



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 wpływu na system ochrony zdrowia  
Wersja 1.2

**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 2016 r.

[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. Ponadto 20 października 2016 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.860.2016.4.MKR. Pierwotnie analiza została zakończona 1 czerwca 2016 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Zdefiniowanie populacji;</li> <li>⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej;</li> <li>⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy;</li> <li>⊗ Aspekty etyczne i społeczne</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wnioski końcowe;</li> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Ocena kosztów</li> </ul>

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

**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>6</b>
<b>1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....</b>	<b>10</b>
<b>2. Analiza wpływu na budżet .....</b>	<b>10</b>
2.1. Metodyka analizy .....	10
2.2. Horyzont czasowy .....	11
2.3. Perspektywa .....	12
2.4. Scenariusze porównywane .....	12
2.5. Populacja.....	13
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana .....	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	17
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	17
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	17
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją .....	19
2.6. Analiza kosztów .....	19
2.6.1. Koszt leków .....	19
2.6.2. Koszt hospitalizacji .....	28
2.6.3. Koszt monitorowania .....	29
2.6.4. Koszty dodatkowe związane z leczeniem .....	30
2.6.5. Koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych ...	31
2.6.6. Koszty opieki paliatywnej.....	36
2.6.7. Podsumowanie kosztów .....	40

---

---

2.7. Podsumowanie danych wejściowych .....	41
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy .....	42
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe .....	43
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	43
<b>3. Analiza wrażliwości .....</b>	<b>46</b>
<b>4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....</b>	<b>55</b>
<b>5. Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>55</b>
<b>6. Założenia i ograniczenia .....</b>	<b>57</b>
<b>7. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>58</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>60</b>
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	60
8.2. Ceny leków uwzględnionych przy wycenie chemioterapii i immunosupresji .....	61
8.1. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną .....	69
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	72
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej .....	74
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>75</b>
<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>76</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>78</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALL	ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> - ostra białaczka limfoblastyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CR	ang. <i>complete remission</i> – pełna remisja
CRh	ang. <i>complete remission with partial haematological recovery</i> – pełna remisja z częściowym cofnięciem hematologicznym
CRsg	ang. <i>complete remission by study group</i> – remisja całkowita, w zależności od grupy badawczej
FLAM	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę, cytarabinę i mitoksantron
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	ang. <i>graft versus host disease</i> - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HLA	ang. <i>human leukocyte antigens</i> – ludzkie antygeny leukocytarne
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
Hyper-CVAD	schemat chemioterapii składający się z: cyklofosfamid, 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
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PALG	ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i> – Stowarzyszenie ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w Polsce
R-hyper-CVAD	schemat chemioterapii analogiczny do hyper-CVAD, z dodatkowym wykorzystaniem rytuksymabu
RSA	ang. <i>risk sharing agreement</i> – umowa podziału ryzyka
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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* w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w Programie lekowym (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).

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

### METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Różnice w wynikach pomiędzy perspektywą wspólną (obejmującą perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) 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. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2017 do grudnia 2018 roku (dalej okres od stycznia 2017 do grudnia 2017 określano również jako I rok refundacji, a okres od stycznia 2018 roku do grudnia 2018 roku jako II rok refundacji).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią osoby dorosłe z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oraz badań epidemiologicznych i obserwacyjnych.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której blinatumomab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek

---

---

prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* stosowana jest jedynie chemioterapia. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której blinatumomab stosowany w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w programie lekowym. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych z populacji docelowej stosowany będzie blinatumomab oraz chemioterapia.

Prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] 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. Biorąc pod uwagę również to, iż alternatywną terapią jest jedynie chemioterapia, udział blinatumomabu powinien być wysoki. Uwzględnienie wysokiego udziału technologii wnioskowanej jest założeniem konserwatywnym.

Całkowite koszty stosowania blinatumomabu i chemioterapii (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu hospitalizacji (w ramach kosztu hospitalizacji zawiera się koszt podania leków), kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu dodatkowych procedur związanych z leczeniem, kosztu przeszczepów oraz kosztu opieki paliatywnej w perspektywie płatnika publicznego. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego.

Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego, czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym)

---

a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

[Redacted text block]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: parametrów populacyjnych, rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej i parametrów kosztowych.

## WYNIKI

[Redacted text block]

### Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych blinatumomabu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego w porównaniu do sytuacji obecnej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



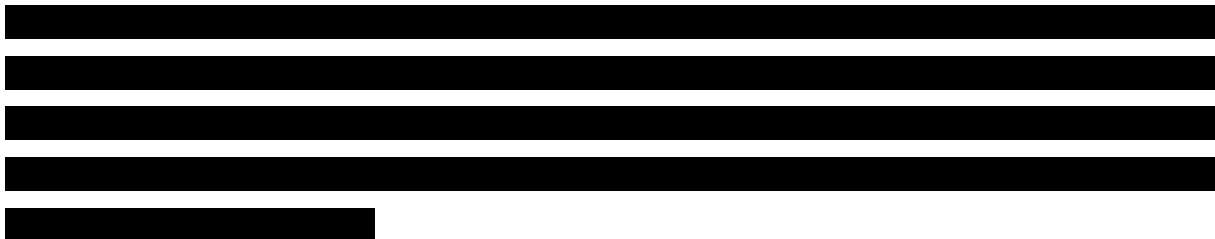
---

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu blinatumomabu (Blinicyto®) do nowego *Programu lekowego*: 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).

