2015 roku ogłoszono, że Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przy Europejskiej Agencji Leków wydał pozytywną opinię w sprawie dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego: Blincyto® (blinatumomab) do leczenia pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych limfocytów B bez obecności chromosomu *Philadelphia*. Jeszcze wcześniej, 24 lipca 2009 roku, EMA nadała lekowi Blincyto® status leku sierocego (EU/3/09/650) podkreślając jego ważną rolę w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, która występuje nie częściej niż u 1 na 10 000 mieszkańców w Unii Europejskiej.

**Przyjmując podejście egalitarystyczne (zakładające solidarność społeczną) oraz uwzględniając status leku sierocego rozważanej technologii medycznej należy podkreślić, że formalny próg opłacalności i klasyczna analiza ekonomiczna nie jest właściwym miernikiem wspomagającym proces podejmowania decyzji refundacyjnej.**

### 1.2. Waga problemu zdrowotnego i naturalny przebieg choroby

Białaczka to złośliwa, postępująca choroba spowodowana niekontrolowanym namnażaniem niedojrzałych lub nieprawidłowych komórek krwi przez szpik kostny oraz inne narządy krwiotwórcze [16], przy czym ostra białaczka limfoblastyczna jest chorobą o bardzo agresywnym przebiegu. Charakterystyczne objawy kliniczne rozwijają się w przeciągu kilku tygodni, dlatego bardzo ważna jest szybkie rozpoznanie w celu jak najszybszego wdrożenia odpowiedniego leczenia [20].

---

Ostra białaczka limfoblastyczna jest to nowotwór, który wywodzi się z prekursorów limfocytów linii B lub T, przy czym wśród osób dorosłych za większość przypadków wystąpienia choroby odpowiedzialne są limfocyty B. ALL z komórek B klasyfikuje się ze względu na stopień dojrzałości limfocytów i w związku z tym wyróżnia się ALL pochodzącą od niedojrzałych komórek prekursorowych B oraz od dojrzałych limfocytów B. U osób dorosłych najczęściej występują ALL wywodzące się z komórek B-prekursorowych. ALL B-prekursorowe są klasyfikowane w oparciu o najczęstszą aberrację genetyczną – chromosom *Philadelphia*, który jest obecny w 20-25% przypadków. Leczenie chorych na ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* jest trudne, ponieważ u około 50-55% chorych jest ona oporna na terapię lub u chorych występuje nawrót choroby [14].

Dorośli chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* (Ph(-)), zwaną dalej R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych mają niskie wskaźniki przeżywalności. Spośród chorych z pierwotną opornością na leczenie, krótkim czasem trwania pierwszej remisji (<12 miesięcy) lub nawrotem po allogeniczej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) oraz chorych, u których nie powiodła się żadna z wielu linii terapii, remisja całkowita występuje u 20-30%, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) wynosi od 3 do 6 miesięcy [13].

Ostra białaczka limfoblastyczna (C91.0 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) jest chorobą bardzo rzadko występującą u osób dorosłych [20]. Współczynnik zachorowalności na ALL wynosi 0,4 na 100 000 osób [24], natomiast współczynnik zachorowalności na oporną na leczenie bądź nawracającą ALL wywodzącą się z prekursorów komórek B i bez obecności chromosomu *Philadelphia* wynosi 0,11 na 100 000 osób. W związku z powyższym szacuje się, że w Polsce rocznie dochodzi do rozpoznania 126 dorosłych chorych na ALL, z czego 35 osób to chorzy na oporną na leczenie bądź nawracającą ALL z komórek prekursorowych linii B i bez chromosomu *Philadelphia* [3].

Dorośli chorzy na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych mają niskie wskaźniki odpowiedzi na dotychczas stosowane terapie ratunkowe (20-30%). Wśród dorosłych chorych, którzy uzyskali odpowiedź na chemioterapię ratunkową, poprawa nie jest zazwyczaj długotrwała i u około 80% osób następuje nawrót choroby, poprzedzony chemioterapią lub

przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych lub po zastosowaniu łącznym tych terapii.

W analizowanej populacji rokowania są niekorzystne. U ponad 90% chorych następuje zgon w ciągu 5 lat od wystąpienia nawrotu choroby. Leczenie blinatumomabem przyczyniło się do znacznej poprawy wyników w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego oraz remisji w porównaniu z wynikami leczenia intensywną chemioterapią w grupie historycznej (*Badanie 20120310*) [14].

Mediana czasu przeżycia całkowitego była niemal dwukrotnie większa u chorych leczonych blinatumomabem [REDACTED] (odpowiednio 6,1 miesiąca i [REDACTED]). Również mediana czasu wolnego od nawrotu choroby była dłuższa u chorych leczonych blinatumomabem w [REDACTED] (odpowiednio 5,9 i [REDACTED]). Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego i 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosiło w grupie leczonej blinatumomabem odpowiednio 50% i 28%. [REDACTED]

Dane dla przeżycia całkowitego z *Badania MT103-211* nie są jeszcze pełne (planowany czas zakończenia badania to czerwiec 2017), jednak oszacowano 5-letni czas przeżycia całkowitego. Na podstawie szacunków można wnioskować, że 12% chorych leczonych blinatumomabem będzie żyło po 5 latach i spełni kryterium kwalifikacji jako wyleczonych. Z kolei okres obserwacji w *Badaniu 20120310* był wystarczający, aby obserwować naturalną progresję choroby i odnotować ponad 90% zgonów. Jedynie 5,4% chorych żyło w 60. miesiącu i zostało uznanych za wyleczonych (patrz Rysunek 1).

Chorzy, którzy uzyskali remisję w skutek leczenia blinatumomabem w *Badaniu MT103-211* stanowią większy odsetek niż chorzy, którzy [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio CR/CRh wynosiła 43% (95%CI: 36; 50) i CRsg wynosiła [REDACTED] (95% CI: 20; 27) [14].



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Stwierdzono brak jednoznacznej metody terapeutycznej stosowanej w Europie w leczeniu dorosłych chorych na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych [14]. Istnienie wielu różnych schematów terapii świadczy o braku jednej, wyraźnie skuteczniejszej metody terapeutycznej i pokazuje, że klinicyści wypróbują wiele różnych metod. Wyniki badań przedstawionych w publikacji *Saltman 2015* pokazują, że istnieje konieczność znalezienia skutecznego i bezpiecznego leku na R/R ALL Ph(-) z komórek B-prekursorowych [14].

### **1.3. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa**

W ramach *Analizy klinicznej* oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia blinatumomabem dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*. W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki opisane szerzej w dokumencie *Analizy klinicznej* [14].

#### **Ocena skuteczności blinatumomabu**

### Wnioski z badania randomizowanego

W porównaniu bezpośrednim z leczeniem standardowym (4 schematy chemioterapii wybierane przez badacza), blinatumomab przyczynił się do niemal dwukrotnego wydłużenia mediany czasu przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) w populacji docelowej (7,8 mies. vs 4,0 mies.), a różnica między grupami była istotna statystycznie. Co więcej, istotną statystycznie różnicę na korzyść blinatumomabu odnotowano także w przypadku CR<sup>3</sup> oraz CR/CRh<sup>4</sup>/CRi<sup>5</sup>, które w grupie badanej wystąpiły odpowiednio u 39% i 46%, natomiast w grupie kontrolnej u 19% i 28% chorych. Niskie wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji.

### Wnioski z badania jednoramiennego

Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) wynosiła 6,1 mies. dla wszystkich chorych (mediana okresu obserwacji ok. 10 mies.), [REDACTED] Najdłuższą medianę OS (11,5 mies.) odnotowano u chorych, u których wystąpiła zarówno CR/CRh, jak i odpowiedź MRD<sup>6</sup>.

Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego i 12-miesięcznego OS u wszystkich chorych z *Badania MT103-211* wyniosło odpowiednio 50% i 28%. Szacuje się, że odpowiednio 47% i 31% chorych, którzy uzyskali CR/CRh, ale nie przeprowadzono u nich allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), będzie żyło po 12. i 24. mies. od uzyskania remisji. Odsetek chorych, u których OS wynosił co najmniej 24 mies. wynosił 19%.

Do chwili ostatniej wizyty zgon odnotowano łącznie u 61% chorych [REDACTED] Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 9 mies. wśród chorych, którzy uzyskali CR/CRh, zgon nastąpił u 8,5%. W czasie leczenia BLI u żadnego chorego, u którego odnotowano remisję, nie nastąpił zgon.

<sup>3</sup> ang. *complete remission* – remisja całkowita

<sup>4</sup> ang. *complete remission with partial haematological recovery of peripheral blood counts* – remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy

<sup>5</sup> ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery* – remisja całkowita z niepełną odpowiedzią hematologiczną

<sup>6</sup> ang. *minimal residual disease* – minimalna choroba resztkowa

W *Badaniu MT103-211* w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia BLI 43% chorych uzyskało CR/CRh<sup>7</sup>, spośród których 78% stanowiła CR. Spośród wszystkich chorych odpowiednio 33% oraz 10% uzyskało CR i CRh. **Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie BLI był istotny klinicznie.** Podczas mediany okresu obserwacji wynoszącej niespełna 9 mies. odnotowano utrzymującą się CR/CRh u 45% chorych, [REDACTED] ukończyło badanie z CR/CRh. Hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego bez komórek blastycznych odnotowano u 9% chorych, a remisję częściową u 3% (zarówno po 2 cyklach leczenia, jak i przez cały okres badania). Brak odpowiedzi oraz progresję po 2. cyklu leczenia obserwowano odpowiednio u 22% i 14% chorych, natomiast w czasie całego badania odsetki te wynosiły 21% i 15%.

Częstość CR/CRh była zbliżona niezależnie od płci oraz rejonu geograficznego (od 41% do 46%) oraz wieku (od 36% do 46%). Częstość CR/CRh różniła się nieznacznie w zależności od rodzaju wcześniejszego leczenia i liczby uprzednio stosowanych terapii ratunkowych (od 32% do 50%). Największe różnice odnotowano w zależności od obciążenia nowotworem, tj. u chorych z niskim obciążeniem nowotworem CR/CRh wystąpiła u 73%, natomiast u chorych z największym obciążeniem nowotworem u 22%. **Odpowiedź na poziomie 22% w analizowanej populacji, uznawana jest za istotną klinicznie.** Odsetek CR/CRh był niższy u chorych z pozaszpikową postacią choroby niż u chorych bez cech choroby pozaszpikowej (odpowiednio 25% i 44%). Wśród chorych opornych na ostatnio stosowane leczenie, CR/CRh wystąpiła u 40%. Wysoki odsetek CR/CRh raportowano również u chorych z późnym nawrotem po uprzednim leczeniu, tj. u 67%.

W populacji PAS mediana czasu do uzyskania CR/CRh wynosiła 2,3 miesiąca, natomiast mediana czasu do uzyskania CR wynosił 2,5 miesiąca.

