

Analiza ekonomiczna  
dla produktu leczniczego  
Blinicyto® (blinatumomab)  
w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną  
z komórek prekursorowych limfocytów B  
bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) większą lub równą 0,1%

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
Ul. Płk. S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, lipiec 2019



## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>10</b>
<b>2. ANALIZA EKONOMICZNA.....</b>	<b>11</b>
2.1. METODYKA.....	11
2.1.1. Cel analizy.....	11
2.1.2. Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej.....	11
2.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	11
2.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	13
2.1.5. Perspektywa .....	14
2.1.6. Horyzont czasowy.....	14
2.1.7. Dyskontowanie .....	14
2.1.8. Technika analityczna.....	14
2.2. MODEL.....	16
2.2.1. Główne założenia modelu .....	16
2.2.2. Walidacja modelu.....	19
2.3. DANE WEJŚCIOWE DO MODELU.....	20
2.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	20
2.3.2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią MRD .....	20
2.3.3. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT.....	20
2.3.4. Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii.....	21
2.3.5. Metodyka wyznaczenia parametrycznych krzywych przeżycia O5 i RF5.....	21
2.3.6. Przeżycie bez wznowy choroby (RF5) .....	24
2.3.7. Przeżycie całkowite (O5).....	28
2.3.8. Przeżycie całkowite (O5); prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej .....	32
2.3.9. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów .....	33
2.3.9.1. Koszt jednostkowy blinatumomabu .....	33
2.3.9.2. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem blinatumomabu.....	35
2.3.9.3. Koszty monitorowania leczenia blinatumomabem w ramach programu lekowego .....	35
2.3.9.4. Koszty oceny stanu zdrowia pacjenta .....	36
2.3.9.5. Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - koszty leczenia początkowego.....	36
2.3.9.6. Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - koszty po 1. miesiącu od przeprowadzenia allo-HSCT .....	38
2.3.9.7. Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) – zestawienie kosztów jednostkowych.....	41
2.3.9.8. Koszt leczenia po nawrocie.....	42
2.3.9.9. Koszt opieki paliatywnej .....	42
2.3.10. Użyteczności .....	43
2.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PRUGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ .....	45
2.5. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU.....	45
2.6. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	51
2.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	51
2.6.2. Analiza główna.....	52
2.6.3. Deterministyczna analiza wrażliwości .....	52
2.6.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	56
2.6.5. Analiza progowa .....	58
2.7. Dyskusja i ograniczenia.....	61
2.8. Wnioski końcowe .....	62

<b>3. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>64</b>
<b>3.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI DLA STANÓW ZDROWIA ZWIĄZANYCH Z PRZEBIEGIEM ALL .....</b>	<b>64</b>
3.1.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL .....	64
3.1.2. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL .....	64
3.1.3. Diagram wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL .....	65
3.1.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL .....	67
<b>3.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI W POPULACJI OGÓLNEJ POLSKI .....</b>	<b>68</b>
3.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski .....	68
3.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski .....	68
3.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski .....	69
3.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski .....	70
<b>3.3. STRATEGIA WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH OCENIAJĄCYCH BLINATUMOMAB W POPULACJI DOCELOWEJ .....</b>	<b>71</b>
3.3.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab .....	71
3.3.2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab .....	72
3.3.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab .....	74
3.3.4. Opis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab .....	75
<b>3.4. WSKAŹNIKI CEN TOWARÓW I USŁUG KONSUMPCYJNYCH WEDŁUG DANYCH GUS .....</b>	<b>81</b>
<b>4. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>82</b>
<b>5. SPIS TABEL .....</b>	<b>87</b>
<b>6. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW .....</b>	<b>89</b>

## DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

<b>ZLECENIODAWCA</b>	<b>Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.</b>	ul. Puławska 145 02-715 Warszawa, Polska
<b>WYKONAWCA</b>	<b>Instytut Arcana Sp. z o.o.</b>	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
<b>DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY</b>	<b>lipiec 2019</b>	

## AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

## KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia sp. z o.o. z siedzibą przy ul. Puławska 145, 02-715 Warszawa. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>µg</b>	mikrogram
<b>aGvHD</b>	ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>acute Graft-versus-Host Disease</i> )
<b>ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i> )
<b>Allo-HSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Art.</b>	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
<b>ATT</b>	średni efekt terapii wśród leczonych pacjentów (ang. <i>average treatment effect of the treated</i> )
<b>BCP-ALL</b>	ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B (ang. <i>B cell precursor acute lymphoblastic leukemia</i> )
<b>BIC</b>	bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BLIN</b>	blinatumomab
<b>CD19</b>	antygen B-komórkowy
<b>cGvHD</b>	przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>chronic Graft-versus-Host Disease</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CUA</b>	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
<b>DDD</b>	Dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DSA</b>	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>GvHD</b>	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-versus-Host Disease</i> )
<b>HLA</b>	genotyp ludzkich antygenów leukocytarnych (ang. <i>human leukocyte antigens</i> )
<b>HSCT</b>	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>i.v.</b>	dożylnie (łac. <i>intra vene/intravenosus</i> )
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>kg</b>	kilogram
<b>Lp</b>	Liczba porządkowa
<b>LY</b>	lata życia (ang. <i>life-years</i> )
<b>m. ż.</b>	Miesiąc życia
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>mg</b>	miligram
<b>ml</b>	Mililitr
<b>MRD</b>	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i> )
<b>MRD+</b>	Podgrupa pacjentów, u których stwierdzono chorobę resztkową
<b>MRD-</b>	Podgrupa pacjentów, u których nie stwierdzono choroby resztkowej
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	Liczba pacjentów w badaniu / grupie badania
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	Przeżycia całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>persp.</b>	Perspektywa

PICO	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt	punkt
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i> )
r	rok
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RFS	przeżycie wolne od wznowy choroby (ang. <i>relapse free survival</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
RTG	rentgenogram
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SoC	Opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i> )
t	czas
TCR	receptor limfocyту T (ang. <i>T cell receptor</i> )
USG	Ultrasonografia
ust.	Ustęp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
VZV	Wirus ospy wietrznej i półpaśca ( <i>varicella-zoster virus</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD, ang. *minimal residual disease*)  $\geq 0,1\%$ .

W analizie dokonano porównania wnioskowanej technologii z aktualną polską praktyką postępowania z pacjentami w rozważanej populacji poddanej opiece standardowej (SoC, ang. *Standard of Care*).

### Metodyka i założenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przyjęto perspektywę ekonomiczną płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Przeprowadzono analizę progową, w której wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia/dodatku roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progę opłacalności.

## Wyniki analizy

[Redacted content]

Wartości współczynników ICER oraz ICUR są znacząco niższe od wysokości progu wynoszącego 139 953 PLN, zatem blinatumomab jest opłacalną technologią medyczną w porównaniu z opieką standardową (SoC).

Wobec powyższych wyników należy uznać, że leczenie blinatumomabem jest efektywne kosztowo.

### Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej:

	łącznie koszty [PLN]	LY	QALY	Różnica kosztów [PLN]	Różnica LY	Różnica QALY	ICER [PLN/LY]	ICUR [PLN/QALY]
SoC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]					
Blinatumomab bez RSS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	74 754	85 329
Blinatumomab z RSS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Próg opłacalności							139 953	

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej – w **każdym** ze scenariuszy rozważanych w **deterministycznej analizie wrażliwości koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył progu opłacalności (139 953 PLN/QALY).** [Redacted]

[Redacted content]

## Wnioski

Przewaga blinatumomabu w przeżyciu całkowitym (OS) oraz przeżyciu bez wznowy choroby (RFS) w porównaniu z opieką standardową (SoC) stwierdzona w analizie klinicznej, znalazła przełożenie na przewagę blinatumomabu w oszacowaniach lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY).



W przypadku chorób ultraradkich wyniki analiz ekonomicznych są w zdecydowanej większości przypadków znacząco wyższe od progu opłacalności. Na uwagę zasługuje więc fakt, że **blinatumomab jest opłacalną opcją terapeutyczną w schorzeniu ultraradkim.**

**Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto®** w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD, ang. *minimal residual disease*)  $\geq 0,1\%$  w ramach programu lekowego **zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii, dzięki której chorzy mają szansę na całkowite wyleczenie.**

## 1. WSTĘP

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) to heterogenna grupa chorób nowotworowych cechujących się występowaniem niedojrzałych komórek limfoidalnych w szpiku kostnym, krwi oraz tworzących nacieki na różnych organach. Charakteryzuje się nieprawidłowościami w przebiegu procesów proliferacji, różnicowania i dojrzewania komórek wywodzących się z multipotencjalnej komórki hematopoetycznej szpiku. U podstaw tego zjawiska leżą zmiany w genomie komórek, a w szczególności w genach zaangażowanych w fizjologiczną hematopoezę [1].

Zapadalność na ostrą białaczkę limfoblastyczną w Polsce wynosi 0,4 przypadków / 100 tys. [2]. Ponad 75% przypadków stanowi ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B [2]. Ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B znajduje się na *Liście chorób rzadkich* [4], przy czym ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B jest schorzeniem ultrarazadkim, tj. występuje nie częściej niż 1 przypadek na 50 tysięcy ludności [24].

Większość pacjentów z ALL (74-93%), dzięki zastosowaniu leczenia indukującego doświadcza hematologicznej całkowitej remisji (zdefiniowanego jako  $<5\%$  blastów limfoidalnych w szpiku kostnym). Jednak znaczna część tych pacjentów nadal będzie miała minimalną chorobę resztkową (MRD, ang. *minimal residual disease*). Obecność MRD jest najbardziej niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u dorosłych chorych na ALL [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 99]. Minimalna choroba resztkowa to obecność komórek białaczkowych w szpiku kostnym, których nie można wykryć konwencjonalnymi metodami morfologicznymi. W codziennej praktyce klinicznej monitorowanie obecności MRD jest szczególnie istotne i pozwala na ustalenie dalszej strategii leczenia. Uważa się, że stwierdzenie obecności MRD powyżej 0,1% wydaje się być wystarczające dla kwalifikowania chorych do grupy o zwiększonym ryzyku nawrotu, bez względu na klasyczne czynniki prognostyczne. W związku z powyższym w codziennej praktyce klinicznej bardzo ważne jest ścisłe przestrzeganie szczegółowych zaleceń dotyczących zasad monitorowania MRD.