Wzrost wydatków budżetowych jest spowodowany wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, niż terapii aktualnie stosowanych w Polsce. Podkreślić jednak należy, że finansowanie blinatumomabu przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia jej skuteczności, a tym samym do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

Należy również zwrócić uwagę, iż zgodnie z opinią Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych blinatumomab należy do najbardziej obiecujących nowych leków zatem finansowanie tej terapii ze środków publicznych wpisuje się w oczekiwania lekarzy i pacjentów.



---

## 1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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* w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek: stosowany w programie lekowym.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Blinicyto<sup>®</sup> (blinatumomab) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

## 2. Analiza wpływu na budżet

### 2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [12] oraz publikacji: *Seferyńska 2014* [24], *Göckbuget 2012* [8], *NCI 2015* [17], *Krawczyk-Kulis 2010* [16], *Kantarjian 2004* [14], *Tavernier 2007* [28] i *Oriol 2010* [19].
  2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2017 roku.
  3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
  4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (chemioterapii).
-

5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano najczęściej na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

## 2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 22].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2017-2018. W przypadku programów lekowych, które wyznaczają standard terapeutyczny i gdzie występują ściśle

określone reguły leczenia chorych, stabilizacji należy oczekiwać w okresie pierwszych dwóch lat trwania programu.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwana *Ustawą o refundacji*) [30] pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

### 2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, analiza została przeprowadzona: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [31]).

Ze względu na nieznaczące różnice pomiędzy perspektywą wspólną i płatnika publicznego, odstąpiono od dodatkowego pokazywania wyników w perspektywie wspólnej.

### 2.4. Scenariusze porównywane

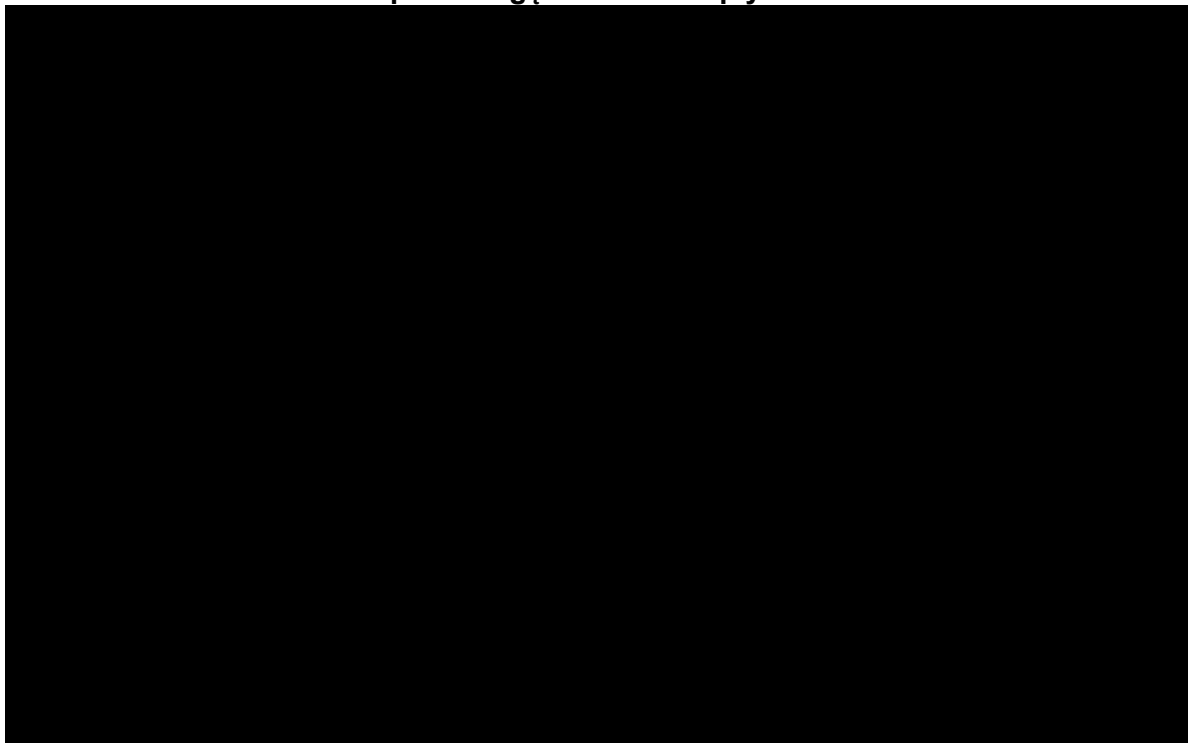
W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [18]).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.



**Rysunek 1.**  
**Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet**



## 2.5. Populacja

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [22] oszacowano roczną liczebność populacji:

- ⊗ obejmującej wszystkich chorych, u których produkt leczniczy Blinicyto® może być stosowany;

- ⊗ docelowej, wskazanej we wniosku;
- ⊗ w której Blincyto® jest obecnie stosowane;
- ⊗ w której Blincyto® będzie stosowane w wyniku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku.

Wielkość populacji określono na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [12] oraz publikacji: *Seferyńska 2014* [24], *Gökbuget 2012* [8], *NCI 2015* [17], *Krawczyk-Kulis 2010* [16], *Kantarjian 2004* [14], *Tavernier 2007* [28] i *Oriol 2010* [19].