Odpowiedź MRD odnotowano w 2. cyklu leczenia u 82% chorych (całkowitą odpowiedź MRD u 70%), u których wystąpiła również CR/CRh. Spośród chorych, u których wystąpiła CR w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia, odpowiedź MRD odnotowano u 86% chorych (całkowitą odpowiedź MRD u 74%), natomiast spośród chorych, u których wystąpiła CRh, odpowiedź MRD obserwowano u 67% (całkowitą odpowiedź MRD u 53%). U 50% chorych,

---

<sup>7</sup> ang. *complete remission* – remisja całkowita/ang. *complete remission with partial haematological recovery of peripheral blood counts* – remisja całkowita z częściową regeneracją hematopoezy

u których odnotowano hipoplazję lub aplazję szpiku kostnego bez komórek blastycznych wystąpiła także odpowiedź MRD (całkowita odpowiedź MRD u 20%).

U chorych, u których odnotowano CR/CRh w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia, nawrót nastąpił w 6% przypadków. Z kolei w czasie mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 9 mies. nawrót u tych chorych wystąpił w 45% przypadków. W podgrupie chorych, u której uzyskano CR/CRh, lecz nie przeprowadzono HSCT w czasie remisji, nawrót odnotowano w 79% przypadków.

Ogółem mediana czasu wolnego od nawrotu choroby (RFS, ang. *relapse-free survival*)

Najdłuższą medianę RFS uzyskano u chorych, którzy w czasie pierwszych dwóch cykli uzyskali zarówno CR, jak i odpowiedź MRD (7,7 mies.), natomiast najkrótszą (1,2 mies.) u chorych, u których w czasie pierwszych dwóch cykli odnotowano CRh, ale nie odnotowano odpowiedzi MRD.

Szacuje się, że odpowiednio u 20% i 15% chorych, którzy uzyskali CR/CRh, ale nie przeprowadzono u nich HSCT, po 12 i 24 mies. od uzyskania remisji nie nastąpi nawrót. Odsetek chorych, u których RFS trwał co najmniej 24 mies. wynosił 5%.

Mediana czasu do nawrotu hematologicznego w grupie chorych, którzy uzyskali CR/CRh wynosiła 6,7 mies., przy czym u chorych, którzy w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia uzyskali CR wynosił 7,7 mies., a u chorych, u których odnotowano CRh wynosił 5 mies.

Allo-HSCT wykonano u 39,5% chorych po uzyskaniu CR/CRh. **Odsetek ten uznaje się za istotny klinicznie.** U chorych, u których odnotowano CR, allo-HSCT przeprowadzano częściej niż u chorych, u których odnotowano CRh (odpowiednio 44% i 22%). Wśród chorych, u których przed włączeniem do badania przeprowadzono uprzednio allo-HSCT, kolejne przeszczepienie (po leczeniu BLI) miało miejsce u 17%, natomiast u chorych, u których nigdy wcześniej nie wykonywano przeszczepienia, allo-HSCT (po leczeniu BLI) przeprowadzono u 52%. Współczynnik przeżycia całkowitego w czasie 100 dni po wykonaniu allo-HSCT wynosił 88,7%.

## Ocena bezpieczeństwa blinatumomabu

## Wnioski z badania randomizowanego

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej blinatumomabem (62%) niż w grupie leczonej terapią standardową (45%). Należy jednak zauważyć, że w przeliczeniu na 100 pacjentomiesięcy, zdarzenia te występowały rzadziej w grupie badanej. Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic w przypadku ciężkich zakażeń, ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego, ciężkich zaburzeń układu nerwowego oraz zespołu uwalniania cytokin. Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u niemal wszystkich chorych (99%) w obu grupach. Ze zbliżoną częstością w obu grupach występowały także zdarzenia niepożądane w 3. i 5. stopniu nasilenia oraz zakażenia w 5. stopniu nasilenia. Natomiast w grupie przyjmującej blinatumomab zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonej terapią standardową.

### **Wnioski z badania jednoramiennego**

W czasie głównej części badania odnotowano 3 zgony (niecałe 2%) spowodowane działaniami niepożądanymi. Zgon spowodowany zdarzeniami niepożądanymi odnotowano u 13,2% chorych. Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 37% chorych, natomiast działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 88% chorych, z czego najczęstszymi zdarzeniami (niezależnie od stopnia nasilenia) były reakcje związane z wlewem blinatumomabu (67%), gorączka (60%), zakażenie nieznanym patogenem (43%), ból głowy (34%), gorączka neutropeniczna (28%), obrzęk obwodowy (26%), hipokaliemia (24%), nudności (24%), zakażenie bakteryjne (21%), zaparcia (21%) oraz niedokrwistość (20%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 64% chorych, natomiast zdarzenia niepożądane wystąpiły u niemal wszystkich chorych (99,5%). Do najczęstszych kategorii zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (85%), zaburzenia żołądka i jelit (66%), zaburzenia układu nerwowego (64%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (63%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (61%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (55%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (53%). Zespół uwalniania cytokin w 3. stopniu nasilenia (zdarzenie szczególnego zainteresowania) wystąpił u 2% chorych.

### **Wnioski**

Według FDA blinatumomab jest leczeniem przełomowym w leczeniu chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

Zarówno w bezpośrednim porównaniu blinatumomabu z komparatorem, jak i na podstawie badań jednoramiennych, wykazano wysoką skuteczność leku – wyniki analizowane na podstawie abstraktu konferencyjnego do badania randomizowanego potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach jednoramiennych.

Leczenie blinatumomabem może przyczynić się do dwukrotnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z leczeniem standardowym. Dwukrotnie może także zwiększyć się liczba chorych leczonych blinatumomabem, u których uzyskano remisję. Należy podkreślić, że odsetek chorych, którzy uzyskali CR/CRh **uznaje się za istotny klinicznie (nawet w podgrupie z największym obciążeniem nowotworem, w której 22% chorych uzyskało CR/CRh)**. Dzięki leczeniu blinatumomabem **częściej przeprowadza się także allo-HSCT, dzięki któremu możliwe jest całkowite wyleczenie chorego**. Odsetek chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT po uzyskaniu remisji w czasie leczenia blinatumomabem określono jako **istotny klinicznie. Stosunek korzyści do ryzyka należy uznać za pozytywny**.

Ponadto należy podkreślić, że blinatumomab jest lekiem stosowanym w monoterapii, w odróżnieniu od standardowego leczenia, opierającego się na wielolekowych schematach chemioterapii.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie blinatumomabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za **najskuteczniejszą, przełomową metodę** dostępną obecnie w terapii dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*

## **1.4. Ocena innowacyjności terapeutycznej, farmakologicznej i technologicznej**

Blincyto® to pierwsze i jedyne bispecyficzne przeciwciało, skierowane przeciwko cząsteczce CD19 (CD, ang. *cluster of differentiation* - gronko różnicowania) i aktywujące limfocyty T CD3 (BiTE, ang. *Bispecific T cell Engager* - podwójnie specyficzne przeciwciała monoklonalne) oraz pierwsza immunoterapia, zarejestrowana do stosowania u pacjentów z nawrotową lub oporną ostrą białaczką limfoblastyczną z prekursorowych limfocytów B bez obecności

chromosomu *Philadelphia* w rzadkim i szybko postępującym nowotworem układu krwiotwórczego<sup>8</sup>.

Bispecyficzne przeciwciała to nowy rodzaj immunoterapii, opracowany w celu zwalczania nowotworu poprzez wspomaganie układu odporności w rozpoznawaniu i niszczeniu komórek nowotworowych. Zmodyfikowane przeciwciała łączą się z dwoma cząsteczkami na komórkach docelowych, tj. z cząsteczką CD19 na powierzchni komórek białaczkowych (limfocytów B) oraz cząsteczką CD3 na limfocytach T. W ten sposób przyczyniają się do niszczenia komórek nowotworowych przez limfocyty T, „nakierowując” je na komórki docelowe. Przeciwciała BiTE są obecnie badane w zastosowaniu leczenia innych chorób nowotworowych<sup>10</sup>.

Lek Blinicyto® uzyskał miano przełomowej terapii i pozytywną opinię FDA<sup>9</sup> (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków). Przyznanie statusu oparto o wyniki badań II fazy z udziałem 189 chorych z ALL leczonych blinatumomabem. Wyniki tych badań zostały niedawno zaprezentowane na 50. dorocznym spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology*) oraz na 19. kongresie Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA, ang. *European Hematology Association*). Haute Autorité de Santé (HAS), francuska agencja oceny technologii medycznych, w 2016 roku wydała pozytywną rekomendację dla blinatumomabu w leczeniu dorosłych chorych na nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu *Philadelphia*. HAS wskazała także miejsce w schemacie terapeutycznym dla blinatumomabu, tj. kolejna linia leczenia dla chorych na nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu *Philadelphia*, uprzednio leczonych co najmniej 2 liniami. Natomiast Pan-Canadian Oncology Drug Review, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych, w tym samym roku wydała rekomendację pozytywną warunkową dla blinatumomabu w leczeniu chorych w analizowanej populacji docelowej, którzy stosowali co najmniej 2 linie leczenia układowego.

Zgodnie ze stanowiskiem przewodniczącego PALG, prof. dr. hab. n. med. Sebastiana Giebla, u około 40% chorych na ALL stwierdza się pierwotną oporność białaczki lub jej

<sup>8</sup> <http://www.amgen.pl/biuroprasowe/Firma2.html>

<sup>9</sup> <http://www.amgen.pl/biuroprasowe/blinatumomab.html>







[Redacted text block]

**Tabela 1.**  
**Szacowana wielkość populacji generalnej w Polsce (dorośli), w latach 2016-2018**

Populacja	Liczba osób		
	2016 r.	2017 r.	2018 r.
Dorośli w Polsce	31 535 451	31 515 230	31 490 346

**Tabela 2.**  
**Szacowana wielkość populacji, w której może być stosowane Blinicyto®, w latach 2016-2018**

[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]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Założenie to jest zasadne, bowiem zgodnie z opinią Stowarzyszenia ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w Polsce blinatumomab należy do najbardziej obiecujących nowych leków i jego finansowanie w populacji docelowej jest w pełni uzasadnione [26]. Biorąc pod uwagę również to, iż alternatywną terapią jest jedynie chemioterapia, udział blinatumomabu powinien być wysoki. Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
**Oszacowanie populacji uwzględniające prognozowane udziały rynku**

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

## 1.6. Jakość życia

Jedynymi odnalezionymi w literaturze (w ramach przeglądu systematycznego) wartościami użyteczności dla dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* były dane

zamieszczone w publikacji *Aristides 2015* [2], będącej pierwszą publikacją, w której zajmowano się problemem jakości życia wśród chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną. W badaniu przeprowadzono ocenę jakości życia metodą *preference elicitation*, która jest zgodna z zaleceniami NICE w sytuacjach, gdy uzyskanie danych standardowymi metodami jest niemożliwe z uwagi na np. rzadkość występowania choroby lub stan zdrowia chorego uniemożliwiający wypełnienie kwestionariusza. Preferowaną metodą uzyskania wartości jakości życia w tym przypadku jest metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*), ponieważ jakość życia w poszczególnych stanach zdrowia oceniana jest z perspektywy przedstawiciela populacji generalnej.

Celem badania było zdefiniowanie i walidacja stanów zdrowia, w których znajdować mogą się chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną bez ekspresji chromosomu *Philadelphia* w warunkach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii oraz ocena jakości życia chorych z perspektywy populacji generalnej z użyciem metody *time trade-off*. Autorzy publikacji przeprowadzili analizę opisową zebranych wyników. Nie zastosowano powerowania badania, które umożliwiłoby statystyczne porównanie wyników w podgrupach.

