

*Uzupełnienie analityków Instytutu  
Arcana do raportu HTA dla  
produktu leczniczego Blincyto®  
(blinatumomab) w odpowiedzi na  
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie  
OT.4331.50.2019.TG.7*

**Instytut Arcana**

Ul. Kuklińskiego 17,

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

## Uwagi zawarte w piśmie OT.4331.50.2019.TG.7 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

### 1. UWAGA AOTMiT:

„1) W analizie wpływu na budżet nie wykorzystano aktualnych na dzień złożenia wniosku refundacyjnego komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków (§2 Rozporządzenia). Dla celów oszacowania kosztu schematu Ida-FLA korzystano z danych m.in. za 2018 rok, za okres styczeń-wrzesień, podczas gdy przed datą złożenia wniosku refundacyjnego, dnia 22.01.2019 roku, na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia opublikowano dane z 2018 roku za okres styczeń-październik.”

### ODPOWIEDŹ INAR:

W ramach przedłożonej analizy wpływu na budżet koszt schematu Ida-FLA wyznaczono w oparciu o dane na temat wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków wchodzących w skład ww. schematu z okresu X 2017 – IX 2018. Na prośbę AOTMiT uwzględniono dane DGL NFZ z miesiąca października 2018 tj. przesunięto horyzont rozważanych danych o 1 miesiąc (XI 2017 – X 2018). W poniższej tabeli dokonano porównania kosztu schematu Ida-FLA uwzględnionego w przedłożonej analizie wpływu na budżet z kosztem tego schematu wyznaczonym na podstawie zaktualizowanych danych DGL (XI 2017 – X 2018).

Tabela 1. Koszty leków w ramach schematu Ida-FLA – porównanie kosztów wyznaczonych w przedłożonej analizie wpływu na budżet (dane DGL z okresu X 2017 – IX 2018) oraz kosztów w oparciu o dane DGL z okresu XI 2017 – X 2018

Parametr		Schemat Ida-FLA		
		idarubicyna	fludarabina	cytarabina
Droga podania leku		■	■	■
Zalecana dawka [mg/m <sup>2</sup> ]		■	■	■
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m <sup>2</sup> ]			■	
Dawka jednorazowa [mg]		■	■	■
Średni koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	Dane DGL z okresu X 2017 – IX 2018	79,0111	1,5490	0,0875
	Dane DGL z okresu XI 2017 – X 2018	79,1261	1,5296	0,0875
Koszt jednorazowej dawki [PLN]	Dane DGL z okresu X 2017 – IX 2018	■	■	■
	Dane DGL z okresu XI 2017 – X 2018	■	■	■
Liczba podań/cykl		■	■	■
Koszt leku/cykl [PLN]	Dane DGL z okresu X 2017 – IX 2018	■	■	■
	Dane DGL z okresu XI 2017 – X 2018	■	■	■
Średnia liczba cykli/pacjent		■	■	■
Koszt leku/pacjent [PLN]	Dane DGL z okresu X 2017 – IX 2018	2 423,66	415,76	1 565,93
	Dane DGL z okresu XI 2017 – X 2018	2 427,19	410,55	1 566,29
Koszt schematu Ida-FLA/pacjent [PLN]	Dane DGL z okresu X 2017 – IX 2018		4 405,35	

Parametr	Schemat Ida-FLA		
	idarubicyna	fludarabina	cytarabina
Dane DGL z okresu XI 2017 – X 2018		4 404,03	
Różnica		-1,32	

Na podstawie dokonanego porównania należy stwierdzić, iż aktualizacja danych DGL wpływa w minimalnym stopniu na koszt schematu Ida-FLA tj. powoduje jego obniżenie o 1,32 PLN/pacjent. A zatem należy się spodziewać, iż wpływ zmiany kosztu schematu Ida-FLA na wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest również znikomy, stąd w ramach niniejszego uzupełnienia ograniczono się jedynie do przedstawionego wyżej zestawienia kosztów rozważanego komparatora.

## 2. UWAGA AOTMiT:

„2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

W analizie klinicznej wnioskodawcy, dla punktu końcowego przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego, nie przedstawiono wyników w postaci tabelarycznej.”