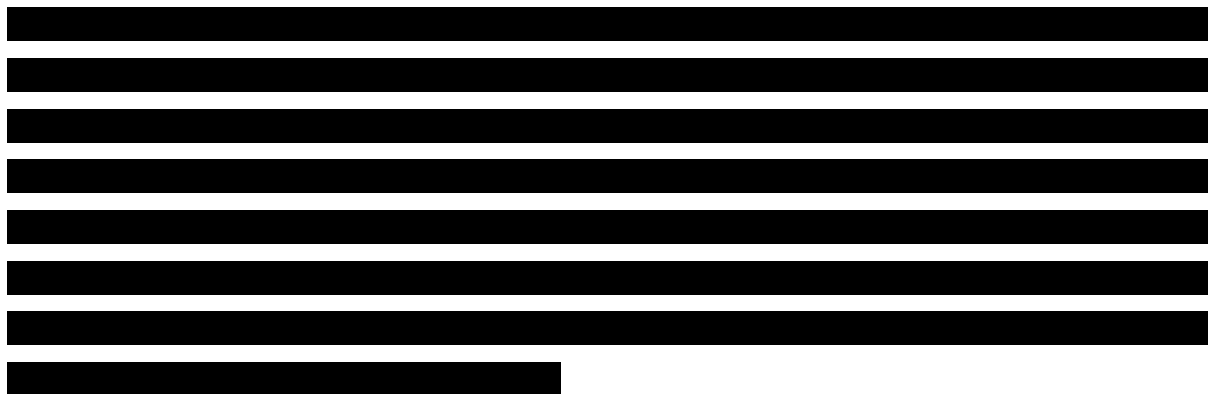
### 2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Blincyto®*, blinatumomab wskazany jest w leczeniu [5]:

- ⊗ dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia*.

Punktem wyjściowym oszacowania populacji docelowej było ustalenie liczby ludności w Polsce w wieku powyżej 18 r.ż. Na podstawie danych z GUS określono populację dorosłych w Polsce w latach 2016-2018. Ze względu na to, iż liczebność populacji w Polsce jest względnie stała w czasie (Tabela 1), w obliczeniach rozważanej w niniejszym rozdziale populacji, w kolejnych latach analizy uwzględniono populację wskazaną w roku 2016 (liczba dorosłych chorych 31 535 451). [REDACTED]

[REDACTED]



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

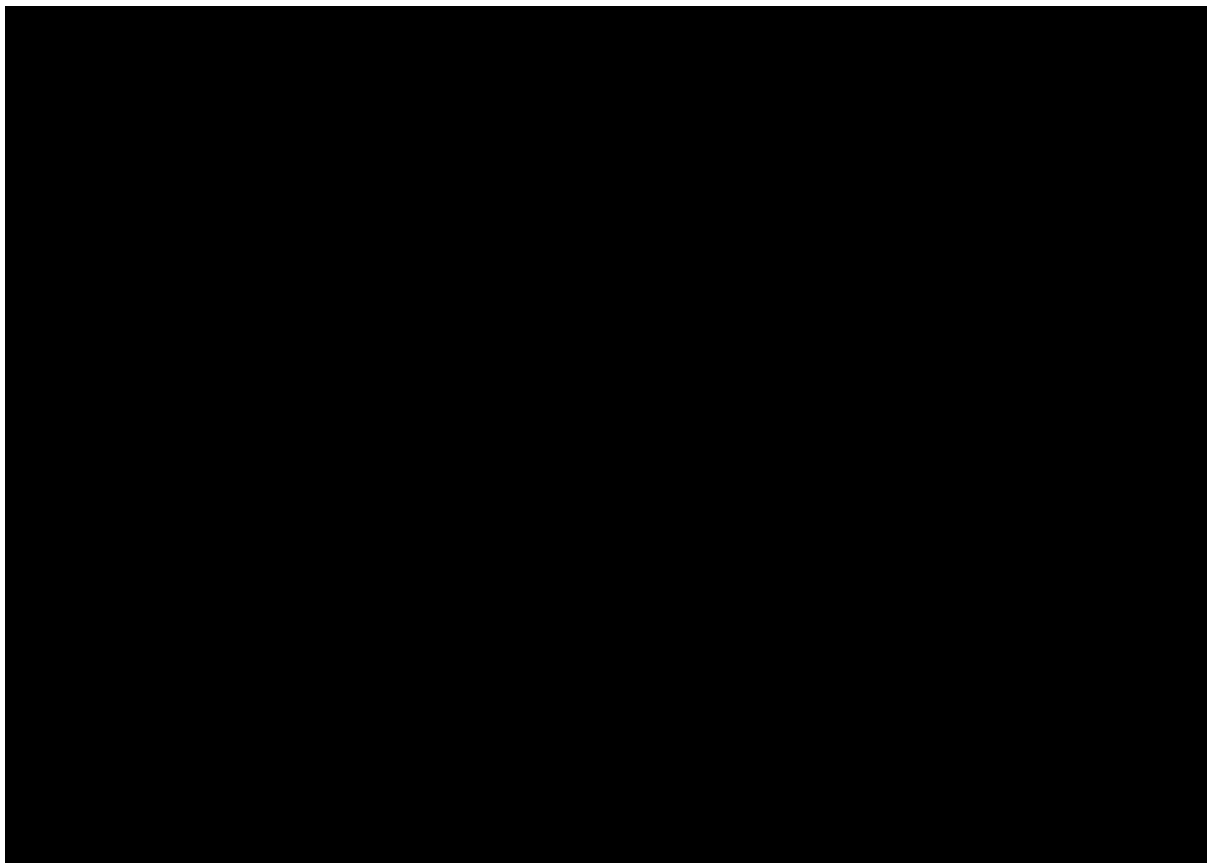
Populacja	Liczba osób		
	2016 r.	2017 r.	2018 r.
Dorośli w Polsce	31 535 451	31 515 230	31 490 346

**Tabela 2.**  
Szacowana wielkość populacji, w której może być stosowane Blinicyto<sup>®</sup>, 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]	[Redacted]

Klasyfikacje ostrych białacek limfoblastycznych wraz z informacjami, ile nowych zachorowań rocznie odnotowuje się w Polsce przedstawiono również na poniższym schemacie.