Autorzy badania wydzielili 5 stanów zdrowia, które odzwierciedlają ciężar życia chorego z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną. Początkowo stany te oraz ich opisy określone zostały na podstawie definicji pochodzących z jednoramiennego badania klinicznego przeprowadzonego wśród 189 chorych. Każdy z wyróżnionych stanów zdrowia zawiera informacje o każdej z następujących domen życia chorego: samopoczucie fizyczne, psychiczne, społeczne oraz funkcjonalne. W badaniu wydzielono następujące stany zdrowia:

- ⊕ remisja całkowita;
- ⊕ remisja całkowita z częściowym odzyskaniem funkcji hematologicznych (minimalne ryzyko krwawienia lub infekcji, liczba płytek krwi powyżej 50 000/ $\mu$ l, neutrofile powyżej 500/ $\mu$ l);
- ⊕ aplastyczność szpiku kostnego;
- ⊕ częściowa remisja;
- ⊕ choroba postępująca.

Tak zdefiniowane stany zdrowia poddane zostały ocenie przez hematologów klinicznych oraz pielęgniarki pracujące z chorymi na ostrą białaczkę limfoblastyczną w ciągu ostatnich 36 miesięcy oraz przez chorych otrzymujących leczenie.

Oceny stanów zdrowia dokonano w pierwszej kolejności w badaniu pilotażowym, w którym uczestniczyło 28 osób z populacji generalnej, które spełniły kryteria włączenia (m.in. wiek powyżej 18 lat, zdolność do komunikowania się w języku angielskim zarówno w mowie i piśmie, zdolność do zrozumienia celu przeprowadzonego badania). Kryteriami wykluczającymi były trudności ze słuchem, zaburzenia umysłowe (oceniane w trakcie wywiadu), zaburzenia wzroku. Przeprowadzono screening ze względu na wiek, płeć, pochodzenie oraz status socjo-ekonomiczny w celu jak najwierniejszego odzwierciedlenia populacji generalnej Wielkiej Brytanii.

W głównej części badania osoby zakwalifikowane wypełniały kwestionariusz TTO w grupach składających się z 15-17 osób (do badania głównego zakwalifikowano 123 osoby). Zdefiniowane stany zdrowia pozbawione zostały nazw i oznaczono je kolejnymi literami alfabetu w celu uniknięcia wpływu na ich ocenę przez uczestników. Następnym etapem było wypełnienie standardowego kwestionariusza EQ-5D przez osoby zakwalifikowane. Jakość życia mierzona w ten sposób wyniosła w badaniu 0,91 i była nieznacznie wyższa od jakości życia obserwowanej wśród brytyjskiej populacji generalnej (0,86), nie przeprowadzono jednakże formalnego testu statystycznego potwierdzającego różnicę.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonego badania. Wynik uzyskano po przeprowadzeniu badania metodą TTO. Autorzy badania zastosowali metodę zgodną z zaleceniami NICE określających alternatywne metody uzyskania wartości jakości życia, gdy dane EQ-5D są niedostępne lub ograniczone.

**Tabela 5.**  
**Wartości TTO z badania *Aristides 2015***

Stan	Średnia wartość TTO	Błąd standardowy średniej TTO
CR	0,86	0,01
CRh	0,75	0,02
ABM	0,59	0,02
PR	0,50	0,03
PD	0,30	0,04

\*CR - całkowita remisja (ang. *complete remission*); CRh - całkowita remisja z częściową poprawą hematologiczną (ang. *complete remission with partial hematological recovery*); PD - choroba

progresywna (ang. *progressive disease*), PR - częściowa remisja (ang. *partial remission*); ABM - aplastyczne zmiany w szpiku kostnym (ang. *aplastic bone marrow*)

W ramach *Analizy ekonomicznej* [14] oszacowano wartości użyteczności dla poszczególnych stanów użytych w modelu uwzględniając wyniki z badania *Aristides 2015* oraz określając proporcje populacji na podstawie badania historycznego i *MT103-211*. Dokładne wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Proporcja populacji w poszczególnych stanach**

Stan	Procent z populacji (95% CI)	Relatywna proporcja populacji
<b>Blinicyto®</b>		
CR/CRh	42,9% (35,7%-50,2%)	
W tym: CR	33,3% (26,7%-40,5%)	CR/(CR+CRh): 33.3/42.9 = 0.778
W tym: CRh	9,5% (5,7%-14,6%)	CRh/(CR+CRh): 9.5/42.9 = 0.222
ABM	9,0% (5,3%-14,0%)	ABM/(ABM+PR+PD): 9/57.1 = 0.16
PR	2,6% (0,9%-6,1%)	PR/(ABM+PR+PD): 2.6/57.1 = 0.04
PD	45,5%	PD/(ABM+PR+PD): 45.5/57.1 = 0.80
<b>Standardowa chemioterapia</b>		
CRsg	24,0% (20%-27%)	

CRsg - remisja całkowita, w zależności od grupy badawczej (ang. *complete remission by study group*)

Na podstawie informacji z powyższych dwóch tabel (Tabela 5, Tabela 6) wyliczono średnią ważoną wartości użyteczności dla stanów w modelu.

**Tabela 7.**  
**Wartości użyteczności dla stanów w modelu**

Stan	Wartość TTO	Relatywna proporcja populacji	Średnia ważona wartości użyteczności
<b>Stan remisji</b>			
CR	0,86	77,8%	0,84
CRh	0,75	22,2%	
<b>Stan progresji</b>			
ABM	0,59	16,0%	0,35
PR	0,50	4,0%	
PD	0,30	80,0%	

Przyjęto w modelu, że wartości użyteczności będą takie same w ramieniu interwencji i komparatora oraz w przypadku chorych dożywających do 60 miesiąca od rozpoczęcia terapii wartość użyteczności będzie jak w przypadku CR, tj. 0,86 aż do śmierci chorego.

W celu oszacowania QALY poza wartościami użyteczności potrzebne jest określenie czasu spędzonego w każdym ze stanów zdrowia. Rozróżniono trzy wykluczające się grupy do których należą chorzy:

- ⊕ **Grupa 1:** Chorzy osiągający remisję bez żadnego nawrotu w okresie pierwszych 60 miesięcy terapii, czyli pozostający cały czas w stanie CR/CRh/CRsg;
- ⊕ **Grupa 2:** Chorzy osiągający remisję oraz nawrót przed 60 miesiącem terapii, czyli będący w stanie CR/CRh/CRsg do momentu nawrotu, a następnie pozostający w stanie PD;
- ⊕ **Grupa 3:** Chorzy, którzy nigdy nie osiągnęli remisji, pozostający cały czas w stanie PD.

Dla chorych przyjmujących blinatumomab czas spędzony w stanie PD został oszacowany jako średnia ważona czasu spędzonego w stanie PD dla każdej z trzech grup chorych wskazanych powyżej. Stąd czas spędzony w stanie CR/CRh obliczono poprzez odjęcie czasu spędzonego w stanie PD od całkowitego czasu przeżycia 60 miesięcy terapii. Obliczenia zaprezentowano w tabeli poniżej.

W badaniu historycznym istnieją ograniczenia niepozwalające na analogiczne podejście w przypadku komparatora (ograniczenia nie pozwalają na podział danych czasu przeżycia całkowitego między czas w stanie PD oraz w stanie CRsg). Dlatego też, oszacowano czas w stanie PD wykorzystując dane dla blinatumomabu dla grup 2 i 3. Obliczenia zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Wartości użyteczności dla stanów w modelu**

Parametr	Odsetek chorych	Czas w stanie PD (miesiące)	Średni czas w PD (miesiące)	Średnia czas przeżycia do 60 miesiąca terapii (miesiące)	Średni czas w stanie remisji (miesiące)
<b>BLI</b>					
Grupa 3	0,570	4,6	4,51	14,74	10,23
Grupa 2	0,305	6,23			
Grupa 1	0,125	0			
<b>Leczenie standardowe</b>					
Grupa 3	0,760	4,6	4,65	8,26	3,61
Grupa 2	0,186	6,23			
Grupa 1	0,054	0			

**Wyniki powyższych badań klinicznych jednoznacznie dowodzą, że terapia blinatumomabem wydłuża czas życia chorego w lepszej jakości życia w porównaniu do terapii standardowej.**

## 1.7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W analizie rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania leku, koszt kwalifikacji chorego do *Programu Lekowego*, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty hospitalizacji koszty związane z dodatkowymi badaniami, koszty związane z przeszczepieniem.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (w tym *Programu lekowego*), w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:



- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty hospitalizacji (w ramach hospitalizacji koszty przepisania i podania leku);
- ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- ⊕ koszty dodatkowe związane z leczeniem (parametry biochemiczne, morfologia, mielogram),
- ⊕ koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych,
- ⊕ koszty opieki paliatywnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Uwzględnione koszty różniące pokrywane będą przede wszystkim przez płatnika publicznego. Różnice w wynikach pomiędzy perspektywą wspólną a perspektywą płatnika publicznego są nieznaczące. Wobec powyższego zrezygnowano z przedstawiania wyników w obu perspektywach. Wyniki w niniejszej analizie przedstawiono zatem jedynie w perspektywie płatnika publicznego.

Koszty związane z leczeniem działań niepożądanych zostały wliczone w koszty hospitalizacji, stąd nie są uwzględniane jako osobna kategoria kosztowa.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania *Topp 2015* [28] oraz badania ankietowego przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych [14].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 19]. Cenę jednostkową blinatumomabu uzyskano od Zamawiającego [6].

---

## 1.7.1. Koszt leków

### 1.7.1.1. Dawkowanie leków

#### BLINATUMOMAB

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Blincyto<sup>®</sup>* [5] określono, że w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* blinatumomab podawany jest w przedstawionym poniżej schemacie.

Pacjenci mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 4 tygodni podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 2-tygodniowym okresem bez leczenia. Pacjentom, u których po 2 cyklach leczenia uzyskano całkowitą remisję (ang. *complete remission/complete remission with partial haematological recovery*, CR/CRh), można podać maksymalnie 3 dodatkowe cykle terapii konsolidacyjnej produktem Blincyto<sup>®</sup> w zależności od wyników indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. W pierwszym cyklu początkowa zalecana dawka w dniach 1-7 to 9 mikrogramów na dobę w ciągłej infuzji, następnie w dniach 8-28 to 28 mikrogramów/dobę, w drugim i ewentualnych kolejnych cyklach dobową dawkę wynosi 28 mikrogramów w ciągłej infuzji [5]. Dawkowanie to jest zgodne ze schematem dawkowania zamieszczonym w *Programie Lekowym* [23].

Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniu odnalezionym w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

W niniejszej analizie przyjęto na podstawie badania *Topp 2015* [28], że w terapii, jeden chory zużywa średnio 42 fiołki leku Blincyto<sup>®</sup>.