Pacjenci z minimalną chorobą resztkową mają znacznie wyższe ryzyko nawrotu i zgonu (ponad dwukrotnie w ciągu 5 lat) niż pacjenci bez minimalnej choroby resztkowej (określanych jako MRD-) [12]. Dla pacjentów, którzy kwalifikują się i poddają allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), ryzyko niepowodzenia przeszczepu (tj. późniejszego nawrotu lub zgonu) jest również znacząco zwiększone u pacjentów z MRD + (o 70% wyższe po 3 latach) [13]. Dlatego eliminacja MRD jest optymalnym wynikiem leczenia [14]. Aktualnie w Polsce nie jest refundowane leczenie pozwalające uzyskać odpowiedź MRD, a co za tym idzie pozwalające na znaczące wydłużenie przeżycia bez wznowy choroby oraz przeżycia całkowitego.

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej leczenie blinatumomabem pozwala osiągnąć odpowiedź MRD u znaczącego odsetka pacjentów z minimalną chorobą resztkową, co znajduje przełożenie w długim przeżyciu bez wznowy choroby oraz w przeżyciu całkowitym [23].

W świetle powyższych danych zasadne jest rozważenie wprowadzenia do refundacji blinatumomabu w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD)  $\geq 0,1\%$ .

## 2. ANALIZA EKONOMICZNA

### 2.1. Metodyka

#### 2.1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Blincyto® (blinatumomab) stosowanym w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) większą lub równą 0,1%.

Opłacalność została oceniona w ramach analiz koszty-użyteczność i koszty-efektywność stosowania blinatumomabu w porównaniu z brakiem leczenia. Analiza problemu decyzyjnego wskazała, że w Polsce nie istnieje lek zarejestrowany w przedmiotowym wskazaniu [22].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.*

#### 2.1.2. Regulacje prawne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji [16] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Blincyto®.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*):

- *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [17] (zwanym dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [15] (zwanymi dalej *Wytycznymi HTA*).

#### 2.1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Niniejsza analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego oraz analizą kliniczną [22, 23]. W analizie problemu decyzyjnego m.in. opisano aktualną polską praktykę kliniczną leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu oraz zdecydowano o wyborze technologii alternatywnej dla blinatumomabu, uwzględnionej w raporcie HTA. W analizie klinicznej przedstawiono dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa blinatumomabu oraz technologii alternatywnej.

Dla niniejszej analizy problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), wyniki zdrowotne (ang. *outcomes*). Poniżej opisano szczegóły problemu decyzyjnego dla analizy ekonomicznej.

### **Populacja (P)**

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1%.

Populacja docelowa jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji [20]. Jednocześnie populacja docelowa stanowi subpopulację zdefiniowaną przez charakterystykę produktu leczniczego Blincyto® [19].

### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencją stanowi blinatumomab (produkt leczniczy Blincyto®). Blinatumomab jest bispecyficznym przeciwciałem angażującym limfocyty T, które wiąże się swoiście z cząsteczką CD19 ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocytu T (ang. *T cell receptor*, TCR) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów [19]. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [22].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [18] produkt leczniczy Blincyto® podlega finansowaniu ze środków publicznych w Polsce: od 1 lipca 2019 roku figuruje w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [18] jako lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)” w populacji dorosłych ( $\geq 18$  lat) chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia, u których nie uzyskano remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub ze wznową hematologiczną choroby.

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Blincyto® w przedmiotowym wskazaniu w ramach programu lekowego [20].

### **Komparator (C) (technologia alternatywna)**

Jako komparator przyjęto opiekę standardową (SoC, ang. *Standard of Care*).

W analizie problemu decyzyjnego przeprowadzono przegląd wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych (udostępnionych przez urzędy rejestracji leków), zagranicznych agencji HTA oraz opinii ekspertów. W analizie problemu decyzyjnego przedstawiono następujące podsumowanie wytycznych i praktyki klinicznej dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną:

- **najnowsze wytyczne** [94, 95, 96] wskazują, iż obecnie w leczeniu dedykowanym minimalnej chorobie resztkowej (MRD) istnieje tylko jedna dostępna opcja terapeutyczna, Blincyto® stanowiące obecnie leczenie z wyboru w przypadku występowania MRD. Wytyczne podkreślają, iż w grupie pacjentów poddanych terapii Blincyto® długotrwała remisja choroby (wyleczenie) jest możliwa rekomendując, aby leczenie blinatumomabem było przeprowadzone przed procedurą alloHSCT (jako leczenie pomostowe);
- **starsze wytyczne** [14] wskazują, iż w przypadku braku możliwości zastosowania blinatumomabu, brak jest alternatywnych opcji leczenia dedykowanych MRD, dlatego też w tej grupie chorych zaleca się niezwłocznie poddanie chorego procedurze przeszczepieniu HSCT; pomimo wyższego ryzyka niepowodzenia leczenia;
- co więcej zaznaczono, iż wszelkie próby uzyskania odpowiedzi MRD, poprzez intensyfikację chemioterapii nie są zalecane, gdyż szansa uzyskania wyleczenia jest niska [97].

Mając na uwadze powyższe i to, że Blincyto® (blinatumomab) jest jedynym zarejestrowanym lekiem we wskazaniu: leczenie osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD) większą lub równą 0,1%, wnioskuje się, że brak jest komparatora dla ocenianej interwencji. Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora wraz z jego charakterystyką znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [22].

### **Efekty Zdrowotne (O)**

W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [23] w niniejszej analizie, jako punkty istotne klinicznie możliwe do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono:

- odpowiedź MRD (minimalna choroba resztkowa; ang. *minimal residual disease*);
- prawdopodobieństwo przeszczepienia komórek macierzystych szpiku kostnego (allo-HSCT);
- przeżycie wolne od wznowy choroby (RFS, ang. *relapse-free survival*);
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*).

Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. *Quality Adjusted Life-Years*). Wynikiem analizy ekonomicznej był inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania leczenia blinatumomabem (produkt leczniczy Blincyto®) zamiast opieki standardowej (SoC).

Przedstawiono również oszacowanie lat życia (LY, ang. *life-years*) oraz inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania leczenia blinatumomabem zamiast opieki standardowej (SoC).

### **2.1.4. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [15] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model centralny. Model centralny został przygotowany w sposób umożliwiający pełnego dostosowywania do praktyki klinicznej i warunków ekonomicznych specyficznych dla danego kraju oraz systemu opieki zdrowotnej. W procesie dostosowywania modelu centralnego do warunków polskich wprowadzono następujące zmiany w modelu centralnym:

- wprowadzono polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów jednostkowych;
- wprowadzono wartości użyteczności odpowiadające populacji ogólnej Polski;
- wprowadzono wielkości stóp dyskontowania właściwe dla Polski.

### 2.1.5. Perspektywa

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [17] oraz *Wytycznymi HTA* [15] niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z uwagi na minimalne różnice między perspektywą wspólną i płatnika publicznego, odstąpiono od dodatkowej prezentacji wyników analizy z perspektywy wspólnej, uznając ją za tożsamą z perspektywą NFZ. Ponoszone przez pacjentów koszty dotyczą bowiem jedynie leczenia po allo-HSCT (leków stosowanych w profilaktyce GvHD, zakażeń *Pneumocystis jirovecii* oraz zakażeń bakteriami otoczkowymi) i stanowią bardzo mały udział kosztów całkowitych terapii [36].

### 2.1.6. Horyzont czasowy

Zgodnie zarówno z *Wymaganiami minimalnymi* [17], jak i z *Wytycznymi HTA* [15] uwzględniono dożywny horyzont czasowy.

Głównym celem leczenia pacjentów z populacji docelowej jest maksymalne wydłużenie przeżycia całkowitego, wobec czego horyzont czasowy powinien objąć wszystkie istotne różnice w przeżyciu w zależności czy pacjenci otrzymywali by blinatumomab czy też nie byliby poddani terapii (SoC). Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania rozważanej jednostki chorobowej przyjęcie dożywny horyzontu czasowego jest w pełni uzasadnione, gdyż zgon wpisany jest w jej przebieg, przy czym zgodnie z dostępnymi dowodami klinicznymi oceniana interwencja ma wpływ na przeżycie pacjenta z rozważanej populacji [23].

### 2.1.7. Dyskontowanie

Biorąc pod uwagę, iż przyjęty horyzont czasowy przekroczył rok, w analizie uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 17]. Zgodnie z *Wytycznymi HTA* w ramach analizy wrażliwości testowano brak dyskontowania (0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych) [15].

### 2.1.8. Technika analityczna

#### Analizy koszty-użyteczność i koszty-efektywność

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w przedmiotowym wskazaniu, wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA). Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [17] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w postaci analizy koszty-użyteczność, której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. Gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność (np. gdy nie jest możliwe uwzględnienie jakości życia stanów związanych z przebiegiem choroby), należy przeprowadzić analizę koszty-efektywność, w której szacuje się koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, w której wynik wyrażony jest w postaci kosztu inkrementalnego.

Dodatkowo, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy koszty-efektywność.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia u jednego „uśrednionego” dorosłego chorego na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji

ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD) większą lub równą 0,1%. Przebieg życia identycznego wyjściowego pacjenta „uśrednionego” został modelowany dwukrotnie: przy zastosowaniu blinatumomabu i przy SoC (ramię komparatora). Różnice w efektywności klinicznej pomiędzy blinatumomabem i SoC przełożyły się na oszacowane w analizie ekonomicznej różnice w kosztach oraz wynikach zdrowotnych.

Wynikiem przeprowadzonej analizy koszty-użyteczność był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia blinatumomabem zamiast braku terapii w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

Wynikiem analizy koszty-efektywność był inkrementalny współczynnik koszty-efektywność ICER wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku leczenia blinatumomabem zamiast braku terapii w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICER = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{LY_{\text{technologia oceniana}} - LY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

#### Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową, w której wyznaczono cenę progową opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia/dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości proggu opłacalności.