**Rysunek 2.  
Klasyfikacja ALL u osób dorosłych wraz z oszacowaniem liczby osób rozpoznawanych rocznie w Polsce**



[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted content]

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

### 2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Blinicyto®*, a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana [5]. Wielkość tej populacji przedstawiono powyżej w Tabeli 3 (rozdział 2.5.1.).

### 2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie blinatumomab nie jest w Polsce stosowany.

### 2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

W celu oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Blinicyto®, uwzględniono populację docelową oraz szacowane udziały w rynku.

### 2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie

[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]. Obecnie nie ma terapii uznanej za skuteczną, *Program lekowy* stworzyłby nowy standard leczenia. Dodatkowo wyniki *Analizy klinicznej* potwierdzają dużo wyższą skuteczność terapii blinatumomabem niż leczenia standardowego [15]. [REDACTED]

[REDACTED]

### 2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

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

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

Wielkość dostaw blinatumomabu (Blinicyto®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

---

### **2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją**

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji blinatumomabu, lek ten nie będzie stosowany.

## **2.6. Analiza kosztów**

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [3]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

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.

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

### **2.6.1. Koszt leków**

#### **2.6.1.1. Dawkowanie leków**

#### **BLINATUMOMAB**

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Blinicyto®* [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 Blinicyto<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* [21].

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* [29], że w terapii, jeden chory zużywa średnio 42 fiołki leku Blinicyto<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 5.**  
**Charakterystyka komparatora**

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
FLAM / mini-FLAM**				

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<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: ostrej białaczki limfoblastycznej, ostrej białaczki szpikowej, nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym; złośliwych chłoniaków nieziarnicznych) Dużymi dawkami cytarabiny wskazane jest leczenie opornych na leczenie chłoniaków nieziarnicznych, opornych na leczenie ostrej białaczki szpikowej i limfoblastycznej 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 lite 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 sutka, 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>Dokсорubicyna (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 nieziarniczy; zaawansowany szpiczak mnogi; drobnokomórkowy rak płuca; rak piersi; nawrót raka jajnika; leczenie ogólnoustrojowe miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka pęcherza moczowego; podawanie dopęcherzowe w profilaktyce powierzchownego 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 miniFLAM: 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 poniższej tabeli znajduje się dokładny opis dawkowania substancji, w każdym ze schematów chemioterapii, uwzględniony w niniejszej analizie.

**Tabela 6.**  
**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	
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> [20] (zgodnie ze źródłem: średnie BSA (powierzchnia ciała, ang. *body surface area*): "Normal" BSA: 1,7 m<sup>2</sup>)

### 2.6.1.2. 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 8.1. 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 7.).

**Tabela 7.**  
**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* [29], że w terapii, jeden chory zużywa średnio 42 fiołki leku Blinicyto®, czyli otrzymuje 1,64 cyklu terapii. Stąd oszacowano ostateczny koszt terapii blinatumomabem uwzględniany w analizie.

**Tabela 8.**  
**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 6) oraz ceny substancji na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ [18]. 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 [8]). Ceny uwzględnionych substancji na podstawie Obwieszczenia MZ przedstawiono w Rozdziale 8.2. 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 9.**  
**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
	Doksorubicyna	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
	Doksorubicyna	39,25		
	Metotreksat	134,95		
	Cytarabina	1 808,92		
	Winkrystyna	108,06		
	Deksametazon	Lek podawany w ramach hospitalizacji		
	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		
	Mitoksantron	361,46		

Na podstawie opinii ekspertów określono udziały stosowania podanych chemioterapii. Uwzględniając udziały oraz oszacowane koszty poszczególnych schematów oszacowano średni całkowity koszt stosowania chemioterapii.

**Tabela 10.**  
**Koszt chemioterapii w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)**



### 2.6.2. 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 w badaniu *Topp 2015* [29] chorzy dostają średnio 1,64 cykli 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 [32]. 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 11.**  
**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. [38], 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 [13], to sumaryczny koszt świadczenia wynosi 28 600 PLN.

**Tabela 12.**  
**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

### 2.6.3. 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 13.**  
**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 [37], a wartość jednego punktu z Informatora o umowach [13].

Poniżej w tabeli znajduje się dokładny sposób wyceny monitorowania chemioterapii.

**Tabela 14.**  
**Koszt monitorowania chemioterapii**

Świadczenie	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt jednego świadczenia (PLN)	Średnia liczba cykli chemioterapii	Koszt monitorowania chemioterapii (PLN)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52,00	260,00		

#### 2.6.4. 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. Koszty powyższych badań uwzględniono w obu ramionach, ponieważ są zalecane przez ekspertów klinicznych w pierwszym roku po rozpoczęciu terapii, zaś monitorowanie chemioterapii i *Programu lekowego* trwa znacznie krócej, czyli średnio ok. 27<sup>1</sup> dni (1,13 cyklu) dla chemioterapii oraz 60 dni dla blinatumomabu. Wyceny powyższych świadczeń oszacowano na podstawie Załączników 5a, 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ [35], 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 wraz z parametrami biochemicznymi, wycenę punktową świadczenia W14 *Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* oraz koszty punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ [13].