#### KOMPARATOR

Komparatorem w podanym wskazaniu jest leczenie standardowe. Na podstawie zebranych informacji wśród ekspertów klinicznych, określono stosowany obecnie standard terapii w rozpatrywanej populacji docelowej - schematy chemioterapii: hyper-CVAD, R-hyper-CVAD, FLAM, mini-FLAM. Charakterystykę schematów chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka komparatora**

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<b>FLAM / mini-FLAM**</b>				
<b>Fludarabina</b> Kod ATC: L01B B05	Np. Fludarabine Teva Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2007	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej u chorych z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego. Leczenie pierwszego rzutu fludarabiną należy podejmować tylko w przypadkach zaawansowanej choroby w III/IV stopniu wg klasyfikacji Rai (C wg klasyfikacji Bineta) lub I/II stopniu wg klasyfikacji Rai (A/B wg klasyfikacji Bineta), jeśli u chorego występują objawy zależne od choroby lub cechy progresji choroby.	<b>Dawkowanie:</b> 2 x 15 mg/m <sup>2</sup> (dni 36, 37, 43, 44 lub dni 1, 2, 8, 9). <b>Sposób podania:</b> dożylnie	Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.25, m.in. ostra białaczka limfoblastyczna)
<b>Cytarabina</b> Kod ATC: L01B C01	Np. Alexan Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 maja 1999	W monoterapii i skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym: ostrych białaczek limfoblastycznych, ostrych białaczek szpikowych, nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym; złośliwych chłoniaków nieziarnicznych) Dużymi dawkami cytarabiny wskazane jest leczenie opornych na leczenie chłoniaków nieziarnicznych, opornych na leczenie ostrych białaczek szpikowych i limfoblastycznych oraz przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej.	<b>Dawkowanie:</b> 8 x 100 mg/m <sup>2</sup> (dni 36, 37, 43, 44 lub dni 1, 2, 8, 9). <b>Sposób podania:</b> dożylnie (w postaci infuzji lub wstrzykiwań), jak i podskórnie.	Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.14 oraz C.15, m.in. ostra białaczka limfoblastyczna)
<b>Mitoksantron</b> Kod ATC: L01D B07	Mitoxantron-Ebewe Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 października 2012	Mitoksantron wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarnicznego (typu non-Hodgkin), ostrej białaczki nielimfocytowej u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz wtórej postępującej lub nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego.	<b>Dawkowanie:</b> 10 mg/m <sup>2</sup> (dni 38, 45 lub dni 3, 10). <b>Sposób podania:</b> dożylnie	Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.77 nie obejmuje ostrej białaczki limfoblastycznej)
<b>Hyper-CVAD, R-hyper-CVAD</b>				

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p><b>Cyklofosfamid</b> Kod ATC: L01A A01</p>	<p>Endoxan Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 września 1993</p>	<p>W monoterapii i w leczeniu skojarzonym w następujących wskazaniach: białaczki (w tym ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa); chłoniaki złośliwe (ziarnica złośliwa, chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi); złośliwe guzy łite z przerzutami lub bez przerzutów (rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowy u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera); leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów; leczenie kondycjonujące poprzedzające allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego (ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa).</p>	<p><b>Dawkowanie:</b> 2 x 300 mg/m<sup>2</sup> (dni 1, 2, 3) <b>Sposób podania:</b> dożylnie</p>	<p>Katalog C – w tabletkach i do wstrzykiwań (refundowane wskazania w załączniku C.13 m.in. ostra białaczka limfoblastyczna) Katalog A1. – w tabletkach (we wskazaniu „Nowotwory złośliwe / We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”)</p>
<p><b>Winkrystyna</b> Kod ATC: L01C A02</p>	<p>Np. Vincristin-Richter Podmiot odpowiedzialny: Gedeon Richter Plc. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 1999</p>	<p>W monoterapii lub jako jeden ze składników skojarzonego leczenia cytostatycznego w następujących przypadkach: ostra białaczka limfoblastyczna, choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa), wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaka nieziarniczego, mięśniakomięsak prążkowy (rhabdomyosarcoma), mięsaki kości i tkanek miękkich, mięsak Ewinga, nerwiak niedojrzały (neuroblastoma), guz Wilmsa, rak sutki, rak drobnokomórkowy płuc, większość guzów litych u dorosłych w chemioterapii skojarzonej</p>	<p><b>Dawkowanie:</b> 2 mg (dni 4, 11) <b>Sposób podania:</b> dożylnie</p>	<p>Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.61, m.in. ostra białaczka limfoblastyczna)</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p><b>Doksorubicyna (inaczej adriamycyna)</b> Kod ATC: L01D B01</p>	<p>Np. Doxorubicin medac Podmiot odpowiedzialny: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2011</p>	<p>Stosowana w monoterapii lub skojarzeniu w następujących stanach nowotworowych: ostra białaczka limfatyczna; ostra białaczka mieloblastyczna; choroba Hodgkina; chłoniak nieziarniczny; zaawansowany szpiczak mnogi; drobnokomórkowy rak płuca; rak piersi; nawrót raka jajnika; leczenie ogólnoustrojowe miejscowo zaawansowanego lub rozsiazonego raka pęcherza moczowego; podawanie dopęcherzowe w profilaktyce powierzchniowego raka pęcherza moczowego po resekcji przezcewkowej; leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe kostniakomięsaka; zaawansowane mięsaki tkanek miękkich u dorosłych; mięsak Ewinga; zaawansowany rak endometrium lub nawrót tego raka; guz Wilmsa; zaawansowany rak brodawkowy lub pęcherzykowy tarczycy; rak anaplastyczny tarczycy; zaawansowany nerwiak zarodkowy (neuroblastoma)</p>	<p><b>Dawkowanie:</b> 50 mg/m<sup>2</sup> (dzień 4) <b>Sposób podania:</b> dożylnie</p>	<p>Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.20, C21a, C21b i C22, m.in. ostra białaczka limfoblastyczna)</p>
<p><b>Deksametazon</b> Kod ATC: H02 AB</p>	<p>Pabi-Dexamethason Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 1972</p>	<p>Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami, pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu.</p>	<p><b>Dawkowanie:</b> 40 mg (dni 1-4, 11-14) <b>Sposób podania:</b> dożylnie lub doustnie</p>	<p>Katalog A1, (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz poza rejestracyjnie w nowotworach złośliwych – w leczeniu wspomagającym; w nowotworach złośliwych – w premedykacji)</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<b>Metotreksat</b> Kod ATC: L01BA01 Lub L04A X03	Np. Ebetrexat Podmiot odpowiedzialny: Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2009	Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych; ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczyca, u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, fotochemioterapia i retinoidy; ciężka łuszczyca stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów); wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi okazało się nieskuteczne.	<b>Dawkowanie:</b> 1 g/m <sup>2</sup> (dzień 1); 15 mg (dzień 7) <b>Sposób podania:</b> dożylnie/ dooponowo	Katalog C w postaci do infuzji oraz tabletki, (refundowane wskazania w załączniku C.41 m.in. ostra białaczka limfoblastyczna) Katalog A1 w postaci do wstrzykiwań lub tabletek. (Postaci do wstrzykiwań refundowane są m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (nieobejmujących białaczki). Postaci w tabletkach refundowane są w wyszczególnieniu również w nowotworach złośliwych.)
<b>Cytarabina</b> Kod ATC: L01BC01	Tak jak w FLAM	Tak jak w FLAM	<b>Dawkowanie:</b> 3 g/m <sup>2</sup> x 2 (dni 2, 3) <b>Sposób podania:</b> dożylnie	Tak jak w FLAM
<b>W przypadku R-hyper-CVAD – dodatkowo do wyżej wymienionych</b>				
<b>Rytuksymab</b> Kod ATC: L01X C02	MabThera Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 czerwca 1998	Rytuksymab stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach: chłoniaki nieziarnicze; przewlekła białaczka limfocytowa; reumatoidalne zapalenie stawów; ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń	<b>Dawkowanie:</b> 375 mg/m <sup>2</sup> (dni 1, 11, 2, 8) <b>Sposób podania:</b> dożylnie	Katalog C (refundowane wskazania w załączniku C.51, m.in. ostra białaczka limfoblastyczna)

\*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania na podstawie informacji uzyskanych w czasie badania ankietowego

\*\*dawkowanie mini-FLAM: fludarabina 2 × 15 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2.; cytarabina i.v. 8 × 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2.; mitoksantron i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniu 3.

W poniżej tabeli znajduje się dokładny opis dawkowania substancji w każdym ze schematów chemioterapii uwzględniony w niniejszej analizie.

**Tabela 10.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie**

Nazwa	Substancja	Dawkowanie	Liczba podań w cyklu	Średnia długość cyklu (dni)
hyper-CVAD	Cyklofosfamid	2*300 mg/m <sup>2</sup>	3	14
	Doksorubicyna	30 mg/m <sup>2</sup>	1	
	Metotreksat	1000 mg/m <sup>2</sup>	1	
	Cytarabina	2*3000 mg/m <sup>2</sup>	2	
	Winkrystyna	2 mg	2	
	Deksametazon	40 mg	8	
R-hyper-CVAD	Cyklofosfamid	2*300 mg/m <sup>2</sup>	3	29
	Doksorubicyna	30 mg/m <sup>2</sup>	1	
	Metotreksat	1000 mg/m <sup>2</sup>	1	
	Cytarabina	2*3000 mg/m <sup>2</sup>	2	
	Winkrystyna	2 mg	2	
	Deksametazon	40 mg	8	
	Rytuksymab	375 mg/m <sup>2</sup>	2	
FLAM	Fludarabina	2*15 mg/m <sup>2</sup>	4	27
	Cytarabina	8*100 mg/m <sup>2</sup>	4	
	Mitoksantron	10 mg/m <sup>2</sup>	2	
mini-FLAM	Fludarabina	2*15 mg/m <sup>2</sup>	2	3
	Cytarabina	8*100 mg/m <sup>2</sup>	2	
	Mitoksantron	10 mg/m <sup>2</sup>	1	

\*Uwzględniono powierzchnię ciała równą 1,7 m<sup>2</sup> [22] (zgodnie ze źródłem: średnie BSA (powierzchnia ciała, ang. *body surface area*): "Normal" BSA: 1,7 m<sup>2</sup>)

### 1.7.1.2. Ceny leków

#### BLINATUMOMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania blinatumomabu w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* stosowanego w ramach *Programu lekowego*. W analizie



uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 2. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany jest bezpłatnie w ramach programu lekowego [30].

[Redacted text block]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 11.).

**Tabela 11.**  
**Ceny wnioskowanej technologii uwzględnione w analizie (PLN)**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W analizie założono na podstawie badania *Topp 2015* [28], że w terapii, jeden chory zużywa średnio 42 fiołki leku Blinicyto®. Stąd oszacowano ostateczny koszt terapii blinatumomabem uwzględniany w analizie.

**Tabela 12.**  
**Koszt terapii blinatumomabem (PLN)**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



## KOMPARATOR

Komparator, którym jest leczenie standardowe obejmuje zgodnie z opinią ekspertów klinicznych schematy chemioterapii. W celu wyznaczenia kosztów uwzględnionych schematów, wykorzystano dawkowanie substancji odpowiednie w poszczególnych schematach (Tabela 10) oraz ceny substancji na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ [19]. Dla każdej substancji wyznaczono cenę za miligram, jako średnią ważoną liczbą zrefundowanych miligramów poszczególnych prezentacji (liczby zrefundowanych miligramów na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia do grudnia 2015 roku [7]). Ceny uwzględnionych substancji na podstawie Obwieszczenia MZ przedstawiono w rozdziale 2.2.

Wyceny poszczególnych schematów chemioterapii znajdują się w poniższej tabeli. Koszt substancji deksametazon wliczono w koszt hospitalizacji, ponieważ nie znajduje się ona w *Wykazie leków refundowanych w chemioterapii* (lista C).