## ODPOWIEDŹ INAR:

Poniżej zaprezentowano uzupełnienie w zakresie tabelarycznego przedstawienia danych dla punktu końcowego przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego (dotyczy rozdziału 5.2.5. AKL)

Tabela 2. Przeszczepienie komórek macierzystych (Tavil 2010, Yalman 2000)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	ID pacjenta	Punkt końcowy
Przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego	Tavil 2010	Ida-FLAG/FLAG	Pacjent 13	przeszczepienie
	Yalman 2000	Ida-FLA/Ida-FLAG	Pacjent 6	przeszczepienie (BMT)

Łącznie [redacted] przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku kostnego.

## 3.-6. UWAGA AOTMiT:

„3) Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, tj. nie zawiera wartości na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego z refundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER (por. art. 35 ust. 7 pkt 3 lit f oraz art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji) (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).

4) Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, tj. nie zawiera opisu założeń, na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego z refundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER (por. art. 35 ust. 7 pkt 3 lit f oraz art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji) (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

5) Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość,

*a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, tymczasem w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wartości CER dla wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).*

*6) Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych, tymczasem w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie, analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wartości CER dla refundowanych komparatorów (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).”*

### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdziale 2.1.8. przedłożonej analizie ekonomicznej, została ona przeprowadzona techniką koszty-użyteczność (której wynikiem jest ICUR) oraz, dodatkowo, techniką koszty-efektywność (z wynikiem w postaci ICER). Ponadto **w tym samym rozdziale wskazano**, że mając na uwadze, iż **dla porównania blinatumomab vs. leczenie schematem Ida-FLA zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej (tj. w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanych badań bezpośrednio porównujących blinatumomab z technologią alternatywną)** przedłożony model ekonomiczny zawiera dodatkowo:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (blinatumomab) wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz liczba lat życia (LY);
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (leczenie schematem Ida-FLA), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz liczba lat życia (LY);
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (blinatumomab), przy której współczynnik, o którym mowa w punkcie 1., nie jest wyższy od współczynnika, o którym mowa w punkcie 2.

Wszystkie ww. parametry zostały oszacowane w ramach przedłożonego modelu ekonomicznego. Kierując się najlepszą praktyką HTA zawartą w *Wytycznych oceny technologii medycznych* [2], autorzy analizie ekonomicznej za podstawową i możliwą do przeprowadzenia uznali analizę użyteczności kosztów oraz dodatkowo analizę efektywności kosztów. Ich wyniki w postaci inkrementalnych współczynników, odpowiednio, koszty-użyteczność oraz koszty-efektywność zostały zaprezentowane w dokumencie tekstowym. Natomiast współczynniki CUR oraz CER a także ceny zbytu netto wnioskowanej technologii wskazane powyżej w punkcie 3. uznano za dodatkowe i celem zachowania przejrzystości dokumentu, pozostawiono je wyłącznie w modelu ekonomicznym (plik Excel przedłożony wraz z dokumentem tekstowym). Biorąc jednak pod uwagę zastrzeżenia AOTMiT co do takiego sposobu prezentowania wyników, poniżej zestawiono je w formie tabelarycznej (Tabela 3, str. 6 oraz Tabela 4, str. 11).

Wszystkie założenia oraz parametry modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie ekonomicznej są wspólne dla obliczeń kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), kosztu uzyskania dodatkowego roku (ICER) oraz dla obliczeń kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (CUR) i kosztu uzyskania roku życia (CER). Wobec powyższego nie są wymagane jakiegokolwiek odrębne wyszczególnienie założeń ani tabelaryczne zestawienie wartości służących obliczeniom na potrzeby wyznaczenia wartości CUR oraz CER. Wszelkie założenia, na podstawie których dokonano oszacowań wyników przedłożonej analizie ekonomicznej zostały szczegółowo zaprezentowane w rozdziałach 2.2. oraz 2.3. ww. analizie. Natomiast wszystkie parametry modelu, służące jakimkolwiek obliczeniom, zostały zestawione w formie tabelarycznej w rozdziale 2.5. przedłożonej analizie ekonomicznej.

Należy zauważyć, że w analizie ekonomicznej wyznaczono iloraz kosztu do lat życia skorygowanych o jakość (iloraz ten oznaczając skrótem CUR) oraz iloraz kosztu do lat życia (iloraz ten oznaczając skrótem CER). W uwagach AOTMiT widnieje skrót CER, który oznaczać może iloraz kosztu do lat życia (bez uwzględnienia skorygowania o jakość życia). W zakresie analizy progowej Wymagania minimalne obligują do przeprowadzenia obliczeń uwzględniających skorygowanie o jakość życia, tj. uwzględniających wartości CUR. W przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – do przeprowadzenia obliczeń uwzględniających lata życia, tj. uwzględniających wartości CER (§ 6. Rozporządzenia). W związku z powyższym odpowiedź na uwagę AOTMiT dotyczącą analizy progowej odnosi się do ilorazu kosztu do lat życia skorygowanych o jakość (CUR), jak również do wartości CER.