<sup>1</sup> Liczbę dni oszacowano biorąc pod uwagę wyniki badania ankietowego dotyczące długości trwania poszczególnych schematów chemioterapeutycznych (liczbę dni jednego cyklu oraz średnią liczbę cykli w terapii) i ich udział w stosowanej chemioterapii ogółem.

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione dane kosztowe dla wskazanych świadczeń.

**Tabela 15.**  
**Koszty dodatkowe związane z leczeniem**

Badania	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt punktu* (PLN)	Koszt jednorazowy (PLN)	Liczba badań w ciągu roku	Koszt roczny (PLN)
Morfologia krwi z parametrami biochemicznymi	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9	63,00	1	63,00
Mielogram + morfologia z parametrami biochemicznymi	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	17	9	153,00	1	153,00

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

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

Koszty związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *hematopoietic stem cell transplantation*) zostały podzielone na koszty związane z leczeniem początkowym oraz na późniejsze koszty po przeszczepie. Na podstawie statystyk JGP z 2014 roku dla grup S22 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA i S23 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego, stwierdzono przeprowadzenie 151 przeszczepień 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 przeszczepienia określono korzystając z Załączników 1, 2, 3 do zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ [38]. Dodatkowo oszacowano koszt diagnostyki potencjalnego dawcy oraz koszt terapii immunosupresyjnej. Wycena świadczeń znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 16.**

**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* [23] 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 [18] (ceny za miligram ważone liczbą zrefundowanych miligramów w okresie od stycznia do grudnia 2015 roku [8]). Ceny uwzględnionych prezentacji leków zamieszczono rozdziale 8.2.

Szczegółowe dane dotyczące wyceny terapii immunosupresyjnej znajdują w tabeli poniżej.



**Tabela 17.**  
**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 masę ciała równą 72,5 kg na podstawie wyników badania dotyczących wagi Polaków [10] oraz powierzchnię ciała równą 1,7 [20] (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 [38]. Informacje o typach choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wraz z wyceną ich leczenia przedstawiono w poniższej tabeli. Przyjęto koszt punktu na poziomie 52 PLN [13]. Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że 65% chorych wymaga leczenia GVHD oraz równy udział pomiędzy trzema wymienionymi wcześniej typami świadczeń.

**Tabela 18.**  
**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 19.**  
**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 20).

**Tabela 20.**  
**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 21.**  
**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>				
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	122 356,00	0,28	1,00	33 838,38
Przeszczepienie 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>				
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	122 356,00	0,03	0,26	862,88
Przeszczepienie 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 22.**  
**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>

### 2.6.6. Koszty opieki paliatywnej

Koszty opieki paliatywnej zostały naliczone jednorazowo wszystkim chorym, oprócz podgrupy, która została uznana za „long term survivors” (chorzy, u których zgodnie z modelem ekonomicznym nie wystąpiła zgon w okresie 60 miesiąca od rozpoczęcia terapii). W przypadku terapii Blinicyto® koszt opieki paliatywnej dotyczy 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 [15].

**Tabela 23.**  
**Świadczenia związane z opieką paliatywną**



\* Uwzględniono czas stosowania równy długości stanu paliatywnego (średnia wartości wskazanej przez ekspertów).

### **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 [13] oraz Zarządzenia NFZ 73/2013/DSOZ [33]. W tabeli poniżej przedstawiono koszt uwzględnionego świadczenia.

**Tabela 24.**  
**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 [38], a koszt punktu na podstawie Informatora o umowach NFZ. Koszt uwzględnionego świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25.**  
**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 26.**  
**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 [18], podstawę limitu w grupie limitowej: 149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu, tj. Doltard<sup>®</sup>, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg, kod EAN: 5909990724918. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie koszty leczenia przeciwbólowego.

**Tabela 27.**  
**Koszt leczenia przeciwbólowego**

Substancja	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Limit finansowania (PLN)	Koszt NFZ/mg (PLN)	Koszt dobowy (PLN)
Morfina	Doltard <sup>®</sup> , 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 28.**  
**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 [36].

**Tabela 29.**  
**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 30.**  
**Wycena świadczeń związanych z opieką paliatywną**



### 2.6.7. Podsumowanie kosztów


**Tabela 31.**  
**Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej oraz komparatora**

--	--	--



[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]

## 2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**  
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja Polski w latach 2016-2018	Rozdział 2.5.1	GUS [12]
Odsetek zachorowalności na ALL na mln populacji	0,000004	Seferyńska 2014 [24]
Odsetek chorych ALL z komórkami B	0,76	Seferyńska 2014 [24]
Odsetek prekursorów komórek linii B	0,95	Gökbuget 2012 [8], NCI 2015 [17]
Odsetek bez chromosomu <i>Philadelphia</i>	0,75	Krawczyk-Kulis 2010 [16]
Odsetek odpornej/nawrotowej ALL	0,51	Kantarjian 2004 [14], Tavernier 2007 [28], Oriol 2010 [19]

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia liczba zużytych fiolek Blinicyto® w terapii	42	Topp 2014 [29]
Koszt hospitalizacji	Rozdział 2.6.2	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [32], [38]
Koszt monitorowania	Rozdział 2.6.3	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [23], [37]
Koszty dodatkowe związane z leczeniem	Rozdział 2.6.4	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [35]
Koszty związane z przeszczepieniem	Rozdział 2.6.5	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ [38], i Obwieszczenia MZ [18]
Koszty opieki paliatywnej	Rozdział 2.6.6	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [23], [37]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia [30]. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [25] wnioskować można, że w horyzoncie analizy warunek powyższy nie zostanie spełniony (w 2014 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 94,45% planowanego budżetu na refundację). W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowana wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego

---

(wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

### **2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe**

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę prognozowaną liczbę nowych zachorowań w 2015 roku. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około 2,91 mln PLN w 2015 roku.