**Tabela 13.**  
**Koszt poszczególnych schematów chemioterapii uwzględnionych w analizie oraz średnia liczba cykli ich stosowania**

Nazwa	Substancja	Koszt za cykl (PLN)	Średnia liczba cykli	Koszt sumaryczny (PLN)
hyper-CVAD	Cyklofosfamid	181,78	1,5	2 272,81
	Dokсорubicyna	39,25		
	Metotreksat	134,95		
	Cytarabina	1 808,92		
	Winkrystyna	108,06		
	Deksametazon	Lek podawany w ramach hospitalizacji		
R-hyper-CVAD	Cyklofosfamid	181,78	1,5	18 639,10
	Dokсорubicyna	39,25		
	Metotreksat	134,95		
	Cytarabina	1 808,92		
	Winkrystyna	108,06		
	Deksametazon	jw.		
	Rytuksymab	1 6366,28		
FLAM	Fludarabina	1 249,21	1	2 635,09
	Cytarabina	482,38		
	Mitoksantron	722,93		
mini-FLAM	Fludarabina	624,61	1	1 317,54
	Cytarabina	241,19		

Nazwa	Substancja	Koszt za cykl (PLN)	Średnia liczba cykli	Koszt sumaryczny (PLN)
	Mitoksantron	361,46		

Na podstawie opinii ekspertów określono udziały stosowania podanych chemioterapii, stąd i z wyliczonych powyżej kosztów oszacowano całkowity jednorazowy koszt chemioterapii.

**Tabela 14.**  
**Koszt chemioterapii w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)**



### 1.7.2. Koszt hospitalizacji

W trakcie aktywnej terapii blinatumomabem oraz w trakcie przyjmowania chemioterapii chory będzie cały czas hospitalizowany (założenie na podstawie opinii ekspertów klinicznych, zgodne z projektem programu lekowego). Ponieważ z badania *Topp 2015* [28] chorzy dostają średnio 1,64 cyklu Blinicyto® oraz zostają podczas 14 dni przerwy między cyklami w szpitalu, to całkowity czas hospitalizacji wynosi 60 dni. Koszt hospitalizacji w trakcie terapii blinatumomabem przyjęto na podstawie Załącznika 1 do zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ [31]. Uwzględniono, iż dzienny koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu wynosi 468 PLN. Ponieważ chory przebywa w szpitalu średnio 60 dni, to sumaryczny koszt wynosi 28 080 PLN.

**Tabela 15.**  
**Koszt hospitalizacji w trakcie przyjmowania terapii blinatumomabem**

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość jednego punktu (PLN)	Koszt dnia hospitalizacji (PLN)	Liczba dni hospitalizacji	Koszt w czasie całej terapii (PLN)
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52,00	468,00	60	28 080,00

W przypadku chorych przyjmujących chemioterapię, średnio chory jest hospitalizowany przez 44 dni. Na podstawie Załącznika 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. [37], wyceniono koszt hospitalizacji zgodnie z grupą S01 Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż., wartość punktowa hospitalizacji wynosi 550 punktów i pokrywa koszt 45 dni pobytu chorego w szpitalu. Ponieważ koszt jednego punktu to 52 PLN [11], to sumaryczny koszt to 28 600 PLN.

**Tabela 16.**  
**Koszt hospitalizacji w trakcie przyjmowania chemioterapii**

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość jednego punktu (PLN)	Koszt całej terapii (PLN)
Hospitalizacja związana z intensywnym leczeniem ostrych białaczek	550	52,00	28 600,00

### 1.7.3. Koszt monitorowania

Terapia blinatumomabem zostanie objęta programem lekowym, w związku z tym w niniejszej analizie przyjęto, iż koszt monitorowania będzie naliczany tylko w momencie aktywnej terapii. Założono, że koszt będzie adekwatny do kosztu programu lekowego: leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem *Philadelphia* (Ph+) (ICD-10 C91.0). Na podstawie Zarządzenia nr 71/2014/DGL Prezesa NFZ ryczałt roczny za diagnostykę dla wskazanego wyżej programu wynosi 80,29 punktów. Biorąc pod uwagę koszt jednego punktu równy 52 PLN oszacowano, iż roczny ryczałt diagnostyki i monitorowania w programie wynosi 4 175,08 PLN. Koszt miesięczny oszacowano zatem na 347,92 PLN. Ponieważ terapia blinatumomabem trwa 60 dni, to przyjęto, iż średni koszt za monitorowanie jest równy 686,69 PLN.

**Tabela 17.**  
**Koszt monitorowania terapii blinatumomabem**

Świadczenie	Koszt miesięczny (PLN)	Czas trwania terapii (dni)	Koszt monitorowania terapii (PLN)
Monitorowanie Programu Lekowego	347,92	60	686,69

Monitorowanie chemioterapii przyjęto, że będzie się odbywać po każdym cyklu terapii w ramach okresowej oceny skuteczności chemioterapii. Wycenę punktową jednego

świadczenia zaczerpnięto z Załącznika 1j do zarządzenia 80/2014/DGL Prezesa NZF [36], a wartość jednego punktu z Informatora o umowach [11].

Poniżej w tabeli znajduje się dokładny sposób wyceny monitorowania chemioterapii.

**Tabela 18.**  
**Koszt monitorowania chemioterapii**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	.	-	-	-	-

#### 1.7.4. Koszty dodatkowe związane z leczeniem

Dodatkowymi procedurami związanymi z leczeniem dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* jest pełna morfologia krwi z parametrami biologicznymi oraz mielogram.

Wyceny powyższych świadczeń oszacowano na podstawie Załączników 5a, 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ [33], zakładając, że poza morfologią krwi zostanie wykonane badanie co najmniej dwóch parametrów biochemicznych z listy W1. Dla morfologii krwi z parametrami biochemicznymi przyjęto wycenę punktową świadczenia W12 *Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, natomiast dla mielogramu łącznie z morfologią oraz parametrami biochemicznymi wycenę punktową świadczenia W14 *Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* oraz koszty punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ [11]. Częstość wykonywania badań przyjęto na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych [14]. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione dane kosztowe dla wskazanych świadczeń.

**Tabela 19.**  
**Koszty dodatkowe związane z leczeniem**



\* Koszt punktu oszacowano jako średnią arytmetyczną wycen punktu losowo wybranych świadczeniodawców (wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy z trzech różnych województw)

### 1.7.5. Koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych

Koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) zostały podzielone na koszty związane z leczeniem początkowym oraz na późniejsze koszty po przeszczepie. W 2014 roku, na podstawie statystyk JGP grup S22 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA i S23 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego, przeprowadzono 151 przeszczepów od rodzeństwa oraz 395 od niespokrewnionego dawcy. Stąd założono, że 28% przeszczepów będzie rozliczane jako przeszczep od rodzeństwa, a 72% od dawcy alternatywnego. Koszt przeprowadzenia przeszczepów określono korzystając z Załączników 1, 2, 3 do Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ [37]. Dodatkowo oszacowano koszt diagnostyki potencjalnego dawcy oraz koszt terapii immunosupresyjnej. Wycena świadczeń znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 20.**

**Wycena świadczeń związana z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych**

Świadczenie	Wartość punktowa	Wartość jednego punktu (PLN/pkt)	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek stosujących	Koszt ważony odsetkami stosujących (PLN)
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	2 353	52,00	122 356,00	0,28	33 838,38
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	4 705		244 660,00	0,72	176 997,62
Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	33		1 716,00	1,00	1 716,00

Do kosztów związanych z przeszczepieniem należy również koszt terapii immunosupresyjnej. Na podstawie publikacji *Ruutu 1997* [24] i *Bolwell 2004* [4] określono różne schematy terapii najczęściej stosowane w profilaktyce immunosupresyjnej: cyklosporyna, cyklosporyna+metotreksat oraz cyklosporyna+mykofenolan mofetylu oraz ustalono ich dawkowanie i czas stosowania w dniach. Z uwagi na fakt, że w badaniu *Ruutu 1997* analizowano schematy immunosupresyjne w ponad 80 ośrodkach na całym świecie, dla każdego ze schematów postanowiono przyjąć jednakowe dawkowanie cyklosporyny niezależnie od stosowanego schematu leczenia (w modelu zaimplementowano medianę dawki cyklosporyny w ośrodkach wynoszącą 10 mg/kg). Dodatkowo przyjęto, że cyklosporyna podawana jest w postaci wlewu dożylnego przez pierwsze 20 dni po przeszczepie (mediana w badaniu *Ruutu 1997*), następnie chorzy przyjmują taką samą dawkę w postaci tabletek. Koszty za miligram substancji wyznaczono jako średnią ważoną cen za miligram poszczególnych prezentacji danej substancji, określonych na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ* [19] (ceny za miligram ważone liczbą zrefundowanych miligramów w okresie od stycznia do grudnia 2015 roku [7]). Ceny uwzględnionych prezentacji leków zamieszczono w rozdziale 2.2.

Szczegółowe dane dotyczące wyceny terapii immunosupresyjnej znajdują w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**  
**Wycena terapii immunosupresyjnej**

Schemat	Substancja	Dawka na dobę	Średnia dawka dzienna (mg)	Dni dawkowania	Koszt/mg (PLN)	Koszt (PLN)	Koszt łączny (PLN)	Koszt uśredniony (PLN)
Cyklosporyna	Cyklosporyna	10 mg/kg	725	160	0,05	6 098,66	6 098,66	6 590,12
Cyklosporyna + Metotreksat	Cyklosporyna	10 mg/kg	725	160	0,05	6 098,66	6 098,66	
	Metotreksat	11,25 mg/m <sup>2</sup>	19,13	4	podanie w hospitalizacji			
Cyklosporyna + Mykofenolan mofetylu	Cyklosporyna	10 mg/kg	725	160	0,05	6 098,66	7 573,05	
	Mykofenolan mofetylu	3x500 mg	1500	100	0,01	1 474,62		

\*Przyjęto średnią masą ciała równą 72,5 kg na podstawie wyników badania dotyczących wagi Polaków [8] oraz powierzchnię ciała równą 1,7 [22] (zgodnie ze źródłem: średnie BSA (powierzchnia ciała, ang. *body surface area*): "Normal" BSA: 1,7 m<sup>2</sup>)

W przypadku naliczania kosztów po przeszczepie, w okresie 0-6 miesięcy po przeszczepieniu naliczono koszt choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease* – GVHD). Koszt leczenia GVHD zależy od jej typu. Na podstawie katalogu świadczeń odrębnych do Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wyróżniono trzy typy świadczeń dedykowane leczeniu GVHD [37]. Informacje o typach choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wraz z wyceną ich leczenia przedstawiono w poniższej tabeli. Przyjęto koszt punktu na poziomie 52 PLN [11]. Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że 65% chorych wymaga leczenia GVHD oraz równy udział pomiędzy trzema wymienionymi wcześniej typami świadczeń.