W poniższych tabelach (Tabela 3, str. 6 oraz Tabela 4, str. 11) przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej, uzyskane w ramach analizy podstawowej oraz deterministycznej analizy wrażliwości. Tabele zawierają oszacowania kosztów, wyników zdrowotnych, wartości CER i CUR dla blinatumomabu oraz Ida-FLA, wyniki inkrementalne (w tym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) oraz wyniki analizy progowej (wyznaczenie ceny zbytu netto, dla której ICUR = próg opłacalności, ICER = próg opłacalności oraz dla której CUR Blinatumomab = CUR Ida-FLA i CER Blinatumomab = CER Ida-FLA). Zaprezentowane w poniższych tabelach wyniki analizy ekonomicznej potraktowano zbiorczo, celem ułatwienia wglądu do wszystkich uzyskanych w wyniku modelowania rezultatów.

Kalkulacja ceny, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CUR, przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziale 2.6.5 (strony 57-61 analizy ekonomicznej). Jednak w analizie ekonomicznej przedstawiono cenę progową z perspektywy płatnika publicznego, natomiast w poniższych tabelach (Tabela 3, str. 6 oraz Tabela 4, str. 11) przedstawiono ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (blinatumomab). W związku z zastosowaną korektą do niniejszego uzupełnienia dołączono model ekonomiczny zawierający przedstawione niżej ceny progowe.

Przedstawione niżej wyniki analizy ekonomicznej (z/bez uwzględnienia RSS) wskazują, iż **zarówno w wariancie podstawowym jak i w każdym ze scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości** wartości współczynników ICUR i ICER znajdują się poniżej progu opłacalności, co oznacza, iż **blinatumomab jest terapią kosztowo-efektywną w porównaniu ze schematem chemioterapii Ida-FLA**. Ponadto **wartości współczynników CUR i CER interwencji oceniane są niższe od wartości tych współczynników w ramieniu komparatora** (dotyczy to zarówno analizy podstawowej jak i wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości).

Z kolei przeprowadzona analiza progowa wykazała, że **ceny zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto<sup>®</sup>, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) jak i koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICER) równał się progowi opłacalności (139 953 PLN/QALY) były znacząco wyższe od wnioskowanej ceny**. Warto również zauważyć, że **ceny progowe były jeszcze wyższe w przypadku analizy progowej, w której koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (CUR) a także koszt uzyskania roku życia (CER) w przypadku stosowania blinatumomabu porównywano, odpowiednio, z kosztem uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (CUR) /kosztu roku życia (CER) w przypadku stosowania Ida-FLA**. Powyższe wnioski płynące z wyników analizy progowej (z/bez RSS) dotyczą zarówno analizy podstawowej jak i każdego ze scenariuszy rozpatrywanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 3. Wyniki analizy ekonomicznej – analiza podstawowa oraz deterministyczna analiza wrażliwości: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®

Lp	Scenariusz	Blinatumomab				Ida-FLA				Wyniki inkrementalne				Analiza progowa								
		Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LY]	ICUR = WTP	ICER = WTP	CUR Blinatumomab = CER Ida-FLA	CER Blinatumomab = CER Ida-FLA		
0	Analiza podstawowa																					
	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: MT 103-205																					
1																						
	Charakterystyka wyjściowa pacjentów: RIALTO																					
2																						
3	Blinicyto % CR: minimum																					
4	Blinicyto % CR: maximum																					
5	Ida-FLA % CR: minimum																					
6	Ida-FLA % CR: maximum																					
7	Blinicyto % HSCT: minimum																					
8	Blinicyto % HSCT: maximum																					
9	Ida-FLA % HSCT: minimum																					
10	Ida-FLA % HSCT: maximum																					
11	Blinicyto OS: OS Blincyto gompertz																					
12	Blinicyto OS: OS Blincyto illogis																					
13	Blinicyto OS: OS gengamma																					
14	Blinicyto OS: OS MT103-205 Inorm																					
15	Blinicyto OS: OS RIALTO Inorm																					
16	Ida-FLA OS: OS Ida-FLAG exp																					
17	Ida-FLA OS: OS Ida-FLAG weibull																					
18	Ida-FLA OS: OS Ida-FLAG gompertz																					