Dla porównania blinatumomab vs SoC nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej [16]. Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej, dotyczyłyby sytuacji, gdy w analizie klinicznej nie przedstawiono by randomizowanych badań bezpośrednio porównujących blinatumomab z technologią alternatywną. W analizie problemu decyzyjnego wskazano, że brak jest obecnie na rynku refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w rozważanym wskazaniu, ani też leków o tym samym mechanizmie działania [22]. Zgodnie z przyjętą przez AOTMiT wykładnią art. 13 ustawy o refundacji (str. 45. analizy weryfikacyjnej [98]), nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, gdy brak jest na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w rozważanym wskazaniu.

#### Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono również dwie analizy wrażliwości:

- deterministyczną analizę wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*), w ramach której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy wprowadzaniu alternatywnych wartości do modelu; analiza DSA zalecana jest przez *Wymagania minimalne* [17] oraz *Wytyczne HTA* [15];
- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*), w której wartościom wejściowym do modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa; w ramach PSA przeprowadzonych zostało 1 000 symulacji, przy czym w każdej symulacji wartość parametrów wejściowych do modelu losowana była zgodnie z przyjętym rozkładem prawdopodobieństwa; po przeprowadzeniu 1 000 symulacji obliczone zostało prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) nie był wyższy od ustawowej wysokości proggu opłacalności; analiza PSA zalecana jest przez *Wytyczne HTA* [15].

## 2.2. Model

### 2.2.1. Główne założenia modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

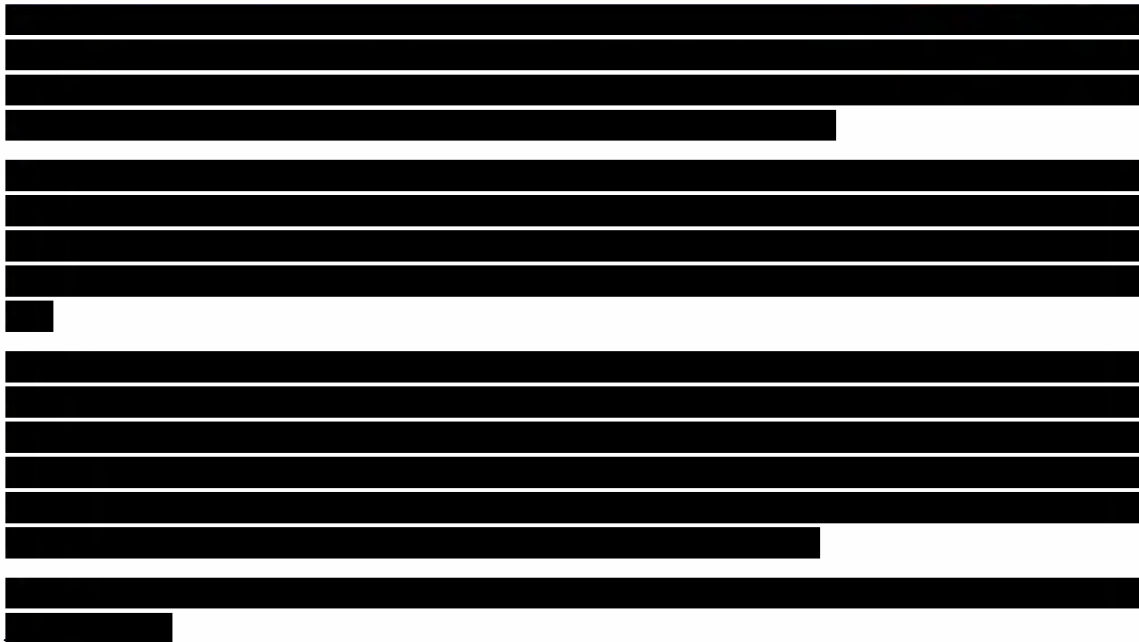
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 2.2.2. Walidacja modelu

Model stanowi integralną część analizy ekonomicznej. W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

W modelu istnieje możliwość weryfikacji oraz modyfikacji danych wejściowych oraz wszystkich obliczeń. W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono jego walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia blinatumomabem w rozważanej populacji. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 3.3 (str. 71).

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem [23]. W przypadku chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, u których możliwe jest przeprowadzenie przeszczepienia allo-HSCT prowadzącego do wyleczenia, horyzont „długoterminowy” oznaczałoby horyzont obserwacji co najmniej 30-40-letni, a więc horyzont całkowicie nierealny w przypadku terapii innowacyjnych.

## 2.3. Dane wejściowe do modelu

### 2.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

[Redacted text]

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

Parametr charakterystyki wyjściowej pacjentów	Wartość średnia
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia blinatumomabem	[Redacted]
Płeć męska [odsetek]	[Redacted]
Masa ciała	[Redacted]
Powierzchnia ciała	[Redacted]

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem alternatywnych wartości dla parametrów charakterystyki wyjściowej pacjentów (zobacz rozdział 2.5, str. 45.)

### 2.3.2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią MRD

[Redacted text]

Tabela 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią MRD: blinatumomab oraz SoC

Punkt końcowy	Blinatumomab	SoC
Odpowiedź MRD	[Redacted]	[Redacted]

### 2.3.3. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT

[Redacted text]

Tabela 3. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT: blinatumomab oraz SoC

	Blinatumomab	SoC
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 2.3.6. Przeżycie bez wznowy choroby (RFS)

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

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







[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 2.3.7. Przeżycie całkowite (OS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

### 2.3.8. Przeżycie całkowite (OS); prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej

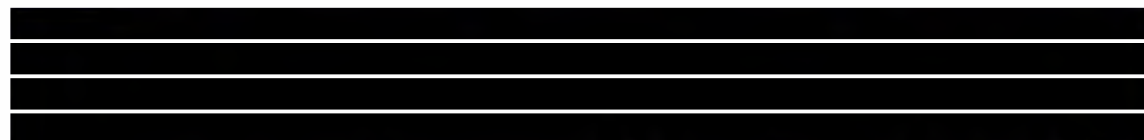


Tabela 10 przedstawia roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej z rozróżnieniem na wiek i płeć [74].

**Tabela 10. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej**

Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski z rozróżnieniem na wiek i płeć [74]								
Wiek	Mężczyzna	Kobieta	Wiek	Mężczyzna	Kobieta	Wiek	Mężczyzna	Kobieta
18	0,0006	0,0002	46	0,0044	0,0016	74	0,0440	0,0223
19	0,0007	0,0003	47	0,0049	0,0018	75	0,0477	0,0246
20	0,0008	0,0003	48	0,0054	0,0020	76	0,0517	0,0274
21	0,0009	0,0003	49	0,0060	0,0022	77	0,0564	0,0307
22	0,0009	0,0002	50	0,0066	0,0025	78	0,0615	0,0345
23	0,0009	0,0002	51	0,0072	0,0027	79	0,0672	0,0390
24	0,0009	0,0002	52	0,0080	0,0030	80	0,0733	0,0442
25	0,0010	0,0002	53	0,0088	0,0033	81	0,0800	0,0501
26	0,0010	0,0003	54	0,0096	0,0037	82	0,0871	0,0566
27	0,0011	0,0003	55	0,0106	0,0041	83	0,0947	0,0638
28	0,0011	0,0003	56	0,0116	0,0045	84	0,1028	0,0717
29	0,0011	0,0003	57	0,0127	0,0050	85	0,1114	0,0803
30	0,0012	0,0003	58	0,0139	0,0055	86	0,1204	0,0896
31	0,0013	0,0004	59	0,0151	0,0061	87	0,1300	0,0995
32	0,0014	0,0004	60	0,0164	0,0067	88	0,1402	0,1102
33	0,0015	0,0004	61	0,0178	0,0073	89	0,1512	0,1216
34	0,0015	0,0005	62	0,0192	0,0080	90	0,1627	0,1339
35	0,0017	0,0005	63	0,0207	0,0088	91	0,1753	0,1471
36	0,0018	0,0006	64	0,0223	0,0096	92	0,1885	0,1612
37	0,0019	0,0006	65	0,0239	0,0105	93	0,2025	0,1762
38	0,0021	0,0007	66	0,0257	0,0114	94	0,2172	0,1921
39	0,0023	0,0008	67	0,0274	0,0124	95	0,2327	0,2089
40	0,0025	0,0008	68	0,0293	0,0135	96	0,2489	0,2267
41	0,0027	0,0009	69	0,0312	0,0146	97	0,2658	0,2453
42	0,0030	0,0011	70	0,0333	0,0159	98	0,2833	0,2647
43	0,0033	0,0012	71	0,0356	0,0172	99	0,3016	0,2850
44	0,0036	0,0013	72	0,0381	0,0187	100+	0,3205	0,3061



Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski z rozróżnieniem na wiek i płeć [74]								
Wiek	Mężczyzna	Kobieta	Wiek	Mężczyzna	Kobieta	Wiek	Mężczyzna	Kobieta
45	0,0040	0,0015	73	0,0409	0,0204			

### 2.3.9. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie istotne z przyjętej perspektywy ekonomicznej (NFZ):

- koszt blinatumomabu;
- koszty hospitalizacji związanej z podaniem blinatumomabu;
- koszty monitorowania leczenia blinatumomabem w ramach programu lekowego;
- koszty oceny stanu zdrowia pacjenta;
- koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT);
- koszty leczenia po nawrocie.

Zgodnie z przyjętym schematem PICOS [22] w ramieniu komparatora pacjent objęty jest opieką standardową (SoC), która nie jest postępowaniem dedykowanym minimalnej chorobie resztkowej (aktualnie poza produktem leczniczym Blincyto® nie ma zarejestrowanej innej terapii wskazanej w leczeniu minimalnej choroby resztkowej w rozważanym wskazaniu). W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto zerowy koszt interwencji porównywanej. Należy jednak nadmienić, iż pacjentowi z ramienia komparatora przypisano koszty oceny stanu zdrowia, koszty związane z allo-HSCT oraz koszty leczenia po nawrocie.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów jednostkowych uwzględnionych w modelu.