**Tabela 22.**  
**Koszty leczenia działań niepożądanych po wykonaniu przeszczepu - choroba GVHD**

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt świadczenia (PLN)
Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	60	3 120,00
Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu (obejmuje: diagnostykę i leczenie sterydowrażliwego odrzucania przeszczepu)	370	19 240,00
Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	442	22 984,00

W okresie 7-12 miesięcy po wykonaniu przeszczepu u 20% chorych (bazując na opinii ekspertów klinicznych) stosuje się przetoczenie limfocytów dawcy. W przypadku konieczności pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy, procedura ta rozliczona zostanie w ramach świadczenia opisanego w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy**

Świadczenie	Wartość punktowa	Koszt jednorazowy (PLN)
Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	29	1 508,00

Założono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych, że w okresie 13-24 miesięcy po przeszczepie 10% osób będzie wymagało ponownego przeszczepienia. Koszty naliczono analogicznie jak w przypadku pierwszego przeszczepu. Oszacowanie kosztów znajduje się w tabeli (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
**Wycena świadczeń związana z ponownym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych**

Świadczenie	Wartość punktowa	Wartość jednego punktu (PLN/pkt)	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek stosujących	Koszt ważony odsetkami stosujących (PLN)
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	2 353	52,00	122 356,00	0,03	3 383,84
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	4 705		244 660,00	0,07	17 699,76
Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	33		1 716,00	0,10	171,60

Wszystkie uwzględnione koszty zostały przemnożone przez odsetek chorych pozostających przy życiu w danym okresie po HSCT. Odsetki oszacowano wyliczając średnią z odpowiedzi ekspertów.



**Tabela 25.**

**Wycena świadczeń związana z HSCT uwzględniająca odsetek przeżycia chorych**

Świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek stosujących	Odsetek przeżycia chorych	Koszt ważony odsetkami stosujących (PLN)
<b>Początkowe leczenie</b>				
Przeszczerpienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	122 356,00	0,28	1,00	33 838,38
Przeszczerpienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	244 660,00	0,72	1,00	176 997,62
Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	1 716,00	1,00	1,00	1 719,00
Immunoterapia	6 590,12	1,00	1,00	6 590,12
<b>Koszty w okresie 0-6 miesięcy po przeszczepieniu</b>				
Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	3 120,00	0,22	0,85	574,60
Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	19 240,00	0,22	0,85	3 543,37
Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	22 984,00	0,22	0,85	4 232,89
<b>Koszty w okresie 7-12 miesięcy po przeszczepieniu</b>				
Pobranie i przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)	1 508,00	0,20	0,44	132,70
<b>Koszty w okresie 13-24 miesięcy po przeszczepieniu</b>				
Przeszczerpienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	122 356,00	0,03	0,26	862,88
Przeszczerpienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	244 660,00	0,07	0,26	4 513,44
Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów bez pobrania - kategoria I	1 716,00	0,10	0,26	43,76

Podsumowując, całkowity koszt uwzględniony w analizie związany z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych uwzględniający odsetki stosujących i przeżycie chorych zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**  
**Koszty związane z HSCT uwzględnione w analizie**

Świadczenie	Koszt (PLN)
Początkowe leczenia	219 142,12
Koszty w okresie 0-6 miesięcy po przeszczepieniu	8 350,85
Koszty w okresie 7-12 miesięcy po przeszczepieniu	132,70
Koszty w okresie 13-24 miesięcy po przeszczepieniu	5 420,08
Suma	<b>233 045,76</b>

### 1.7.6. Koszty opieki paliatywnej

Koszty opieki paliatywnej zostały naliczone chorym, który nie dożył do 60 miesiąca terapii. W przypadku terapii Blinicyto® dotyczy to 87,5% chorych, oraz 94,6% w ramieniu komparatora. Na podstawie opinii ekspertów określono stosowane świadczenia, czas leczenia oraz odsetek chorych wymagających danego leczenia. Kategorie kosztowe uwzględnione w ramach opieki paliatywnej, to:

- ⊕ świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym,
- ⊕ kompletne żywienie pozajelitowe,
- ⊕ teleradioterapia paliatywna,
- ⊕ leczenie bólu,
- ⊕ rehabilitacja,
- ⊕ opieka psychologa.

Na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicystów oszacowano, że w analizowanej populacji średni czas trwania stanu paliatywnego wynosi ok. 9 tygodni. W czasie jego trwania chory może przebywać w hospicjum (około miesiąca). W tabeli poniżej zaprezentowano jakie

świadczenia i technologie medyczne stosuje chory w stanie paliatywnym wraz z podaniem liczby dni i odsetków chorych, którzy je stosują. Uwzględniono średnie wartości wskazane przez ekspertów, na podstawie badania ankietowego [14].

**Tabela 27.**  
**Świadczenia związana z opieką paliatywną**



### KOSZT ZWIĄZANY Z POBYTEM W HOSPICJUM

W analizie uwzględniono koszt pobytu w hospicjum biorąc pod uwagę świadczenie w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym. Koszt za osobodzień oszacowano na podstawie Informatora o umowach NFZ [11] oraz Zarządzenia NFZ 73/2013/DSOZ [32]. W tabeli poniżej przedstawiono koszt uwzględnionego świadczenia.

**Tabela 28.**  
**Koszt pobytu w hospicjum stacjonarnym**

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Koszt za osobodzień* (PLN)
15.4180.021.04	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	217,13

\* Koszt za osobodzień oszacowano jako średnią arytmetyczną wycen punktu losowo wybranych świadczeniodawców (wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy z trzech różnych województw)

### LECZENIE ŻYWIENIOWE

W wycenie leczenia żywieniowego uwzględniono żywienie pozajelitowe (przyjęto wycenę świadczenia – kompletne żywienie pozajelitowe). W przypadku kompletnego żywienia pozajelitowego wycenę punktową świadczenia określono na podstawie Załącznika 3 do zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ [37], a koszt punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ. Koszt uwzględnionego świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29.**  
**Koszt leczenia żywieniowego**

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia/ za dzień żywienia (PLN)
5.53.01.0001468	Kompletne żywienie pozajelitowe	4	52,00	208,00

### RADIOTERAPIA PALIATYWNA

W analizie uwzględniono koszt teleradioterapii paliatywnej. Wycenę punktową teleradioterapii paliatywnej określono na podstawie Załącznika 4 do zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ, a koszt punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione koszty.

**Tabela 30.**  
**Koszt teleradioterapii paliatywnej**

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.07.01.000002	Teleradioterapia paliatywna	52,00	52,00	2 704,00

### LECZENIE PRZECIWBÓLOWE

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) u chorych na nowotwór szczególnie w fazie terminalnej stosowane są opioidy. W przypadku leczenia bólu, w niniejszej analizie uwzględniono stosowanie morfiny. Przy wyznaczaniu kosztu terapii leczenia bólu założono, że średnie dawkowanie morfiny to 130 mg dziennie oraz terapia będzie stosowana u 55% chorych (średnia z opinii dwóch ekspertów) przez cały okres stanu paliatywnego. Do oszacowania kosztów terapii bólu przyjęto, z aktualnego Obwieszczenia MZ [19], podstawę limitu w grupie limitowej: 149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu, tj. Doltard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, kod EAN: 5909990724918. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie koszty leczenia przeciwbólowego.

**Tabela 31.**  
**Koszt leczenia przeciwbólowego**

Substancja	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Limit finansowania (PLN)	Koszt NFZ/mg (PLN)	Koszt dobowy (PLN)
Morfina	Doltard®, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	17,11	0,03	3,71

### KOSZT OPIEKI PSYCHOLOGA

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej wyceniony zgodnie z Zarządzeniem NFZ 79/2013/DSOZ [34].

**Tabela 32.**  
**Koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej**

Kod zakresu świadczeń kontraktowanych	Nazwa świadczeń jednostkowych	Wartość punktowa	Wycena punktu* (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
04.1700.001.02	sesja psychoterapii indywidualnej - wykonywana przez psychoterapeutę	14	8,57	119,98

\* Koszt punktu oszacowano jako średnią arytmetyczną wycen punktu losowo wybranych świadczeniodawców (wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy z trzech różnych województw)

### KOSZT REHABILITACJI

W tabeli poniżej przedstawiono koszt rehabilitacji wyceniony zgodnie z Zarządzeniem NFZ 80/2013/DSOZ [35].

**Tabela 33.**  
**Koszt rehabilitacji**

Kod zakresu świadczeń kontraktowanych	Nazwa świadczeń jednostkowych	Wartość punktowa	Wycena punktu* (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.11.04.0000073	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min.	50	1,05	52,50

\* Koszt punktu oszacowano jako średnią arytmetyczną wycen punktu losowo wybranych świadczeniodawców (wybrano losowo po jednym świadczeniodawcy z trzech różnych województw)

Dokładne wyliczenia dotyczące świadczeń związanych z opieką paliatywną, biorąc pod uwagę długość ich stosowania oraz odsetek chorych stosujących dane świadczenie, znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 34.**  
**Wycena świadczeń związana z opieką paliatywną**



### 1.7.7. Podsumowanie kosztów


**Tabela 35.**  
**Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej oraz komparatora z dyskontowaniem kosztów**

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

**Tabela 36.**  
Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej oraz komparatora bez dyskontowania kosztów

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

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

## 1.8. Szacowane wydatki budżetowe

Wydatki płatnika publicznego związane z terapią Blinicyto® wystąpią jedynie w sytuacji wydania decyzji refundacyjnej (wariant taki określono jako scenariusz nowy). W przypadku braku wydania decyzji refundacyjnej terapia blinatumomabem nie będzie refundowana, a chorzy będą stosowali leczenie standardowe, stosowane w naturalnym przebiegu choroby (scenariusz istniejący). Szacowane wydatki budżetowe związane z decyzją refundacyjną stanowią różnicę pomiędzy opisywanymi scenariuszami.

W oparciu o kalkulacje zaprezentowane w rozdziałach 1.7.1. - 1.7.7. ustalono następujące całkowite koszty terapii chorego.

**Tabela 37.**  
**Koszt różniący terapii jednego chorego**

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

[REDACTED] chorych wymaga leczenia blinatumomabem można oszacować roczne obciążenie dla budżetu płatnika wynikające z kosztu całkowitego terapii oraz kosztu samego leku. Przyjęto, że z uwagi na liczebność populacji oszacowanie to nie zależy od horyzontu czasowego analizy. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 38.**  
**Roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Blinicyto®**

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

## 1.9. Badania i rozwój oraz aktywność biznesowa Amgen w Polsce

Firma Amgen angażuje się w umożliwienie wykorzystania pełnego potencjału biologii na rzecz pacjentów cierpiących na ciężkie choroby, poprzez odkrywanie, opracowywanie, produkcję i dostarczanie innowacyjnych leków pochodzenia ludzkiego. Podejście to zakłada przede wszystkim używanie narzędzi takich, jak zaawansowana genetyka człowieka, do wyjaśnienia złożoności choroby i zrozumienia podstaw biologii człowieka.

Firma Amgen koncentruje się na obszarach, w których istnieje wiele niezaspokojonych potrzeb i wykorzystuje swoje doświadczenie w produkcji leków biologicznych do poszukiwania rozwiązań poprawiających rezultaty zdrowotne oraz znacząco podnoszących jakość życia pacjentów. Firma Amgen, pionier w dziedzinie biotechnologii od 1980 r., stała się jedną z wiodących na świecie niezależnych firm biotechnologicznych, docierających do milionów pacjentów na całym świecie, opracowuje szereg przełomowych leków.