Lp	Scenariusz	Blinatumomab					Ida-FLA					Wyniki inkrementalne					Analiza progowa						
		Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LY]	ICUR = WTP	ICER = WTP	Blinatumomab = CUR Ida-FLA	CUR	Blinatumomab = CER Ida-FLA	CER	
19	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG Inorm																						
20	Ida-FLAG OS : OS Ida-FLAG gengamma																						
21	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto exp																						
22	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto weibull																						
23	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto gompertz																						
24	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto Inorm																						
25	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto Ilogis																						
26	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto gengamma																						
27	Blinicyto RFS : RFS MT103-205 Inorm																						
28	Blinicyto RFS : RFS RIALTO Inorm																						
29	Ida-FLA RFS : RFS Blinicyto exp																						
30	Ida-FLA RFS : RFS Blinicyto weibull																						
31	Ida-FLA RFS : RFS Blinicyto gompertz																						
32	Ida-FLA RFS : RFS Blinicyto Inorm																						
33	Ida-FLA RFS : RFS Blinicyto Ilogis																						
34	Blinicyto Ida-FLA RFS : RFS gengamma																						
35	Ida-FLA RFS : RFS MT103-205 Inorm																						
36	Ida-FLA RFS : RFS RIALTO Inorm																						
37	Horyzont czasowy: 20 lat																						
38	Horyzont czasowy: 40 lat																						
39	Stopa dyskontowa dla																						

Lp	Scenariusz	Blinatumomab					Ida-FLA					Wyniki inkrementalne					Analiza progowa							
		Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LY]	ICUR = WTP	ICER = WTP	Blinatumomab = CUR Ida-FLA	Blinatumomab = CER Ida-FLA	CUR	CER		
	wyników zdrowotnych: 0																							
40	Stopa dyskontowa dla kosztów: 0																							
41	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 36																							
42	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 72																							
43	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 4																							
44	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 9																							
45	Blinicyto Initial Utility: 0.572173																							
46	Blinicyto Initial Utility: 0.772173																							
47	Blinicyto Response Utility: 0.726																							
48	Blinicyto Utility R/R: 0.593																							
49	Ida-FLA Initial Utility: 0.572173																							
50	Ida-FLA Initial Utility: 0.772173																							
51	Ida-FLA Response Utility: 0.726																							
52	Ida-FLA R/R Utility: 0.593																							
53	Obniżenie użyteczności związane z opieką paliatywną: 0,056																							



Lp	Scenariusz	Blinatumomab					Ida-FLA					Wyniki inkrementalne					Analiza progowa						
		Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LY]	ICUR = WTP	ICER = WTP	Blinatumomab = CUR Ida-FLA	CUR	Blinatumomab = CER Ida-FLA	CER	
54	Koszt opieki paliatywnej: minimum																						
55	Koszt opieki paliatywnej: maksimum																						
56	Blinatumomab: koszt kwalifikacji: minimum																						
57	Blinatumomab: koszt kwalifikacji: maksimum																						
58	Blinatumomab: koszt monitorowani/cy k/terapii.: minimum																						
59	Blinatumomab: koszt monitorowani/cy k/terapii.: maksimum																						
60	Koszt leczenia: kolejnej linii																						
61	Koszt leczenia: kolejnej linii																						
62	Blinicyto % kończących cykl 1:0																						
63	Blinicyto % kończących cykl 1:1																						
64	Blinicyto % rozpoczynających cykl 2: 0,696																						
65	Blinicyto % rozpoczynających cykl 2: % kończących cykl 1																						
66	Blinicyto % kończących cykl 2: % rozpoczynających cykl 1																						

Lp	Scenariusz	Blinatumomab					Ida-FLA					Wyniki inkrementalne					Analiza progowa						
		Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LY]	ICUR = WTP	ICER = WTP	Blinatumomab = CUR	Ida-FLA = CUR	Blinatumomab = CER	Ida-FLA = CER	
67	Bilicyto % kończących cykl 2: 0,4345																						
68	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 0																						
69	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 1																						
70	Allo-HSCT koszt: minimum																						
71	Allo-HSCT koszt: maksimum																						
72	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: minimum																						
73	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: maksimum																						
74	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: minimum																						
75	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: maksimum																						
76	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: minimum																						
77	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: maksimum																						
78	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24: minimum																						
79	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24: maksimum																						

Tabela 4. Wyniki analizy ekonomicznej – analiza podstawowa oraz deterministyczna analiza wrażliwości: blinatumomab vs Ida-FLA; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.