#### 2.3.9.1. Koszt jednostkowy blinatumomabu

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab).

**Tabela 11. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab)**

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	Blincyto®
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	blinatumomab
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>	proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg
Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	Opakowanie jednostkowe zawiera 1 fiolkę proszku 38,5µg + 1 fiolkę roztworu stabilizującego 10 ml
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe <sup>2</sup>	Nie zdefiniowane przez WHO
Cena zbytu netto <sup>1</sup> [PLN]	██████████
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]	██████████
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	██████████



art. 15 ust. 3 pkt 2 Ustawy o refundacji [16]. Równocześnie produkt leczniczy Blincyto® we wnioskowanej prezentacji (opakowanie zawierające 1 fiolkę proszku 38,5 µg oraz 1 fiolkę roztworu stabilizującego 10 ml) pozostanie podstawą limitu w grupie 1188.0, Blinatumomab.

### 2.3.9.2. Koszty hospitalizacji związanej z podaniem blinatumomabu

[REDACTED]

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

[REDACTED]

### 2.3.9.3. Koszty monitorowania leczenia blinatumomabem w ramach programu lekowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### 2.3.9.4. Koszty oceny stanu zdrowia pacjenta

[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]

#### 2.3.9.5. Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) - koszty leczenia początkowego

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







[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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



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

### 2.3.9.7. Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) – zestawienie kosztów jednostkowych

Tabela 23 przedstawia zestawienie kosztów jednostkowych związanych z przeszczepieniem allo-HSCT.

Tabela 23. Zestawienie kosztów związanych z przeszczepieniem allo-HSCT

Etap leczenia	Świadczenia opieki zdrowotnej	Koszt / pacjent [PLN]	Koszt łączny w danym przedziale czasu [PLN]
Etap początkowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Miesiące po allo-HSCT: 1 - 6.	[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]

### 2.3.10.      **Użyteczności**

Użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 - zgon. Dopuszcza się również użyteczności mniejszej od 0, odpowiadające stanom zdrowia „gorszymi niż śmierć”. [44]

W ramach badania BLAST oceniono jakość życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Table with redacted content.

#### 2.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [16] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016 [43] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 46 651 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 139 953 PLN/QALY (3 x 46 651 PLN).

#### 2.5. Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wykorzystane w modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

**Tabela 30. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu**

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
<i>Parametry kosztowe</i>				
Cena hurtowa produktu leczniczego Blincyto za opakowanie jednostkowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty hospitalizacji związanej z podaniem BLIN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących poszczególne cykle terapii: BLIN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty kwalifikacji do programu lekowego leczenia BLIN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania leczenia: BLIN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty oceny stanu zdrowia: SoC oraz przeżycie bez wznowy po zakończeniu terapii BLIN.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
Koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia po wznowie choroby	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki paliatywnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>				
Użyteczności: przeżycie bez wznowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
Użyteczność: przeżycie po wznowie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Czas, od którego uwzględniona zostaje użyteczność z populacji ogólnej	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Użyteczność w populacji uznanej za wyleczoną	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>Parametry kliniczne</b>				
Odsetek mężczyzn	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wiek początkowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie: BLIN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie: SoC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości	Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości	Komentarz
05	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Pozostałe parametry</b>				
Stopy dyskontowe	Koszty 5% Efekty 3,5%	[redacted]	[redacted]	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych oraz z Wytycznymi HTA [15, 17].
Horizont czasowy w modelu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Próg opłacalności kosztowej	139 953 PLN/QALY	Nie dotyczy.	Nie dotyczy.	Wartość ustalona urzędowo [16].

## 2.6. Wyniki analizy ekonomicznej

### 2.6.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach (Tabela 31, Tabela 32) zestawiono wyniki zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania blinatumomab vs SoC; wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 31. Zestawienie kosztów; blinatumomab oraz SoC

Składowa kosztu (tabela zawiera wartości zdyskontowane)	SoC [PLN]	Wariant bez RSS dla BLIN		Wariant z RSS dla BLIN	
		Blinatumomab [PLN]	Różnica [PLN]	Blinatumomab [PLN]	Różnica [PLN]
<b>Przeżycie bez wznowy</b>					
Blinatumomab I SoC					
Leki	█	█	█	█	█
Koszty podania	█	█	█	█	█
łącznie: leki i podanie	█	█	█	█	█
Allo-SCT	█	█	█	█	█
Ocena stanu zdrowia	█	█	█	█	█
łącznie w ramach przeżycia bez wznowy	█	█	█	█	█
<b>Przeżycie po wznowie</b>					
Leczenie wznowy	█	█	█	█	█
łącznie	█	█	█	█	█
█					
█					
█					
█					
█					
█					
█					
█					
█					

Tabela 32. Zestawienie wyników zdrowotnych; blinatumomab oraz SoC

Składowa kosztu	Blinatumomab	SoC	Różnica
<b>Lata życia (LY); wartości zdyskontowane</b>			
Przeżycie bez wznowy choroby	█	█	█
Przeżycie po wznowie choroby	█	█	█
łącznie	█	█	█
<b>Lata życia skorygowane o jakość (QALY); wartości zdyskontowane</b>			
Przeżycie bez wznowy choroby	█	█	█
Przeżycie po wznowie choroby	█	█	█
łącznie	█	█	█
█			
█			



### 2.6.2. Analiza główna

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wartości przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej: blinatumomab vs SoC

	łącznie koszty [PLN]	LY	QALY	Różnica kosztów [PLN]	Różnica LY	Różnica QALY	ICER (Koszt / LY) [PLN/LY]	ICUR (Koszt / QALY) [PLN/QALY]
SoC	████	██	██					
Blinatumomab bez RSS	████	██	██	████	██	██	74 754	85 329
Blinatumomab z RSS	████	██	██	████	██	██	████	████
Próg opłacalności							139 953	139 953



### 2.6.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

Tabela 34 oraz Tabela 35 przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantach, odpowiednio z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej – w każdym ze scenariuszy rozważanych w deterministycznej analizie wrażliwości koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył progu opłacalności (139 953 PLN/QALY). ██████████



Tabela 34. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs SoC; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®

Lp	Scenariusz	Blinatumomab			SoC			Wyniki inkrementalne			
		Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]
	Analiza podstawowa										
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
32											

Lp	Scenariusz	Blinatumomab			SoC			Wyniki inkrementalne			
		Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]
33											
34											
35											
36											
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											
47											
48											
49											
50											
51											
52											

Tabela 35. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs SoC; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.

Lp	Scenariusz	Blinatumomab			SoC			Wyniki inkrementalne			
		Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]
	Analiza podstawowa										
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											

Lp	Scenariusz	Blinatumomab			SoC			Wyniki inkrementalne			
		Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
32											
33											
34											
35											
36											
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											

Lp	Scenariusz	Blinatumomab			SoC			Wyniki inkrementalne			
		Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	LY	QALY	ICUR [PLN/QALY]
45											
46											
47											
48											
49											
50											
51											
52											

#### 2.6.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Tabela 36, Wykres 8 oraz Wykres 9 przedstawiają wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania blinatumomab vs SoC w wariancie z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.

**Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs SoC; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®**

	Blinatumomab	SoC	Wynik inkrementalny
<b>Lata życia (bez dyskontowania) [LY]</b>			
Średnia			
Odchylenie standardowe			
Mediana			
Lewy koniec 95% CI			
Prawy koniec 95% CI			
<b>QALY (z dyskontowaniem) [QALY]</b>			
Średnia			
Odchylenie standardowe			
Mediana			
Lewy koniec 95% CI			
Prawy koniec 95% CI			
<b>Koszty (z dyskontowaniem) [PLN]</b>			
Średnia			
Odchylenie standardowe			
Mediana			
Lewy koniec 95% CI			
Prawy koniec 95% CI			



Blinatumomab	SoC	Wynik inkrementalny
Prawdopodobieństwo, że blinatumomab jest opłacalny przy progu opłacalności 139 953 PLN		■

Wykres 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®



Wykres 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności, wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®



## 2.6.5. Analiza progowa

Tabela 37 i Tabela 38 przedstawiają wyniki analizy progowej.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 37. Wyniki analizy progowej: blinatumomab vs SoC; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.

Lp	Analiza główna / scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości	Progowa cena zbytu opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto® [PLN]
		ICUR = próg opłacalności 139 953 PLN/QALY
	Wnioskowana cena zbytu netto	[REDACTED]
0	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]
29	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]
31	[REDACTED]	[REDACTED]
32	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp	Analiza główna / scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości	Progowa cena zbytu opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto® [PLN]
		ICUR = próg opłacalności 139 953 PLN/QALY
33	[REDACTED]	[REDACTED]
34	[REDACTED]	[REDACTED]
35	[REDACTED]	[REDACTED]
36	[REDACTED]	[REDACTED]
37	[REDACTED]	[REDACTED]
38	[REDACTED]	[REDACTED]
39	[REDACTED]	[REDACTED]
40	[REDACTED]	[REDACTED]
41	[REDACTED]	[REDACTED]
42	[REDACTED]	[REDACTED]
43	[REDACTED]	[REDACTED]
44	[REDACTED]	[REDACTED]
45	[REDACTED]	[REDACTED]
46	[REDACTED]	[REDACTED]
47	[REDACTED]	[REDACTED]
48	[REDACTED]	[REDACTED]
49	[REDACTED]	[REDACTED]
50	[REDACTED]	[REDACTED]
51	[REDACTED]	[REDACTED]
52	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 38. Wyniki analizy progowej: blinatumomab vs SoC; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.