Obecnie blinatumomab nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

### **2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe**

[Redacted content]

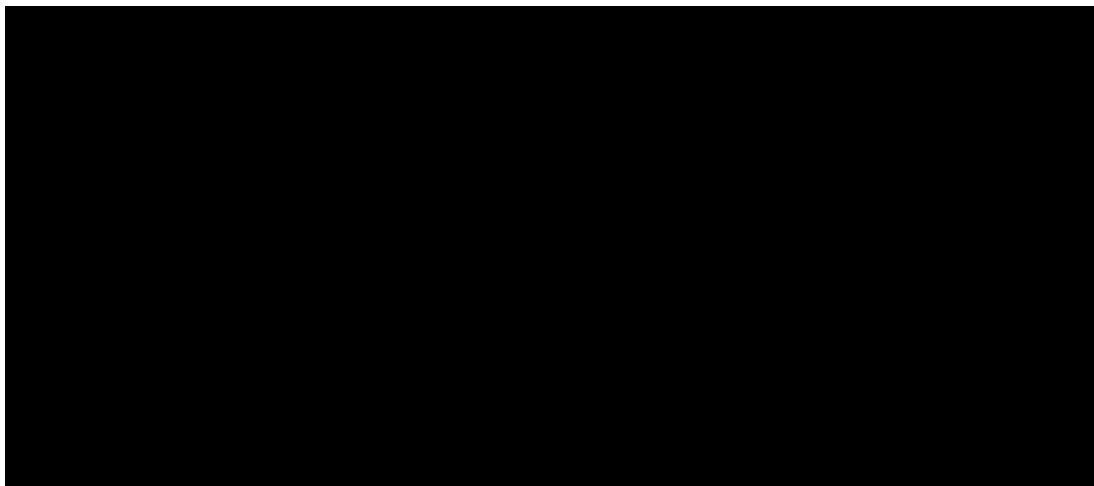


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### **3. Analiza wrażliwości**

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.



[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]	[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]



\* Niższe wartości wskazują na wyższą śmiertelność i niższą przeżywalność i odwrotnie

---

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

---









---

## 4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu 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*, w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

## 5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Blinicyto<sup>®</sup> w ramach programu lekowego, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia przyczynia się do znacznej poprawy wyników w odniesieniu do remisji oraz czasu przeżycia całkowitego porównaniu z wynikami leczenia intensywną chemioterapią w grupie historycznej (*Badanie 20120310*). 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 [REDACTED] (odpowiednio 5,9 i [REDACTED]). Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego i 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosiło w grupie leczonej blinatumomabem odpowiednio 50% i 28%.

[REDACTED]  
[REDACTED] Całkowity odsetek odpowiedzi CR/CRh (42,9%) uzyskany dzięki leczeniu blinatumomabem w *Badaniu MT103 211* po pierwszych dwóch cyklach terapii uważany jest za istotny w przypadku dorosłych chorych na nawrotową/oporną na leczenie

---

ostrą białaczkę limfoblastyczną. W ramach oceny profilu bezpieczeństwa blinatumomabu wskazano jako najczęstsze działania niepożądane gorączkę, ból głowy, zmęczenie, nudności, drżenie, hipokaliemię, biegunkę i dreszcze. Mając to na względzie, stosunek korzyści do ryzyka w stosowaniu blinatumomabu w proponowanym wskazaniu został uznany przez Europejską Agencję Leków za pozytywny.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 38.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczących stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

**Tabela 38.**  
**Aspekty społeczne i etyczne**

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Tak <sup>2</sup>
<b>Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:</b>	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie

<sup>2</sup> Uwzględniono twierdzącą odpowiedź na zadane pytanie, ponieważ obecnie stosowana chemioterapia ratunkowa nie jest skuteczna zgodnie z opinią PALG.



Warunek	Wartość
<b>Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:</b>	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
<b>Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:</b>	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

## 6. Założenia i ograniczenia

W analizie uwzględniono, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie Blinicyto® 38,5 mikrograma proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, w związku z tym, że będzie jedynym lekiem w danej grupie limitowej. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Ze względu na nieznaczące różnice pomiędzy perspektywą wspólną i płatnika publicznego, odstąpiono od dodatkowego pokazywania wyników w perspektywie wspólnej.

W wycenie kosztów w ramieniu blinatumomabu oraz w ramieniu leczenia standardowego wykorzystano wyniki badania ankietowego [15].

W wycenie kosztów chemioterapii, koszt substancji deksametazon wliczono w koszt hospitalizacji, ponieważ nie znajduje się ona w wykazie leków refundowanych w chemioterapii (lista C).

Koszt monitorowania nowego *Programu lekowego* przyjęto taki, jak dla programu: Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem *Philadelphia* (Ph+) (ICD-10 C91.0) z uwagi na podobny zakres badań wchodzących w skład diagnostyki i monitorowania.