Lp	Scenariusz	Blinatumomab				Ida-FLA				Wyniki inkrementalne				Analiza progowa							
		Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LY]	ICUR = WTP	ICER = WTP	Blinatumomab = CUR Ida-FLA	CUR	CER	Blinatumomab = CER Ida-FLA	
0	Analiza podstawowa																				
Charakterystyka																					
1	wyjściowa pacjentów: MT 103-205																				
Charakterystyka																					
2	wyjściowa pacjentów: RIALTO																				
3	Blinicyto % CR: minimum																				
4	Blinicyto % CR: maximum																				
5	Ida-FLA % CR: minimum																				
6	Ida-FLA % CR: maximum																				
7	Blinicyto % HSCT: minimum																				
8	Blinicyto % HSCT: maximum																				
9	Ida-FLA % HSCT: minimum																				
10	Ida-FLA % HSCT: maximum																				
11	Blinicyto OS: OS Blincyto gompertz																				
12	Blinicyto OS: OS Blincyto illogis																				
13	Blinicyto OS: OS Blincyto gengamma																				
14	Blinicyto OS: OS MT103-205 Inorm																				
15	Blinicyto OS: OS RIALTO Inorm																				
16	Ida-FLA OS: OS Ida-FLAG exp																				
17	Ida-FLA OS: OS Ida-FLAG weibull																				
18	Ida-FLA OS: OS Ida-FLAG gompertz																				

Lp	Scenariusz	Blinatumomab					Ida-FLA					Wyniki inkrementalne					Analiza progowa						
		Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LY]	ICUR = WTP	ICER = WTP	Blinatumomab = CUR Ida-FLA	CUR	Blinatumomab = CER Ida-FLA	CER	
19	Ida-FLA OS : OS Ida-FLAG Inorm																						
20	Ida-FLAG gengamma																						
21	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto exp																						
22	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto weibull																						
23	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto gompertz																						
24	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto Inorm																						
25	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto Ilogis																						
26	Blinicyto RFS : RFS Blinicyto gengamma																						
27	Blinicyto RFS : RFS MT103-205 Inorm																						
28	Blinicyto RFS : RFS RIALTO Inorm																						
29	Ida-FLA RFS : RFS Blinicyto exp																						
30	Ida-FLA RFS : RFS Blinicyto weibull																						
31	Ida-FLA RFS : RFS Blinicyto gompertz																						
32	Ida-FLA RFS : RFS Blinicyto Inorm																						
33	Ida-FLA RFS : RFS Blinicyto Ilogis																						
34	Blinicyto gengamma																						
35	Ida-FLA RFS : RFS MT103-205 Inorm																						
36	Ida-FLA RFS : RFS RIALTO Inorm																						
37	Horyzont czasowy: 20 lat																						
38	Horyzont czasowy: 40 lat																						
39	Stopa dyskontowa dla																						

Lp	Scenariusz	Blinatumomab					Ida-FLA					Wyniki inkrementalne					Analiza progowa						
		Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LY]	ICUR = WTP	ICER = WTP	Blinatumomab = CUR Ida-FLA	Blinatumomab = CUR Ida-FLA	CER		
	wyników zdrowotnych: 0																						
40	Stopa dyskontowa dla kosztów: 0																						
41	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 36																						
42	Miesiąc, od którego pacjentów uznaje się za wyleczonych: 72																						
43	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 4																						
44	Wzrost prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej: 9																						
45	Blinicyto Initial Utility: 0.572173																						
46	Blinicyto Initial Utility: 0.772173																						
47	Blinicyto Response Utility: 0.726																						
48	Blinicyto Utility R/R: 0.593																						
49	Ida-FLA Initial Utility: 0.572173																						
50	Ida-FLA Initial Utility: 0.772173																						
51	Ida-FLA Response Utility: 0.726																						
52	Ida-FLA R/R Utility: 0.593																						
53	Obniżenie użyteczności związane z opieką paliatywną: 0,056																						