Lp	Analiza główna / scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości	Progowa cena zbytu opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto® [PLN]
		ICUR = próg opłacalności 139 953 PLN/QALY
	Wnioskowana cena zbytu netto	[REDACTED]
0	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp	Analiza główna / scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości	Progowa cena zbytu opakowania jednostkowego produktu leczniczego Blincyto® [PLN]
		ICUR = próg opłacalności 139 953 PLN/QALY
15	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]
29	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]
31	[REDACTED]	[REDACTED]
32	[REDACTED]	[REDACTED]
33	[REDACTED]	[REDACTED]
34	[REDACTED]	[REDACTED]
35	[REDACTED]	[REDACTED]
36	[REDACTED]	[REDACTED]
37	[REDACTED]	[REDACTED]
38	[REDACTED]	[REDACTED]
39	[REDACTED]	[REDACTED]
40	[REDACTED]	[REDACTED]
41	[REDACTED]	[REDACTED]
42	[REDACTED]	[REDACTED]
43	[REDACTED]	[REDACTED]
44	[REDACTED]	[REDACTED]
45	[REDACTED]	[REDACTED]
46	[REDACTED]	[REDACTED]
47	[REDACTED]	[REDACTED]
48	[REDACTED]	[REDACTED]
49	[REDACTED]	[REDACTED]
50	[REDACTED]	[REDACTED]
51	[REDACTED]	[REDACTED]

## 2.7. Dyskusja i ograniczenia

Każde modelowanie z definicji opiera się na założeniach dotyczących efektywności klinicznej, kosztów oraz użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy z dyskusją wpływu tych założeń na wyniki końcowe analizy ekonomicznej oraz wpływu na wiarygodność wniosków końcowych z analizy podstawowej:

- Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Koszty

Koszty jednostkowe oszacowano w oparciu o najwiarygodniejsze polskie dane źródłowe. Jednocześnie przebieg leczenia poszczególnych pacjentów jest zindywidualizowany i uwzględnia uwarunkowania dla kontentego pacjenta [22]. Wobec powyższego w ramach analizy wrażliwości najczęściej testowano bardzo szeroki zakres zmienności (najczęściej był to zakres:  $\pm 50\%$  w stosunku do wartości średniej z analizy głównej). Analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej (blinatumomab pozostawał optymalny).

- Opieka standardowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Prawdopodobieństwo zgonu w długim horyzoncie czasu, w populacji uznanej za wyleczoną

- Modelowanie wyników zdrowotnych w długim (dożywotnim) horyzoncie czasu

## 2.8. Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że **blinatumomab jest opłacalną opcją terapeutyczną**. Zatem **zasadne jest wprowadzenie do refundacji blinatumomabu** w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD, ang. *minimal residual disease*)  $\geq 0,1\%$ .

W przypadku chorób ultrazadkich wyniki analiz ekonomicznych są w zdecydowanej większości przypadków znacząco wyższe od progu opłacalności [77]. Na uwagę zasługuje więc fakt, że **blinatumomab jest opłacalną opcją terapeutyczną w schorzeniu ultrazadkim**.

Wprowadzenie do refundacji produktu leczniczego Blincyto® w ramach programu lekowego zapewni pacjentom dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii, **dzięki której chorzy mają szanse na całkowite wyleczenie**.

Przewaga blinatumomabu w przeżyciu całkowitym (OS) oraz przeżyciu bez wznowy choroby (RFS) w porównaniu z opieką standardową (SoC) stwierdzona w analizie klinicznej, znalazła przełożenie na przewagę blinatumomabu w oszacowaniach lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

## 3. ZAŁĄCZNIKI

### 3.1. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem ALL

#### 3.1.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL

Zgodnie z Wytycznymi HTA [15] oraz Wymaganiami minimalnymi [17] przeprowadzony został przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej Medline (przez PubMed). Dodatkowo przeszukano Biuletyn Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [46].

Przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; brano pod uwagę również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon” [44].

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych subpopulacji, w tym subpopulacji chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia;
- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL wyróżnionych w modelu; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: w bazie PubMed bez ograniczeń; w ramach dodatkowego przeglądu w BIP AOTMiT przeszukiwano zlecenia od 2014 do 2019.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace pogładowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.

#### 3.1.2. Strategia wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu związanych z przebiegiem terapii ALL.



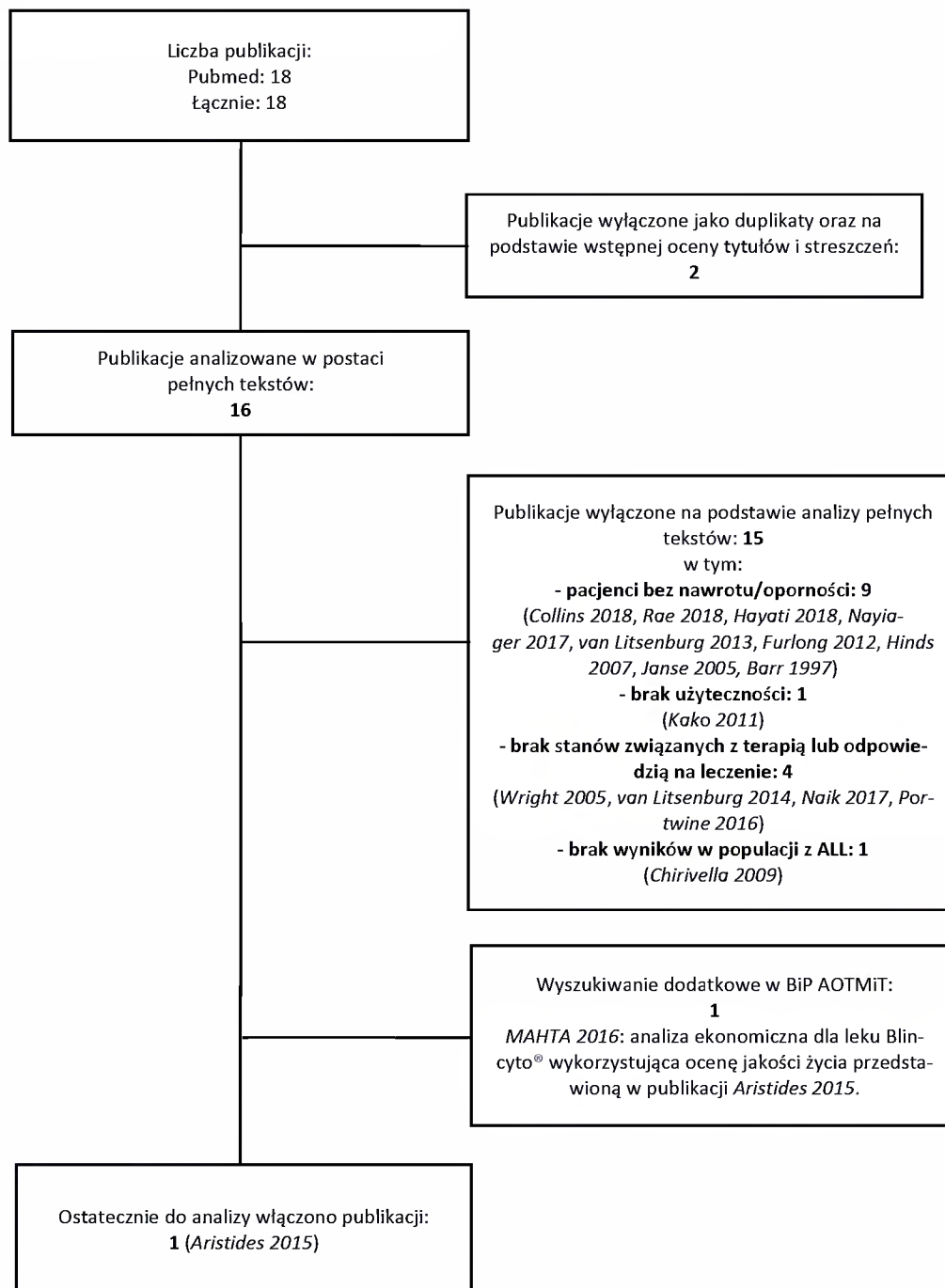
**Tabela 39. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL (wyszukiwanie zakończone 04.04.2019 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#8	Search (((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab]) AND ("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))) AND (((("Acute Lymphoid Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Lymphocytic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Lymphoblastic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma"[Title/Abstract]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) Sort by: PublicationDate	18
#7	Search (utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab]) AND ("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	4 077
#6	Search (((("Acute Lymphoid Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Lymphocytic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Acute Lymphoblastic Leukemia"[Title/Abstract]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma"[Title/Abstract]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])	39 036
#5	Search "Acute Lymphoid Leukemia"[Title/Abstract]	686
#4	Search "Acute Lymphocytic Leukemia"[Title/Abstract]	3 416
#3	Search "Acute Lymphoblastic Leukemia"[Title/Abstract]	24 170
#2	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma"[Title/Abstract]	30
#1	Search "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	26 905

### 3.1.3. Diagram wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

**Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL**



### 3.1.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL

W bazie PubMed odnaleziono 18 abstraktów. Dwie prace wykluczono na etapie przeglądu abstraktów. Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wyłączonych zostało 15 prac; przyczyny wyłączenia były następujące:

- pacjenci bez nawrotu/oporności: 9 (Collins 2018 [47], Rae 2018 [48], Hayati 2018 [49], Nayiager 2017 [50], van Litsenburg 2013 [55], Furlong 2012 [56], Hinds 2007 [59], Janse 2005 [61], Barr 1997 [62]);
- brak użyteczności: 1 (Kako 2011 [57]);
- brak stanów związanych z terapią lub związanych z odpowiedzią na leczenie: 4 (Naik 2017 [51], Portwine 2016 [52]; van Litsenburg 2014 [54], Wright 2005 [60];
- brak wyników w populacji z ALL: 1 (Chirivella 2009 [58]).

Ostatecznie, do przeglądu włączono jedną publikację Aristides 2015 [53].

W pracy Aristides 2015 oceniono użyteczność stanów zdrowia u chorych na nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczkę limfoblastyczną. Autorzy publikacji Aristides 2015 zaznaczyli, że praca ta jest pierwszą publikacją, przedstawiającą ocenę użyteczności w populacji chorych na nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczkę limfoblastyczną, co jest zgodne z wynikami przeglądu systematycznego van Litsenburg 2014 [54]. Autorzy pracy Aristides 2015 przeprowadzili ocenę jakości życia z wykorzystaniem metody analizy preferencji („preference elicitation”). W ocenie użyteczności preferowanym narzędziem pomiaru użyteczności jest kwestionariusz EQ-5D [15]. Ocena użyteczności z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D może być utrudniona w przypadku chorób rzadkich, takich jak np. ALL, gdy liczba chorych jest bardzo mała; problemem może być również stan ogólny pacjentów lub inne wymogi związane wypełnieniem kwestionariusza EQ-5D [45, 53]. W przypadku braku użyteczności wyznaczonych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, możliwe i metodologiczne poprawne jest przeprowadzenie analizy preferencji, w ramach której zalecaną metodą oceny użyteczności jest metoda handlowania czasem (TTO, ang. *time trade-off*) [45].