W 2015 roku firma Amgen prowadziła w Polsce 63 badania kliniczne z różnych obszarów terapeutycznych (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
**Obszary terapeutyczne badań klinicznych prowadzonych przez Amgen**

Obszar terapeutyczny	Procentowy udział	Szczególne wskazania (dla badań prowadzony w 2015 i 2016)
Choroby układu kostnego	12%	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Osteoporoza u kobiet po menopauzie</li> <li>⊕ Osteoporoza posterydowa</li> <li>⊕ Osteoporoza u mężczyzn</li> <li>⊕ Wrodzona łamliwość kości</li> </ul>
Choroby układu sercowo-naczyniowego	10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Hipercholesterolemia</li> <li>⊕ Arterioskleroza</li> <li>⊕ Dyslipidemia w przebiegu cukrzycy</li> <li>⊕ Przewlekła niewydolność serca</li> </ul>
Hematologia i onkologia	45%	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Anemia w przebiegu chemioterapii</li> <li>⊕ Guz olbrzymio komórkowy</li> <li>⊕ Rak piersi</li> <li>⊕ Rak prostaty</li> <li>⊕ Rak jajnika</li> <li>⊕ Rak żołądka</li> <li>⊕ Czerniak</li> <li>⊕ Rak głowy i szyi</li> <li>⊕ Szpiczak mnogi</li> <li>⊕ Białaczka limfoblastyczna u dorosłych i u dzieci (ALL)</li> <li>⊕ Małopłytkowość idiopatyczna u dzieci</li> <li>⊕ Czerniak</li> </ul>
Choroby autoimmunologiczne	12%	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Łuszczyca</li> <li>⊕ Łuszczycowe zapalenie stawów</li> <li>⊕ Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</li> <li>⊕ Reumatoidalne zapalenie stawów</li> </ul>
Nefrologia	14%	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Wtórna nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek u dorosłych i u dzieci</li> </ul>
Choroby centralnego układu nerwowego	6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Migrena epizodyczna</li> <li>⊕ Przewlekła migrena</li> </ul>

[Redacted text block]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1.10. Działalność charytatywna firmy Amgen

Fundacja Amgen wspiera edukację w obszarze nauk ścisłych i przyrodniczych, by inspirować przyszłe pokolenia innowatorów oraz inwestuje w rozwój lokalnych społeczności, w których żyją pracownicy firmy Amgen. Fundacja Amgen jest jednym z głównych filarów działalności filantropijnej firmy. Została stworzona w roku 1991, a jej głównym celem jest działanie na rzecz znaczącej poprawy jakości życia osób w różny sposób dotkniętych przez los. Od momentu powstania, fundacja przeznaczyła ponad 140 milionów dolarów na wsparcie organizacji pożytku publicznego w Stanach Zjednoczonych, Portoryko i Europie. W roku 2012 ponad 170 organizacji na całym świecie, wyznających podobne zasady i wartości, co Fundacja Amgen, otrzymało od niej wsparcie. Organizacje te realizują przedsięwzięcia w jednym z przedstawionych poniżej obszarów, będących jednocześnie obszarami działania Fundacji. Fundacja Amgen finansuje i tworzy programy poświęcone informowaniu i edukowaniu pacjentów, opiekunów i pracowników opieki zdrowotnej. Celem jest zarówno ochrona praw pacjentów, jak i eliminacja nierówności w ramach opieki medycznej. Firma

Amgen inwestuje również w edukację, mającą na celu przygotowanie kolejnego pokolenia do rozwiązywania problemów, przed którymi stoi społeczeństwo. W związku z tym Fundacja przeznaczająca środki na rozwój nauki i wspieranie młodych naukowców. Jednym z realizowanych programów jest Amgen Scholars, w ramach którego studenci mogą wziąć udział w projektach badawczych na jednej z renomowanych uczelni europejskich. Kolejny, Amgen Teach, to program doskonalenia zawodowego dla nauczycieli, którego celem jest podnoszenie jakości nauczania przedmiotów przyrodniczych.

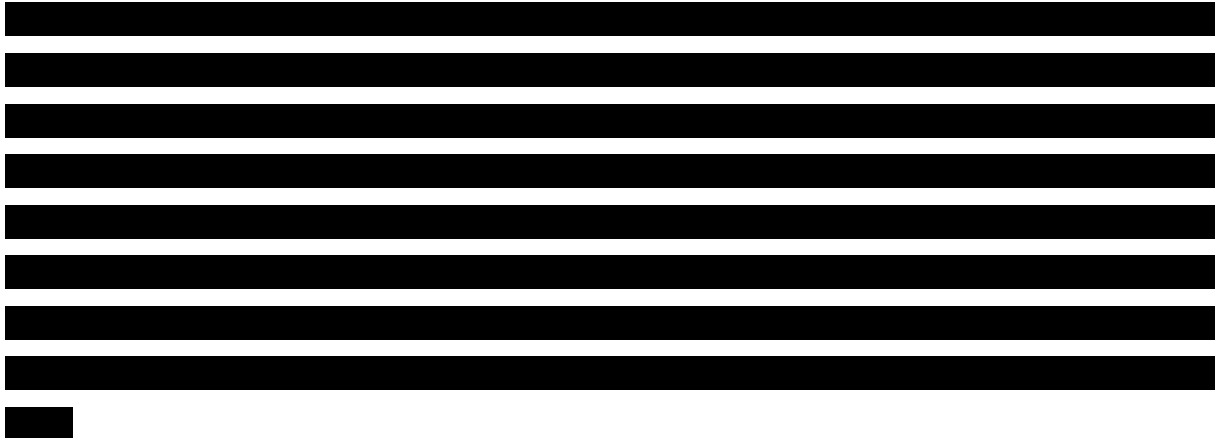
Fundacja przeznaczająca znaczne środki na wspieranie społeczności lokalnych – tak, aby poprzez podejmowane działania poprawić jakość życia i pracy mieszkańców. Cel ten jest realizowany poprzez wspomaganie programów ekologicznych oraz działań dążących do poprawy jakości systemów opieki zdrowotnej. Fundacja Amgen od trzech lat wspiera również Krajowy Fundusz na Rzecz Dzieci. Fundacja organizuje m.in. warsztaty naukowe dla uczniów i przeznaczyła na ten cel w ostatnich latach [REDACTED]

## 1.11. Wnioski

W niniejszym dokumencie przedstawiono ocenę zasadności finansowania w Polsce leku Blinicyto<sup>®</sup> (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

Refundacja leczenia blinatumomabu zapewni chorym na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* dostęp do odpowiedniego, skutecznego leczenia. Wymierną korzyścią terapii jest wydłużenie oczekiwanej długości życia chorych przy jednoczesnej poprawie jakości życia chorych.

Blinicyto<sup>®</sup> jest lekiem sierocym, stąd wysokie koszty związane z badaniami nad lekiem i jego rozwojem (przypadające na niewielką grupę chorych) przekładają się na wyższą cenę w porównaniu z lekami stosowanymi w chorobach „powszechnych”.



Uwzględniając:

- ⊕ rzadki charakter choroby, co sprawia, że zapotrzebowanie na jej leczenie jest jednym z priorytetów zdrowia publicznego,
- ⊕ poważne konsekwencje choroby dla pacjentów, ich rodzin, personelu zapewniającego opiekę, a także asystentów realizujących usługi opiekuńcze,
- ⊕ brak alternatywnej, skutecznej metody terapeutycznej,
- ⊕ istotną redukcję ryzyka zgonu,
- ⊕ opinię Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

**finansowanie leku Blincyto<sup>®</sup> z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.**

---

## 2. Załączniki

### 2.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Blincyto® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [30]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją blinatumomabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Blincyto® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

## 2.2.Ceny leków uwzględnionych przy wycenie chemioterapii i immunosupresji

**Tabela 41.**  
**Ceny leków (w schematach chemioterapii) uwzględnione w analizie (PLN)**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Fludarabini phosphas	Fludara Oral®, tabl. powł., 10 mg	15 tabl.	1 247,81	1 310,2	1 310,2
Fludarabini phosphas	Fludara Oral®, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	1 663,74	1 746,93	1 746,93
Fludarabini phosphas	Fludarabine Teva®, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	291,6	306,18	306,18
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	42,12	44,23	44,23
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	84,24	88,45	88,45
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	168,48	176,9	176,9
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	8,42	8,84	8,84
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	8,42	8,84	8,84
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	39,96	41,96	41,96



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	79,92	83,92	83,92
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	151,24	158,8	158,8
Cytarabinum	Cytosar®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	11,03	11,58	11,58
Cytarabinum	Cytosar®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	42,12	44,23	44,23
Cytarabinum	Cytosar®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	84,24	88,45	88,45
Mitoxantronum	Mitoxantron-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	405,00	425,25	425,25
Cyclophosphamidum	Endoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	14,58	15,31	15,31
Cyclophosphamidum	Endoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	54,96	57,71	57,71

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	259,2	272,16	272,16
Vincristini sulfas	Vincristine Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	25,92	27,22	27,22
Vincristini sulfas	Vincristine Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	125,28	131,54	131,54
Doxorubicinum	Adriblastina PFS®, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	10,93	11,48	8,16
Doxorubicinum	Adriblastina PFS®, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	36,72	38,56	38,56
Doxorubicinum	Adriblastina R.D.®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	10,93	11,48	8,16
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	8,64	9,07	8,16
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	43,2	45,36	40,82
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	86,4	90,72	81,64

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	172,8	181,44	163,28
Doxorubicinum	Doxorubicin medac®, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	16,09	16,89	8,16
Doxorubicinum	Doxorubicin medac®, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	30,24	31,75	16,33
Doxorubicinum	Doxorubicin medac®, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	38,88	40,82	40,82
Doxorubicinum	Doxorubicin medac®, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	103,68	108,86	108,86
Doxorubicinum	Doxorubicin medac®, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	138,24	145,15	145,15
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	7,24	7,6	7,6
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	32,4	34,02	34,02
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	135	141,75	141,75
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	17,28	18,14	16,33

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	66,96	70,31	70,31
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	42,12	44,23	44,23
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	84,24	88,45	88,45
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	168,48	176,9	176,9
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	8,42	8,84	8,84
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	8,42	8,84	8,84
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	39,96	41,96	41,96
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	79,92	83,92	83,92
Cytarabinum	Cytarabine Kabi®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	151,24	158,8	158,8
Cytarabinum	Cytosar®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	11,03	11,58	11,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Cytarabinum	Cytosar <sup>®</sup> , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	42,12	44,23	44,23
Cytarabinum	Cytosar <sup>®</sup> , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	84,24	88,45	88,45
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe <sup>®</sup> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	378	396,9	396,9
Rituximabum	MabThera <sup>®</sup> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26
Rituximabum	MabThera <sup>®</sup> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15

**Tabela 42.**  
**Ceny leków uwzględnione w wycenie terapii immunosupresyjnej (PLN)**

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Cyklosporyna	Cyclaid®, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	54	56,7	67,18	67,06
	Cyclaid®, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	113,94	119,64	134,12	134,12
	Cyclaid®, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	238,68	250,61	269,09	268,24
	Equoral®, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	54	56,7	67,18	67,06
	Equoral®, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	113,94	119,64	134,12	134,12
	Equoral®, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	238,68	250,61	269,09	268,24
	Sandimmun Neoral®, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	82,97	87,12	97,6	67,06
	Sandimmun Neoral®, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	150,52	158,05	172,53	134,12
	Sandimmun Neoral®, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	301,32	316,39	334,87	268,24
	Sandimmun Neoral®, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	46,72	49,06	55,87	32,19
Mykofenolan mofetylu	CellCept®, tabl., 500 mg	50 tabl.	216	226,8	244,97	244,97