Lp	Scenariusz	Blinatumomab					Ida-FLA					Wyniki inkrementalne					Analiza progowa						
		Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	CER	CUR	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LY]	ICUR = WTP	ICER = WTP	Blinatumomab = CUR	Ida-FLA = CUR	Blinatumomab = CER	Ida-FLA = CER	
67	Bilicyto % kończących cykl 2: 0,4345																						
68	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 0																						
69	Ida-FLA % rozpoczynających cykl 2: 1																						
70	Allo-HSCT koszt: minimum																						
71	Allo-HSCT koszt: maksimum																						
72	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: minimum																						
73	Allo-HSCT koszty w miesiącach 1-6: maksimum																						
74	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: minimum																						
75	Allo-HSCT koszty w miesiącach 7-12: maksimum																						
76	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: minimum																						
77	Allo-HSCT koszty w miesiącach 13-24: maksimum																						
78	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24: minimum																						
79	Allo-HSCT koszty w miesiącach powyżej 24: maksimum																						

## **7. UWAGA AOTMiT:**

*„7) Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia) – m. in. brak uzasadnienia dla scenariusza dotyczącego wystąpienia prawdopodobieństwa zgonu (przyjęto wzrost 4 i 9-krotny).”*

### **ODPOWIEDŹ INAR:**

W analizie ekonomicznej przedstawiono określenie zakresu zmienności dla prawdopodobieństwa zgonu (dotyczy zgonu z populacji ogólnej). W tabeli 30, na stronie 48. przedłożonej analizy ekonomicznej określono, że dla prawdopodobieństwa zgonu „Przyjęto możliwy zakres” oraz wskazano referencję do publikacji [92. Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, Flowers ME, Syrjala KL, Hansen JA, Storb RF, Storer BE. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):1011-1016].

Określenie zakresu zmienności zawierało zatem uzasadnienie, jakim był „możliwy zakres” odnaleziony w literaturze.

W analizie podstawowej przyjęto, że w długim horyzoncie czasu prawdopodobieństwo przeżycia jest takie, jak w populacji ogólnej Polski. Założenie takie było już przyjęte w polskiej analizie ekonomicznej „Blinicyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia”[8]. Założenie to nie zostało zakwestionowane w ramach prac nad Analizą weryfikacyjną [9]. Z drugiej strony, jak pokazuje opracowanie NICE [NICE 2018 [10] referencja nr 91 w analizie ekonomicznej], możliwa jest modyfikacja analogicznego założenia i przyjęcie zakresu zmienności identycznego, jaki przyjęto w analizie ekonomicznej będącej przedmiotem uwag w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych. Wobec powyższego autorzy analizy ekonomicznej uznali przy jej tworzeniu, że zostało przedstawione uzasadnienie zakresu zmienności.

## **8. UWAGA AOTMiT:**

*“8) Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5. ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia) – w przedłożonej analizie ekonomicznej przedstawiono jedynie perspektywę NFZ.”*

### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Zgodnie z obowiązującymi *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA)* [2] łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców powinna być rozważona w przypadku współpłacenia za technologie medyczne, jednak jeżeli współpłacenie jest „znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, w przedłożonej analizie ekonomicznej rozważono finansowanie wnioskowanej technologii (tj. blinatumomabu) w ramach programu lekowego. Oznacza to, że zarówno koszty samego blinatumomabu jak i koszty kwalifikacji do programu lekowego z jego udziałem, podania i monitorowania leczenia technologią wnioskowaną będą w całości ponoszone przez płatnika publicznego. Koszty interwencji porównywanej tj. schematu Ida-FLA również obciążają wyłącznie płatnika publicznego, gdyż wchodzące w jego skład substancje umieszczone są na Liście leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (wskazanie C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna). Koszty podaży dożylnego schematu Ida-FLA jak i koszty okresowej oceny skuteczności ww. chemioterapii także leżą po stronie płatnika publicznego. Podobnie rzecz się ma w przypadku kosztów przeprowadzenia allo-HSCT oraz kosztów kolejnych linii leczenia i opieki paliatywnej. Spośród wszystkich rozważanych w analizie ekonomicznej kategorii kosztów pacjent ponosi jedynie część kosztów leczenia po allo-HSCT (tj. leków stosowanych w profilaktyce GvHD, zakażeń *Pneumocystis jirovecii* oraz zakażeń bakteriami otoczkowymi). Powyższe koszty stanowią bardzo mały udział kosztów całkowitych terapii



ponoszonych przez płatnika publicznego. Bardzo mała różnica w kosztach przełożyłaby się na minimalne i nieznaczące różnice w wynikach końcowych analizy ekonomicznej. Przykładem takiej sytuacji są wyniki analizy ekonomicznej dotyczącej T-ALL [3], uwzględniającej kategorie kosztów analogiczne do rozważanych w przedłożonej analizie: różnica kosztów całkowitych na ramieniu interwencji/komparatora pomiędzy perspektywą płatnika publicznego i wspólną w populacji pediatrycznej oscylowała w okolicach 7 PLN, zaś wyznaczone współczynniki ICUR dla każdej z ww. perspektyw różniły się o ok. 6 PLN.