Na analizę Aristides 2015 złożyły się trzy etapy prowadzące do oceny użyteczności:

- W pierwszej fazie autorzy analizy Aristides 2015 wyróżnili pięć stanów zdrowia kluczowych z perspektywy jakości chorych na nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczkę limfoblastyczną. Stany wyróżniono w oparciu o przebieg badania klinicznego przeprowadzone w grupie 189 pacjentów chorych na nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczkę limfoblastyczną (NCT01466179 [82]) oraz w oparciu o przegląd literatury. Przyjęto następujące stany:
  - remisja całkowita;
  - remisja całkowita z częściowym odzyskaniem funkcji hematologicznych (minimalne ryzyko krwawienia lub infekcji, liczba płytek krwi powyżej 50 000/ $\mu$ l, neutrofile powyżej 500/ $\mu$ l);
  - aplastyczne zmiany w szpiku kostnym;
  - częściowa remisja;
  - choroba postępująca.
- W drugiej fazie wyróżnione stany zdrowia zostały zweryfikowane przez dwóch klinicystów oraz dwie pacjentki, a także trzech pacjentów.
- Trzecia faza dotyczyła oceny użyteczności stanu zdrowia za pomocą metody handlowania czasem. W pierwszej kolejności ocenę użyteczności przeprowadzono w formie fazy pilotażowej, w której udział wzięło 28 osób dorosłych z populacji ogólnej Anglii. W głównej fazie badania ocenę użyteczności przeprowadzono w grupie 123 osób dorosłych z populacji ogólnej.

Streszczenie opisu pracy Aristides 2015 [53] przedstawia Tabela 40.

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano Biuletyn Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [46]. Celem przeszukiwania było odnalezienie użyteczności przyjętych w polskich analizach ekonomicznych obejmujących populacje dorosłych chorych na ALL. Odnaleziono analizę ekonomiczną MAHTA 2016 [63]. Analiza MAHTA 2016 dotyczyła oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu. W analizie MAHTA 2016 przeprowadzony został przegląd systematyczny użyteczności, w którego wyniku do analizy włączono jedną pracę – *Aristedes 2015* [53]. Publikacja *Aristedes 2015* została włączona również do niniejszej analizy ekonomicznej.

Tabela 40 przedstawia charakterystykę publikacji *Aristedes 2015* opisującej użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL.

**Tabela 40. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL w publikacji *Aristedes 2015***

	Populacja, której dotyczy ocena użyteczności	Narzędzie pomiaru	Populacja, w której przeprowadzono badanie	Wyniki
<b><i>Aristedes 2015</i> [53]</b>	Chorych dorośli na nawrotową lub oporną na leczenia ostrą białaczkę limfoblastyczną	Metoda handlowania czasem (TTO)	Grupa zdrowych 123 dorosłych reprezentantów populacji Anglii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja całkowita; 0,86</li> <li>• remisja całkowita z częściowym odzyskaniem funkcji hematologicznych (minimalne ryzyko krwawienia lub infekcji, liczba płytek krwi powyżej 50 000/<math>\mu</math>l, neutrofile powyżej 500/<math>\mu</math>l); 0,75</li> <li>• aplastyczne zmiany w szpiku kostnym; 0,59</li> <li>• częściowa remisja; 0,50</li> <li>• choroba postępująca; 0,30</li> </ul>

### 3.2.Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

#### 3.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria:

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: populacja Polski;
- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: w bazie PubMed bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace poglądowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.

#### 3.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności w populacji Polski.

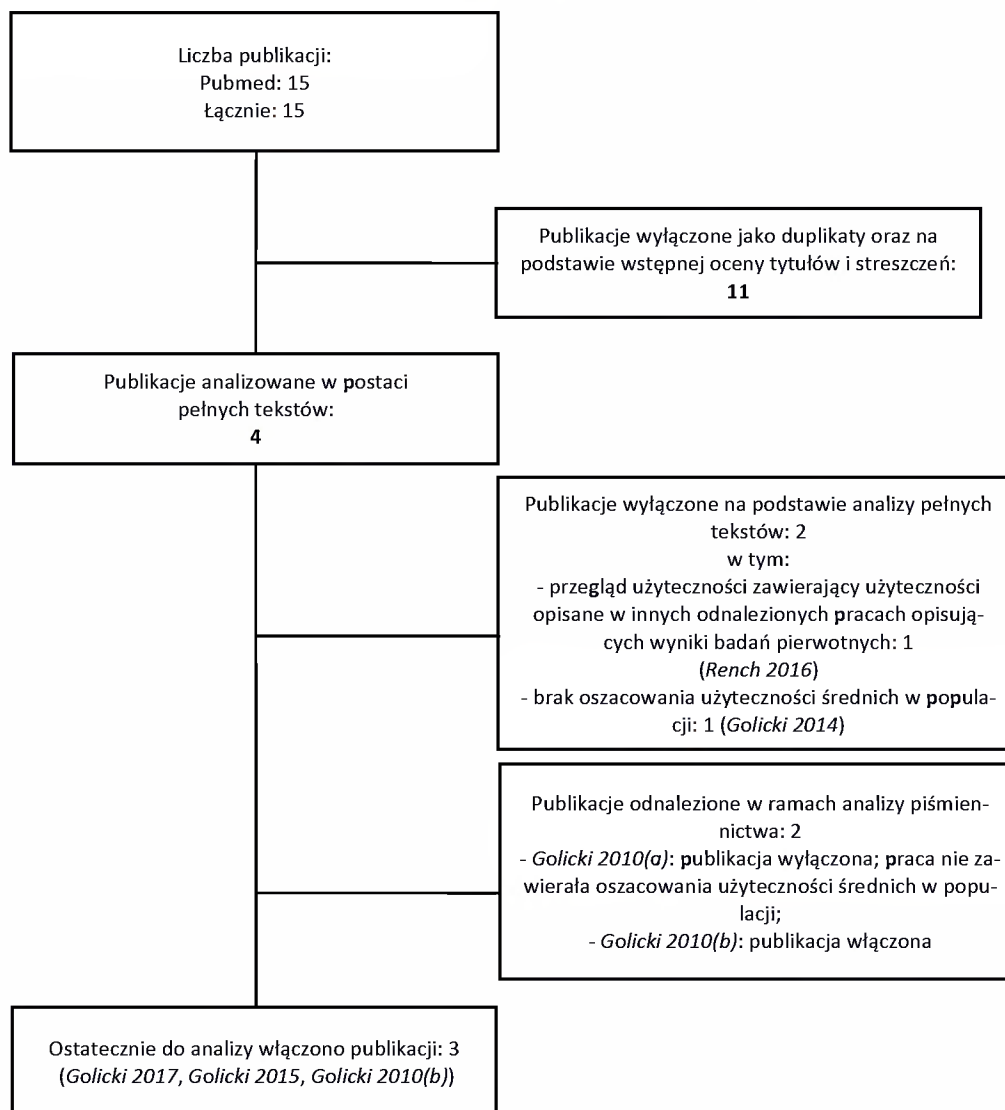
**Tabela 41. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: użyteczności w populacji ogólnej Polski (wyszukiwanie zakończone 04.04.2019 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#5	((("reference values"[tiab] OR "reference value"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab]))) AND (("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))) AND (("Poland"[tiab] OR "Polish"[tiab]))	15
#4	("Poland"[tiab] OR "Polish"[tiab])	33 427
#3	((("reference values"[tiab] OR "reference value"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab]))) AND (("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	4 214
#2	"reference values"[tiab] OR "reference value"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR "normative values"[tiab] OR utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab]	205 088
#1	("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	44 628

### 3.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności w populacji ogólnej Polski



### 3.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W bazie PubMed odnaleziono 15 abstraktów. W trakcie przeprowadzanie przeglądu jedenaście prac wykluczono na etapie przeglądu abstraktów.

Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji zweryfikowano piśmiennictwo, w ten sposób odnaleziono dodatkowo dwie publikacje *Golicki 2010(a)* [69], *Golicki 2010(b)* [70].

Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wyłączona została praca (*Rench 2016*), która była przeglądem użyteczności zawierającym użyteczności opisane w innych odnalezionych pracach opisujących wyniki badań pierwotnych. Wyłączono również publikacje *Golicki 2014* [68] oraz *Golicki 2010(a)* [69], które nie zawierała oszacowania użyteczności średnich w populacji.

Ostatecznie do przeglądu włączono 3 publikacje: *Golicki 2017* [65], *Golicki 2015* [67] oraz *Golicki 2010(b)* [70]. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono dane z najaktualniejszej publikacji - *Golicki 2017* [65].

Poniżej przedstawiono charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski.