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
	CellCept®, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	216	226,8	244,97	244,97
	Mycophenolate Mofetil Accord®, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	108	113,4	131,57	131,57
	Mycophenolate Mofetil Accord®, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	108	113,4	131,57	131,57
	Mycophenolate mofetil Apotex®, kaps., 250 mg	100 kaps.	215,46	226,23	244,4	244,4
	Mycophenolate mofetil Apotex®, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	215,46	226,23	244,4	244,4
	Mycophenolate mofetil Sandoz 500®, tabl. powl., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	140,4	147,42	165,59	165,59
	Mycophenolate mofetil Stada®, kaps., 250 mg	100 kaps.	137,16	144,02	162,19	162,19
	Mycophenolate mofetil Stada®, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	137,16	144,02	162,19	162,19
	Myfenax®, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	214,92	225,67	243,84	243,84
	Myfenax®, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	214,92	225,67	243,84	243,84

## 2.3. Porozumienia cenowe w innych krajach

**Tabela 43.**  
**Porozumienia cenowe w krajach, gdzie produkt leczniczy Blinicyto® jest dostępny**

Państwo	Ceny zbytu netto, o których mowa w art. 25 pkt 8 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych		Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
	Minimalna cena zbytu netto (PLN)	Maksymalna cena zbytu netto (PLN)			
Austria	12 133,49	12 133,49	100%	Brak ograniczeń	Nie
Belgia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Bułgaria	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Cypr	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Czechy	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Dania	12 133,49	12 133,49	100%	Brak ograniczeń	Nie
Estonia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Finlandia	12 133,49	12 133,49	100%	Brak ograniczeń	Nie
Francja	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Grecja	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Hiszpania	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Holandia	12 133,49	12 133,49	100%	Brak ograniczeń	Nie
Irlandia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Islandia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Liechtenstein	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie



Państwo	Ceny zbytu netto, o których mowa w art. 25 pkt 8 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych		Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
	Minimalna cena zbytu netto (PLN)	Maksymalna cena zbytu netto (PLN)			
Litwa	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Luksemburg	12 133,49	12 133,49	100%	Brak ograniczeń	Nie
Łotwa	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Malta	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Niemcy	12 133,49	12 133,49	100%	Brak ograniczeń	Nie
Norwegia	12 133,49	12 133,49	100%	Brak ograniczeń	Nie
Portugalia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Rumunia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Słowacja	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Słowenia	12 133,49	12 133,49	100%	Brak ograniczeń	Nie
Szwajcaria	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Szwecja	12133,49	12133,49	100%	Brak ograniczeń	Nie
Węgry	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Wielka Brytania	12 133,49	12 133,49	Produkt nierefundowany	Produkt nierefundowany	Produkt nierefundowany
Włochy	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie

### 3. Spis tabel

Tabela 1. Szacowana wielkość populacji generalnej w Polsce (dorośli), w latach 2016-2018.....	24
Tabela 2. Szacowana wielkość populacji, w której może być stosowane Blinicyto®, w latach 2016-2018 .....	24
Tabela 3. Oszacowanie populacji docelowej .....	26
Tabela 4. Oszacowanie populacji uwzględniające prognozowane udziały rynku .....	26
Tabela 5. Wartości TTO z badania <i>Aristides 2015</i> .....	28
Tabela 6. Proporcja populacji w poszczególnych stanach .....	29
Tabela 7. Wartości użyteczności dla stanów w modelu .....	29
Tabela 8. Wartości użyteczności dla stanów w modelu .....	31
Tabela 9. Charakterystyka komparatora .....	34
Tabela 10. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie .....	38
Tabela 11. Ceny wnioskowanej technologii uwzględnione w analizie (PLN) .....	39
Tabela 12. Koszt terapii blinatumomabem (PLN).....	39
Tabela 13. Koszt poszczególnych schematów chemioterapii uwzględnionych w analizie oraz średnia liczba cykli ich stosowania .....	40
Tabela 14. Koszt chemioterapii w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) .....	41
Tabela 15. Koszt hospitalizacji w trakcie przyjmowania terapii blinatumomabem .....	41
Tabela 16. Koszt hospitalizacji w trakcie przyjmowania chemioterapii .....	42
Tabela 17. Koszt monitorowania terapii blinatumomabem.....	42

---

Tabela 18. Koszt monitorowania chemioterapii.....	43
Tabela 19. Koszty dodatkowe związane z leczeniem .....	44
Tabela 20. Wycena świadczeń związana z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych .....	45
Tabela 21. Wycena terapii immunosupresyjnej.....	46
Tabela 22. Koszty leczenia działań niepożądanych po wykonaniu przeszczepu - choroba GVHD .....	46
Tabela 23. Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy.....	47
Tabela 24. Wycena świadczeń związana z ponownym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.....	47
Tabela 25. Wycena świadczeń związana z HSCT uwzględniająca odsetek przeżycia chorych .....	48
Tabela 26. Koszty związane z HSCT uwzględnione w analizie.....	49
Tabela 27. Świadczenia związana z opieką paliatywną .....	50
Tabela 28. Koszt pobytu w hospicjum stacjonarnym .....	50
Tabela 29. Koszt leczenia żywieniowego.....	51
Tabela 30. Koszt teleradioterapii paliatywnej.....	51
Tabela 31. Koszt leczenia przeciwbólowego .....	52
Tabela 32. Koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej .....	52
Tabela 33. Koszt rehabilitacji.....	52
Tabela 34. Wycena świadczeń związana z opieką paliatywną.....	53
Tabela 35. Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej oraz komparatora z dyskontowaniem kosztów .....	53

---

---

Tabela 36. Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej oraz komparatora bez dyskontowania kosztów.....	54
Tabela 37. Koszt różniący terapii jednego chorego .....	55
Tabela 38. Roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Blincyto <sup>®</sup> .....	55
Tabela 39. Obszary terapeutyczne badań klinicznych prowadzonych przez Amgen.....	56
Tabela 40. Procentowy udział nakładu firmy Amgen na różne fazy badań klinicznych.....	57
Tabela 41. Ceny leków (w schematach chemioterapii) uwzględnione w analizie (PLN) .....	63
Tabela 42. Ceny leków uwzględnione w wycenie terapii immunosupresyjnej (PLN) .....	69
Tabela 43. Porozumienia cenowe w krajach, gdzie produkt leczniczy Blincyto <sup>®</sup> jest dostępny .....	71

---

---

## 4. Bibliografia

1. Amgen 2014, Clinical Study Report: Historical Comparator Study 20120310. An Analysis of Historical Data on Hematological Remission Rates and Survival among Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), Amgen: 1-381
  2. Aristides M., Barlev A., Barber B., i in., *Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom*, Health and Quality of Life Outcomes 2015
  3. ██████████ i in., *Blinicyto<sup>®</sup> (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*
  4. Bolwell B., Sobecks R., Pohlman B., *A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation*, Bone Marrow Transplant 2004, 34(7):621-5
  5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Blinicyto<sup>®</sup> zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
  6. Dane dostarczone przez Zamawiającego
  7. Dane refundacyjne NFZ <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> (data dostępu: 23.03.2016 r.)
  8. Estymator, *Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków, Badanie przeprowadzone przez firmę Estymator we wrześniu 2006 roku na reprezentatywnej, 800 osobowej próbie mieszkańców Polski w wieku od 18 do 80*, [http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA\\_I\\_NADWAGA\\_POLAKOW\\_\\_raport.pdf](http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf)
  9. EURODIS – European Organization for Rare Diseases, *Rare Diseases: understanding this Public Health Priority*, listopad 2004, (data dostępu: 14.04.2016 r.) [http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps\\_document-EN.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf)
-

10. Gökbüget N., Hauswirth A., Kneba M., i in., *Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*, <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/acute-lymphoblastic-leukemia-all/@@view/html/index.html>; (data dostępu: 17.03.2016 r.)
11. Informator o umowach NFZ na rok 2015
12. Kantarjian H., Thomas D., O'Brien S., i in., *Long-Term Follow-Up Results of Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone (Hyper-CVAD), a Dose-Intensive Regimen in Adult Acute Lymphocytic Leukemia*, American Cancer Society 2004, str. 2788-2801
13. Konferencja poświęcona chorobom rzadkim, <http://www.mp.pl/kurier/138189>, <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Landa-do-konca-roku-powstanie-Narodowy-Plan-Chorob-Rzadkich,159515,6.html>
14. ██████████ i in., *Blinicyto<sup>®</sup> (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
15. Krawczyk-Kuliś M., Kyracz-Krzemień S., *Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej*, *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, Nr 3, str. 395–402
16. Łanda K., *Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*, *Wydawnictwo CEESTAHC*, Kraków/Warszawa 2009, strony 244-258
17. National Cancer Institute, *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ)*, 2015 (February 22, 2015)
18. NCI (National Cancer Institute), *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment – Health Professional Version (PDQ<sup>®</sup>)*, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page2>; (data dostępu: 17.03.2016 r.)
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.

- 
20. Oriol A., Vives S., Hernández-Rivas J.-M., *Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group*, *Haematologica* 2010; 95(4), str. 589-596
  21. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Giebel, S., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne*, 2013
  22. Predham B., Buchholz S., Henke's Med-Math, 2009  
[http://downloads.lww.com/wolterskluwer\\_vitalstream\\_com/sample-content/9780781799867\\_Predham/samples/Chapter009.pdf](http://downloads.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/sample-content/9780781799867_Predham/samples/Chapter009.pdf)
  23. Program lekowy: Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu *Philadelphia* w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)
  24. Ruutu T., Niederweiser D., Gratwohl A., *A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT*, *Bone Marrow Transplant* 1997, 19(8):759-64
  25. Seferyńska I., Warzocha K., *A registry report from the Institute of Hematology and Transfusion Medicine on adult morbidity for acute leukemias between 2004–2010 in Poland made on behalf of the Polish Adult Leukemia Group (PALG)*, *Hematologia* 2014;5(2): 162-172
  26. Stowarzyszenie ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w Polsce (PALG), Giebel S., Odpowiedź listowna dotycząca zasadności finansowania blinatumomabu ze środków publicznych skierowana do Amgen Sp. z.o.o., 25.03.2016
  27. Tavemier E., Boiron J.-M., Huguer F., *Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial*, *Leukemia* 2007, 21, 1907–1914
  28. Topp M.S., Gökbüget N., Stein A.S., i in., *Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study*, *Lancet Oncol* 2014
  29. Topp M., Stein A., Gökbüget N., *Blinatumomab improved overall survival in patients with relapsed or refractory philadelphia negative b-cell precursor acute lymphoblastic*
-

---

*leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER),*  
<http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/135182/max.topp.blinatumomab.improve.d.overall.survival.in.patients.with.relapsed.or.html?f=m3> (data dostępu 01.06.2016)

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 poz. zm.)
  31. Zarządzenie nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
  32. Zarządzenie Nr 73/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna, z późniejszymi zmianami
  33. Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
  34. Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
  35. Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza, z późniejszymi zmianami
  36. Zarządzenie nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
  37. Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-