Kierując się powyższym w przedłożonej analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego, co jest w pełni uzasadnione obowiązującymi *Wytocznymi HTA* [2].

## 9. UWAGA AOTMiT:

„9) Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia). W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono wskazania: leczenie osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%, które zostało zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków decyzją z dnia 18.01.2019 r. ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/blincyto-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/blincyto-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)), tzn. przed datą złożenia wniosku refundacyjnego.”

### ODPOWIEDŹ INAR:

Należy zauważyć, iż przedłożona analiza wpływu na budżet zawiera oszacowanie rocznej liczebności pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. Autorzy przedłożonej analizy powołują się na wskazanie zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Blincyto® dostępnej podczas prac nad analizą wpływu na budżet, zgodnie z którą produkt leczniczy Blincyto® wskazany był w monoterapii do stosowania w leczeniu:

- osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19;
- dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ponadto należy podkreślić, iż zgodnie z § 2. Rozporządzenia „*Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych*” [1]. Kwestia rozszerzenia wskazania rejestracyjnego wnioskowanej technologii na krótko przed złożeniem analiz nie zawiera się w cytowanym fragmencie Rozporządzenia [1].

Wartym uwagi jest również fakt, iż wielkość rocznej liczebności osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1% (zgodnej z rozszerzonym wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Blincyto®) w żaden sposób nie wpływa na wyniki przedłożonej analizy wpływu na budżet.

Pochylając się jednak nad zastrzeżeniem AOTMiT w kwestii oszacowania rocznej liczebności pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przeprowadzone oszacowanie rozszerzono o populację osób dorosłych z minimalną chorobą resztkową (MRD). Szczegółowe kalkulacje przeprowadzono w modelu ekonomicznym dołączonym do niniejszego uzupełnienia.

Tabela 5. Liczebność populacji osób dorosłych z BCP-ALL Ph- z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną MRD  $\geq 0,1\%$

Parametr	2019	2020	2021	Źródła danych

Parametr	2019	2020	2021	Źródła danych
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]		■		[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]		■		[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]

W poniższej tabeli zaprezentowano liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana biorąc pod uwagę przedstawioną wyżej liczebność osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1% oraz przedstawioną w przedłożonej analizie wpływu na budżet liczebność populacji osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 a także populacji dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych.

**Tabela 6. Zaktualizowana liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana**

	Stan aktualny	I rok	II rok
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

Liczebności pacjentów zaprezentowano jako wartości całkowite, natomiast kalkulacje przeprowadzone były przy użyciu wartości niezaokrąglonych, w związku z czym występują nieznaczne różnice między wartościami przedstawionymi w niniejszym dokumencie a wartościami widocznymi w dołączonym do niniejszego uzupełnienia arkusza kalkulacyjnym. Różnice te nie wpływają jednak na poprawność przeprowadzanych obliczeń

## 10. UWAGA AOTMiT:

„10) Dane bibliograficzne niektórych wykorzystanych publikacji nie są zapisane z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia), tj. pozycja 31. oraz 33. w APD wnioskodawcy, pozycja 15. i 20. w AKL wnioskodawcy, pozycja 45. w AE wnioskodawcy oraz pozycja 2. w AR wnioskodawcy zawierają niepełne dane bibliograficzne.”