**Tabela 42. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski**

	Cel badania	Metodyka	Narzędzie pomiaru	Wyniki w podgrupach wiekowych
<i>Golicki 2017</i> [65]	Wyznaczenie norm wartości EQ-5D-5L dla populacji Polski, w oparciu o reprezentatywną próbkę dorosłych.	Reprezentatywna próba 3 963 dorosłych Polaków. Rekrutację do badania oraz przeprowadzenie wywiadu z badanymi przeprowadziło Centrum Badania Opinii Społecznej (CBO5). Czas przeprowadzenia badania: marzec - czerwiec 2014.	EQ-5D-5L; normy polskie TTO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-24; K: 0,959; M: 0,967</li> <li>• 25-34; K: 0,948 ; M: 0,958</li> <li>• 35-44; K: 0,934; M: 0,942</li> <li>• 45-54; K: 0,887; M: 0,910</li> <li>• 55-64; K: 0,861; M: 0,851</li> <li>• 65-74; K: 0,793; M: 0,837</li> <li>• 75+; K: 0,715; M: 0,740</li> </ul>
<i>Golicki 2015</i> [67]	Wyznaczenie norm wartości EQ-5D (EQ-5D-3L) dla populacji Polski, w oparciu o dużą, reprezentatywną próbkę.	Reprezentatywna próba 3 941 dorosłych Polaków. Rekrutację do badania oraz przeprowadzenie wywiadu z badanymi przeprowadziło Centrum Badania Opinii Społecznej (CBO5). Czas przeprowadzenia badania: marzec - czerwiec 2014.	EQ-5D-3L; normy polskie TTO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-24; K: 0,960; M: 0,975</li> <li>• 25-34; K: 0,958; M: 0,966</li> <li>• 35-44; K: 0,942; M: 0,946</li> <li>• 45-54; K: 0,891; M: 0,916</li> <li>• 55-64; K: 0,870; M: 0,852</li> <li>• 65-74; K: 0,802; M: 0,831</li> <li>• 75+; K: 0,712; M: 0,767</li> </ul>
<i>Golicki 2010(b)</i> [70]	Ocena stanu zdrowia reprezentatywnej próby ogólnej populacji Polski z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.	Reprezentatywna (pod kątem wieku i płci) próba 317 dorosłych Polaków. Losowane były osoby dorosłe odwiedzające pacjentów spośród 8 ośrodków medycznych (Warszawa, 5kierniewice, Puławy). Czas przeprowadzenia badania: luty – maj 2008.	EQ-5D; normy polskie TTO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-24: 0,941</li> <li>• 25-34: 0,939</li> <li>• 35-44: 0,929</li> <li>• 45-54: 0,900</li> <li>• 55-64: 0,894</li> <li>• 65+: 0,798</li> </ul>

### 3.3.Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji docelowej

#### 3.3.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: dorośli chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD) większą lub równą 0,1%;
- metodyka: analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono modelowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania blinatumomabu;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia.

### 3.3.2. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab w populacji docelowej.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab (wyszukiwanie zakończone 05.04.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#6	#4 AND #5	14
#5	("Cost-Benefit Analysis"[mh]) OR (economic*[tiab]) OR (cost[tiab]) OR (costs[tiab]) OR ("cost-effectiveness"[tiab]) OR ("cost effectiveness"[tiab]) OR (CEA[tiab]) OR (ICER[tiab]) OR (LYG[tiab]) OR (QALY[tiab]) OR ("quality-adjusted life year"[tiab]) OR ("life-years gained"[tiab]) OR (cost-utility[tiab]) OR (CUA[tiab]) OR (ICUR[tiab]) OR (cost-benefit[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (Cost-minimization[tiab]) OR (CMA[tiab])) OR ((pharmaco-economic*[tiab]) OR (pharmaco-economic*[tiab]) OR (finance*[tiab]) OR (budget*[tiab]) OR (BIA[tiab])) OR ((model*[tiab]) OR ("decision tree"[tiab]) OR (deterministic[tiab]) OR (probabilistic[tiab]) OR (Markov[tiab]) AND (simulation[tiab]) OR (microsimulation[tiab]) OR ("Monte Carlo"[tiab]) OR (DES[tiab])) OR ((willingness-to-pay[tiab]) OR ("willingness to pay"[tiab])	913 350
#4	#1 OR #2 OR #3	334
#3	"blinatumomab"[tiab]	312
#2	"Blincyto"[tiab]	20
#1	"blinatumomab" [Supplementary Concept]	151

Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab (wyszukiwanie zakończone 05.04.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#8	#4 AND #7	7
#7	#5 OR #6	159 642



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#6	economic*:ti,ab OR cost:ti,ab OR costs:ti,ab OR "cost-effectiveness":ti,ab OR "cost effectiveness":ti,ab OR CEA:ti,ab OR ICER:ti,ab OR LYG:ti,ab OR QALY:ti,ab OR "quality-adjusted life year":ti,ab OR "life-years gained":ti,ab OR cost-utility:ti,ab OR CUA:ti,ab OR ICUR:ti,ab OR cost-benefit:ti,ab OR CBA:ti,ab OR CBA:ti,ab OR Cost-minimization:ti,ab OR CMA:ti,ab OR pharmaco-economic*:ti,ab OR pharmaco-economic*:ti,ab OR finance*:ti,ab OR budget*:ti,ab OR BIA:ti,ab OR model*:ti,ab OR "decision tree":ti,ab OR deterministic:ti,ab OR probabilistic:ti,ab OR Markov:ti,ab AND simulation:ti,ab OR microsimulation:ti,ab OR "Monte Carlo":ti,ab OR DE5:ti,ab OR willingness-to-pay:ti,ab OR "willingness to pay":ti,ab	159 270
#5	Me5H descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	6 355
#4	#1 OR #2 OR #3	55
#3	blinatumomab:ti,ab	55
#2	"Blincyto":ti,ab	1
#1	"blinatumomab" (Any Me5H descriptor in all Me5H products)	0

Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab (wyszukiwanie zakończone 05.04.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#8	#4 AND #7	0
#7	#5 OR #6	13 922
#6	economic* OR cost OR costs OR "cost-effectiveness" OR "cost effectiveness" OR CEA OR ICER OR LYG OR QALY OR "quality-adjusted life year" OR "life-years gained" OR cost-utility OR CUA OR ICUR OR cost-benefit OR CBA OR CBA OR Cost-minimization OR CMA OR pharmaco-economic* OR pharmaco-economic* OR finance* OR budget* OR BIA OR model* OR "decision tree" OR deterministic OR probabilistic OR Markov AND simulation OR microsimulation OR "Monte Carlo" OR DE5 OR willingness-to-pay OR "willingness to pay"	3 071
#5	Me5H DESCRIPTOR Cost-Benefit Analysis EXPLODE ALL TREES	13 213
#4	#1 OR #2 OR #3	5
#3	blinatumomab:ti,ab	5
#2	"Blincyto":ti,ab	2
#1	Me5H DESCRIPTOR blinatumomab	0

Tabela 46. Strategia wyszukiwania użyteczności w wyszukiwarce internetowej Google: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab (wyszukiwanie zakończone 05.04.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	„blinatumomab” „cost-effectiveness” „minimal residual disease” *	
#2	„Blincyto” „cost-effectiveness” „minimal residual disease” *	3
#3	„blinatumomab” „QALY” „minimal residual disease” *	(Delea 2018 [78], PBS 2018 [79], NICE 2019 [80])
#4	„Blincyto” „QALY” „minimal residual disease” *	
#5	„blinatumomab” „cost-utility” „minimal residual disease” *	

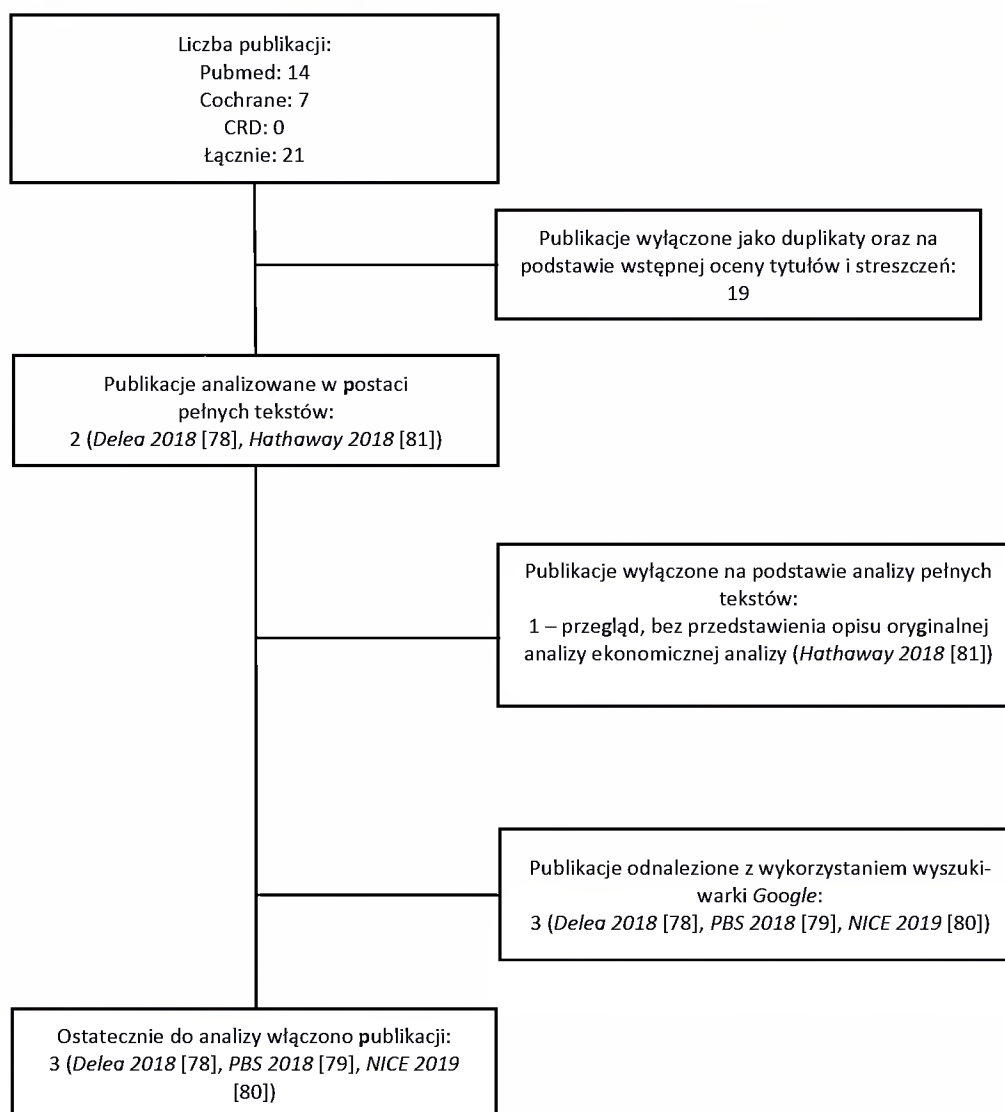
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#6	„Blincyto” „cost-utility” „minimal residual disease” *	

\* sprawdzono pierwszych 20. adresów stron internetowych.