W wycenie dodatkowych kosztów związanych z leczeniem założono, że poza morfologią krwi zostanie wykonane badanie co najmniej dwóch parametrów biochemicznych z listy W1 w ramach pełnej morfologii krwi z parametrami biologicznymi.

Przy wycenie leczenia paliatywnego, koszt bólu oszacowano tylko na podstawie prezentacji będącej podstawą limitu w grupie limitowej: 149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu.

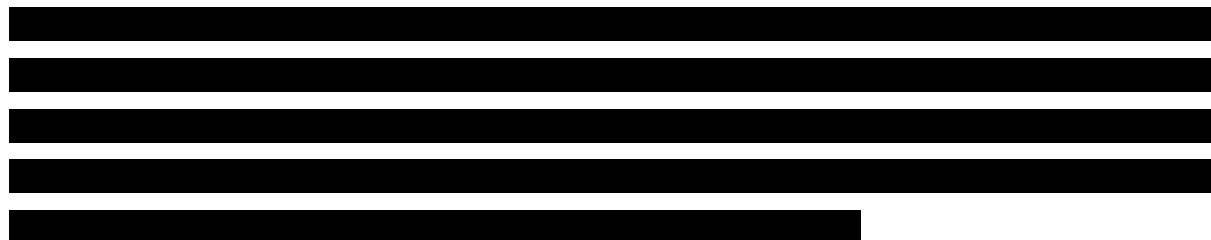
Koszty uwzględnione w niniejszej analizie przyjęto na podstawie modelu wykonanego w *Analizie ekonomicznej* [3]. W zawiązku z powyższym ograniczenia przedstawione w *Analizie ekonomicznej* dotyczące kosztów uwzględnionych technologii oraz modelowania występują również w niniejszej analizie.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny miesiąc trwa 30,4 dni.

## 7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Blinicyto® (blinatumomab) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności: lek stosowany w programie lekowym.

[Redacted content]



Finansowanie blinatumomab w ramach kategorii dostępności: lek stosowany w programie lekowym przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu *Philadelphia* i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór leczenia najkorzystniejszy dla określonego chorego.

Należy również zwrócić uwagę, iż zgodnie z opinią Stowarzyszenia ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych w Polsce blinatumomab należy do najbardziej obiecujących nowych leków i finansowanie tej terapii ze środków publicznych w rozważanej populacji docelowej jest w pełni uzasadnione.

---

## 8. Załączniki

### 8.1. 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*. Podstawą limitu w nowej grupie limitowej będzie opakowanie leku Blincyto® zawierające 1 fiolkę z 38,5 mikrogramami proszku do sporządzania koncentratu (jako jedyna prezentacja w nowej grupie limitowej).

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

**Tabela 39.**  
**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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe <sup>®</sup> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	86,4	90,72	81,64
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe <sup>®</sup> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	172,8	181,44	163,28
Doxorubicinum	Doxorubicin medac <sup>®</sup> , roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	16,09	16,89	8,16
Doxorubicinum	Doxorubicin medac <sup>®</sup> , roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	30,24	31,75	16,33
Doxorubicinum	Doxorubicin medac <sup>®</sup> , roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	38,88	40,82	40,82
Doxorubicinum	Doxorubicin medac <sup>®</sup> , roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	103,68	108,86	108,86
Doxorubicinum	Doxorubicin medac <sup>®</sup> , roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	138,24	145,15	145,15
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord <sup>®</sup> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	7,24	7,6	7,6
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord <sup>®</sup> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	32,4	34,02	34,02



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord <sup>®</sup> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	135	141,75	141,75
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord <sup>®</sup> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	17,28	18,14	16,33
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord <sup>®</sup> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	66,96	70,31	70,31
Cytarabinum	Alexan <sup>®</sup> , roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	42,12	44,23	44,23
Cytarabinum	Alexan <sup>®</sup> , roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	84,24	88,45	88,45
Cytarabinum	Alexan <sup>®</sup> , roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	168,48	176,9	176,9
Cytarabinum	Alexan <sup>®</sup> , roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	8,42	8,84	8,84
Cytarabinum	Cytarabine Kabi <sup>®</sup> , roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	8,42	8,84	8,84
Cytarabinum	Cytarabine Kabi <sup>®</sup> , roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	39,96	41,96	41,96
Cytarabinum	Cytarabine Kabi <sup>®</sup> , roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	79,92	83,92	83,92

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 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
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	378	396,9	396,9
Rituximabum	MabThera®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26
Rituximabum	MabThera®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15

**Tabela 40.**  
**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

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

## 8.1. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną

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

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

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

## 8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

**Tabela 41.**  
**Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań***

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d
13.	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 150px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 150px;"></div>
13.1.	<p>Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej)</li> <li>• w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej)</li> </ul>	TAK, rozdział 8.1.