## ODPOWIEDŹ INAR:

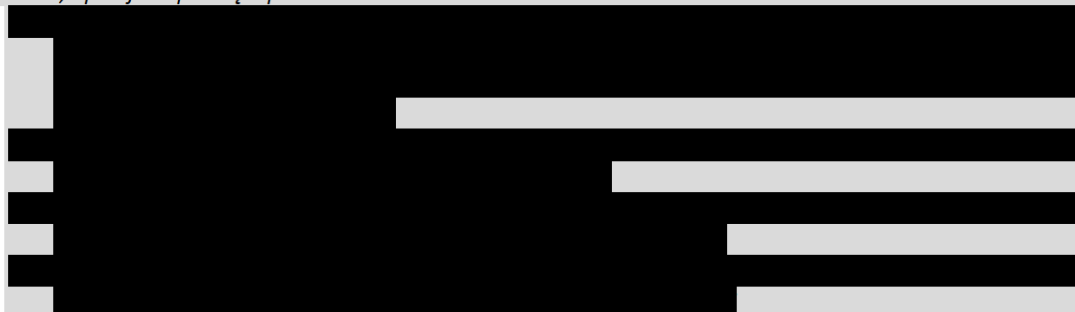
Poniżej przedstawiono bardziej szczegółowe dane bibliograficzne wykorzystanych w analizach publikacji wskazanych przez AOTMiT:

Tabela 7. Dane bibliograficzne wybranych pozycji z piśmiennictwa analiz HTA dla produktu leczniczego Blincyto®

Rodzaj analizy	Numer pozycji	Szczegółowe dane bibliograficzne
APD	31	Reismüller B, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, Meister B, Schmitt K, Dieckmann K, Gadner H, Attarbaschi A, Mann G; Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) study group. J Pediatr Hematol Oncol. 2013 Jul;35(5):e200-4
	33	McNeer J.L., Bleyer A., Conter V., Stock W. (2017) Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Bleyer A., Barr R., Ries L., Whelan J., Ferrari A. (eds) Cancer in Adolescents and Young Adults. Pediatric Oncology. Springer, Cham
AKL	15	Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
	20	Dane nieopublikowane
AE	45	Rae C, Furlong W, Feeny D, Couchman R, Silverman L, Sallan S, Laverdiere C, Clavell L, Michon B, Kelly K, Larsen E, Pullenayegum E, Athale U, Barr R. Health Status and Health-related Quality of Life Measurement in Pediatric Cancer Clinical Trials: An Examination of the DFCI 00-01 Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol. J Pediatr Hematol Oncol. 2018 Nov;40(8):580-587.
AR	2	Clerc M.-E., Pereira C., Podevin M., Villeret S., "Le marché du médicament dans cinq pays européens, structure et évolution en 2004", DREES Ministère de l'Emploi, de la cohésion sociale et du logement, Ministère de la Santé et des solidarités, Etudes et Résultats No 502, lipiec 2006 <a href="https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er502.pdf">https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er502.pdf</a>

## DODATKOWE PROŚBY AOTMiT:

„Ponadto, uprzejmie proszę o przekazanie dokumentów:



**ODPOWIEDŹ INAR:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] powyższy dokument został dołączony do pakietu piśmiennictwa przekazanego AOTMiT wraz z analizami. Załączono go ponownie do niniejszego uzupełnienia (plik: [REDACTED]).

Ad. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] powyższe dane zebrano w formie dokumentów dołączonych do niniejszego opracowania [REDACTED]

## ZAŁĄCZNIKI

1. Model ekonomiczny: plik *BLINCYTO\_B-ALL\_Poland\_OT.4331.50.2019.TG.7\_v1.0*.

[Redacted content]

## PIŚMIENICTWO

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Wniosek o objęcie refundacją leku Atriance (nelarabina) we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu, co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych. Analiza weryfikacyjna. Nr AOTM-OT-4352-3/2014. [[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/191/AWA/191\\_AWA\\_OT\\_4352\\_3\\_Atriance\\_T\\_ALL\\_T\\_LBL\\_2014.10.16.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/191/AWA/191_AWA_OT_4352_3_Atriance_T_ALL_T_LBL_2014.10.16.pdf)]
4. 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), 589-596
5. 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, 2788-2801.
6. Tavernier E., Boiron J.-M., Huguet 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.
7. Thomas X, Boiron J-M, Huguet F. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(20); 4075-4086.
8. 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. Wersje 1.2 [[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/191/AW/191\\_AW\\_OT\\_4351\\_32\\_Blinicyto\\_AE\\_17.11.2016.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/AW/191_AW_OT_4351_32_Blinicyto_AE_17.11.2016.pdf)] data dostępu 18.10.2019.
9. Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.32.2016 [[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/191/AWA/191\\_AWA\\_OT\\_4351\\_32\\_Blinicyto\\_17.11.2016.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/AWA/191_AWA_OT_4351_32_Blinicyto_17.11.2016.pdf)], data dostępu 18.10.2019
10. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final appraisal document. Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta541/documents/final-appraisal-determination-document-2>, data dostępu 18.10.2019.