### 8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 42.

Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku





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

## 9. Spis tabel

<b>Tabela 1. Szacowana wielkość populacji generalnej w Polsce (dorośli), w latach 2016-2018.....</b>	<b>15</b>
<b>Tabela 2. Szacowana wielkość populacji, w której może być stosowane Blinicyto®, w latach 2016-2018.....</b>	<b>15</b>
Tabela 3. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana .....	17
<b>Tabela 4. Oszacowanie populacji uwzględniając prognozowane udziały rynku.....</b>	<b>18</b>
Tabela 5. Charakterystyka komparatora .....	20
<b>Tabela 6. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie .....</b>	<b>25</b>
<b>Tabela 7. Ceny wnioskowanej technologii uwzględnione w analizie (PLN) .....</b>	<b>26</b>
<b>Tabela 8. Koszt terapii blinatumomabem (PLN) .....</b>	<b>26</b>
<b>Tabela 9. Koszt poszczególnych schematów chemioterapii uwzględnionych w analizie oraz średnia liczba cykli ich stosowania .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 10. Koszt chemioterapii w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN).....</b>	<b>28</b>
<b>Tabela 11. Koszt hospitalizacji w trakcie przyjmowania terapii blinatumomabem .....</b>	<b>28</b>
<b>Tabela 12. Koszt hospitalizacji w trakcie przyjmowania chemioterapii .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 13. Koszt monitorowania terapii blinatumomabem .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 14. Koszt monitorowania chemioterapii .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabela 15. Koszty dodatkowe związane z leczeniem .....</b>	<b>31</b>
<b>Tabela 16. Wycena świadczeń związana z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.....</b>	<b>32</b>
<b>Tabela 17. Wycena terapii immunosupresyjnej.....</b>	<b>33</b>
Tabela 18. Koszty leczenia działań niepożądanych po wykonaniu przeszczepu - choroba GVHD .....	33
Tabela 19. Koszt pobrania i przetoczenia limfocytów dawcy .....	34
<b>Tabela 20. Wycena świadczeń związana z ponownym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych .....</b>	<b>34</b>
<b>Tabela 21. Wycena świadczeń związana z HSCT uwzględniająca odsetek przeżycia chorych .....</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 22. Koszty związane z HSCT uwzględnione w analizie .....</b>	<b>36</b>
<b>Tabela 23. Świadczenia związana z opieką paliatywną.....</b>	<b>37</b>

<b>Tabela 24. Koszt pobytu w hospicjum stacjonarnym .....</b>	<b>37</b>
<b>Tabela 25. Koszt leczenia żywieniowego .....</b>	<b>38</b>
<b>Tabela 26. Koszt teleradioterapii paliatywnej .....</b>	<b>38</b>
<b>Tabela 27. Koszt leczenia przeciwbólowego .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 28. Koszt jednej sesji psychoterapii indywidualnej .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 29. Koszt rehabilitacji .....</b>	<b>40</b>
<b>Tabela 30. Wycena świadczeń związana z opieką paliatywną .....</b>	<b>40</b>
Tabela 31. Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej oraz komparatora .....	40
Tabela 32. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet .....	41
	
	
Tabela 35. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych .....	47
	
	
Tabela 38. Aspekty społeczne i etyczne .....	56
<b>Tabela 39. Ceny leków (w schematach chemioterapii) uwzględnione w analizie (PLN) .....</b>	<b>61</b>
<b>Tabela 40. Ceny leków uwzględnione w wycenie terapii immunosupresyjnej (PLN) ....</b>	<b>67</b>
Tabela 41. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	72
Tabela 42. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku .....	74

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet .....	13
Rysunek 2. Klasyfikacja ALL u osób dorosłych wraz z oszacowaniem liczby osób rozpoznawanych rocznie w Polsce .....	16
	
	
	
	



## 11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. 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
3. ██████████ i in., *Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia – analiza ekonomiczna*
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 Blincyto® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
6. Dane dostarczone przez Zamawiającego
7. Dane dostarczone przez Zamawiającego, *Budget Impact Analysis of BLINCYTOTM in the Treatment of Adults With Relapsed or Refractory Ph(-) B-precursor Adult ALL in Poland - BIM Model Report*, Amgen 2016
8. Dane refundacyjne NFZ <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> (data dostępu: 23.03.2016 r.)
9. Dombret H., Thomas X., Chevallier P. i in., *Health care burden and economic costs of hospitalization during chemotherapy for adult patients with PH negative precursor relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in France: A retrospective chart review*, ISPOR poster presentation
10. 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)
11. 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.)
  12. GUS, Główny Urząd Statystyczny - Baza Demografia <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=Polska.zip&sys=prognozy> (data dostępu: 24.03.2016 r.)
  13. Informator o umowach NFZ na rok 2015
  14. 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
  15. ██████████ *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*
  16. 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
  17. 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.)
  18. 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.

- 
19. 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
  20. 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); (data dostępu: 12.04.2016 r.)
  21. 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)
  22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf)
  23. 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
  24. Seferyńska I., Warzocha K., *Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)*, *Hematologia* 2014, tom 5, nr 2, 162-172
  25. Sprawozdanie z działalności NFZ 2014, [http://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/\\_public/bip/uchwaly\\_rady/sprawozdanie\\_z\\_dzialalnosci\\_nfz\\_za\\_2014\\_rok.zip](http://www.nfz.gov.pl/gfx/nfz/userfiles/_public/bip/uchwaly_rady/sprawozdanie_z_dzialalnosci_nfz_za_2014_rok.zip) (data dostępu 17.03.2016 r.)
  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. Svahn B.M. i in., *Increased costs after allogeneic haematopoietic SCT are associated with major complications and re-transplantation*. Bone Marrow Transplantation. 2012; 47:706–715
  28. 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
  29. 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
  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. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
  32. 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)
  33. Zarządzenie Nr 73/2013/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
  34. Zarządzenie Nr 79/2013/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
  35. 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
  36. 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
-

- 
37. 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 chemioterapii
  38. 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
-