### 3.3.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne oceniające blinatumomab



### 3.3.4. Opis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab

W bazach PubMed, Cochrane oraz CRD odnaleziono łącznie 21 abstraktów. W ramach analizy abstraktów wyłączono wszystkie 19 abstraktów. Analizie pełnych tekstów poddano dwie publikacje (*Delea 2018* [78], *Hathaway 2018* [81]). Publikacja *Hathaway 2018* [81] została wyłączona, gdyż jest przeglądem dowodów naukowych oraz opracowań ekonomicznych.

W trakcie wyszukiwania przeprowadzonego z wykorzystaniem przeglądarki internetowej *Google*, odnaleziono i włączono do przeglądu 3 prace: *Delea 2018* [78], *PBS 2018* [79], *NICE 2019* [80].

Praca *Delea 2018* została opublikowana w formie abstraktu i przedstawiała streszczenie metodologii oraz wyników oryginalnej analizy ekonomicznej. W pracy *Delea 2018* oceniono efektywność kosztów stosowania blinatumomabu w porównaniu do standardowej opieki medycznej (ang. *Standard of Care*; SoC) w populacji dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygeny CD19, w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD) większą lub równą 0,1%. Prace *PBS 2018* [79] i *NICE 2019* [80] przedstawiają ocenę raportów HTA złożonych w ramach submisji.

Publikacje *PBS 2018* [79] i *NICE 2019* [80] przedstawiają wyniki z oceny raportów oceny technologii medycznych.

Tabela 47 przedstawia charakterystykę analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab.

Tabela 47. Charakterystyka analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab

	Delea 2018 [78]	PBS 2018 [79]	NICE 2019 [80]
Populacja	Dorośli chorzy na ALL z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia, w pierwszej całkowitej remisji (CR) ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD)	Dorośli chorzy na ALL z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia, w pierwszej całkowitej remisji (CR) ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD)	Dorośli chorzy na ALL z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia, w pierwszej całkowitej remisji (CR) ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD)
Porównywane technologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blinatumomab</li> <li>• standardowa opieka (SoC, <i>standard of care</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blinatumomab,</li> <li>• chemioterapia (schemat konsolidacji)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blinatumomab</li> <li>• standardowa opieka (SoC, <i>standard of care</i>) oparta na podawaniu chemioterapii</li> </ul>
Charakterystyka populacji uwzględnione w modelu	<p>Blinatumomab: zgodna z badaniem BLAST.</p> <p>SoC: wykorzystano wyniki z historycznej grupy kontrolnej. (nie podano szczegółów)</p> <p>Charakterystykę populacji skorygowano metodą <i>propensity score analysis</i>. (nie podano szczegółów)</p> <p>Koszty-użyteczność (CUA) oraz koszty-efektywność (CEA).</p>	<p>Blinatumomab: zgodna z badaniem BLAST.</p> <p>SoC: wykorzystano wyniki z historycznej grupy kontrolnej. (badanie: <i>Study 20120148</i>)</p> <p>Charakterystykę populacji skorygowano metodą <i>propensity score analysis</i>.</p> <p>Koszty-użyteczność (CUA) oraz koszty-efektywność (CEA).</p>	<p>Blinatumomab: zgodna z badaniem BLAST.</p> <p>SoC: wykorzystano wyniki z historycznej grupy kontrolnej. (badanie: <i>Study 20120148</i>)</p> <p>Charakterystykę populacji skorygowano metodą <i>propensity score analysis</i>.</p> <p>Koszty-użyteczność (CUA).</p>
Typ modelu	Model przeżycia podzielonego „ <i>Partitioned-survival model</i> ”.	Model przeżycia podzielonego „ <i>Partitioned-survival model</i> ”.	Model przeżycia podzielonego „ <i>Partitioned-survival model</i> ”.
Schemat modelu	Nie podano szczegółów	Trzy stany modelu: <i>Relapse-free disease</i> (bez nawrotu choroby), <i>Relapsed disease</i> (nawrót choroby), <i>Death</i> (zgon).	Trzy stany modelu: <i>Relapse-free</i> (bez nawrotu choroby), <i>Post-relapse</i> (nawrót choroby), <i>Dead</i> (zgon).
Perspektywa	Płatnik właściwy dla USA („ <i>US payer perspective</i> ”)	Nie podano informacji (najprawdopodobniej płatnik właściwy dla Australii).	Płatnik właściwy dla Wielkiej Brytanii: ( <i>National Health Service</i> (NHS) oraz <i>Personal Social Services</i> (PSS))
Horyzont	Dożywnotni (50 lat)	30 lat	Dożywnotni (50 lat)
Dyskontowanie	Koszty i wyniki zdrowotne: 3% (roczna stopa dyskontowa)	Koszty i wyniki zdrowotne: 5% (roczna stopa dyskontowa)	Koszty i wyniki zdrowotne: 3,5% (roczna stopa dyskontowa)
Długość cyklu modelu	Nie podano informacji	3 miesiące	1 tydzień

Delea 2018 [78]		PBS 2018 [79]	NICE 2019 [80]
Korekta do połowy cyklu	Nie podano informacji	Tak	Nie zastosowano (w związku z krótką długością cyklu modelu, znano, że korekta nie była wymagana)
Użyteczności	Użyteczności wyznaczono w oparciu o uogólniony model liniowy / ogólne równania estymacyjne (GLM / GEE; ang. <i>generalized linear model/generallized estimating equation</i> ) dopasowany do danych EQ-SD zgromadzonych w badaniu BLAST; zastosowano taryfy dla USA.	<p>Użyteczności w wyróżnionych stanach zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Relapse-free disease</i>: 0,806;</li> <li>• <i>Relapsed disease</i>: 0,692;</li> <li>• <i>Death</i>: 0.</li> </ul> <p>Użyteczności wyznaczone z badań BLAST i TOWER.</p>	<p>Użyteczności w wyróżnionych stanach zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Relapse-free</i>:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o ramię BLIN, w trakcie terapii, z różnicowaniem na 1. i 2. cykl modelu: 0,792; 0,832;</li> <li>o ramię BLIN, po zakończeniu leczenia BLIN, z różnicowaniem na 1. i 2. cykl modelu: 0,802; 0,842;</li> <li>o SoC: 0,806;</li> </ul> </li> <li>• <i>Post-relapse</i>: 0,692;</li> <li>• Redukcja użyteczności z populacji ogólnej: -0,02</li> <li>• Redukcja użyteczności związana z HSCT:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o miesiące 1-12 po HSCT: -0,170;</li> <li>o miesiące 13-24: -0,010;</li> <li>o miesiące 25-60: -0,020;</li> <li>o co najmniej 61. miesiąc: 0,000;</li> </ul> </li> <li>• Redukcja dotycząca 6 miesięcy życia bezpośrednio poprzedzających zgon: 0,129;</li> <li>• <i>Death</i>: 0.</li> </ul> <p>Użyteczności dla stanu <i>Relapse-free</i> oparto na danych z badania BLAST przy użyciu taryf brytyjskich. Użyteczności dla stanu <i>Post-relapse</i> oparto na użytecznościach EQ-5D mapowanych z EORTC QLQ-C30 ocenionych wśród pacjentów otrzymujących chemioterapię SoC w badaniu TOWER. Użyteczności dotyczące przeżycia długookresowego oparto na użyteczności w populacji ogólnej, skorygowanych o długoterminowe zmniejszenie użyteczności z powodu przyjmowania chemioterapii cytotoksycznej i HSCT.</p>

	Delea 2018 [78]	PBS 2018 [79]	NICE 2019 [80]																												
Dane kliniczne	<p>W oparciu o dane z poziomu pacjenta. Odpowiedź MRD, RFS, OS, odsetek pacjentów podanych przeszczepieniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinatumomab: BLAST;</li> <li>• SoC: historyczna grupa kontrolna z korektą metodą propensity score analysis.</li> </ul> <p>Przyjęto parametryczne krzywe najlepiej dopasowane do RFS (Gompertz distribution) i OS (lognormal mixture cure model) z badania BLAST i historycznej grupy kontrolnej.</p>	<p>Blinatumomab: badanie BLAST. SoC: wykorzystano wyniki z historycznej grupy kontrolnej. (badanie: Study 20120148)</p> <p>Charakterystykę populacji oraz wyniki z badań klinicznych skorygowano metodą propensity score analysis.</p>	<p>Blinatumomab: badanie BLAST. SoC: wykorzystano wyniki z historycznej grupy kontrolnej. (badanie: Study 20120148)</p> <p>Charakterystykę populacji oraz wyniki z badań klinicznych skorygowano metodą propensity score analysis.</p>																												
Koszty jednostkowe / zużyte zasoby	<p>Badanie obserwacyjne (nie podano szczegółów)</p>	<p>Zużycie zasobów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opinie dwóch ekspertów klinicznych;</li> <li>• Blinatumomab: z badania BLAST;</li> <li>• chemioterapia w schemacie konsolidacji: protokół ALLG ALL6;</li> <li>• zdarzenia niepożądane: nie uwzględniono;</li> <li>• terapia podtrzymująca w przypadku braku nawrotu choroby: wg protokołu ALLG ALL6.</li> </ul> <p>Koszty jednostkowe: nie podano precyzyjnych informacji.</p>	<p>Opinie ekspertów klinicznych oraz lokalne taryfikatory opłat i cen leków.</p>																												
Analiza wrażliwości	<p>Deterministyczna i probabilistyczna analiza wrażliwości</p>	<p>Deterministyczna analiza wrażliwości. (nie podano informacji o probabilistycznej analizie wrażliwości).</p>	<p>Deterministyczna i probabilistyczna analiza wrażliwości</p>																												
Wyniki	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wyniki</th> <th>BLIN</th> <th>SoC</th> <th>BLIN vs SoC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wyniki zdrowotne, zdyskontowane</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Przeżycie bez progresji choroby [LY]</td> <td>7,72</td> <td>3,46</td> <td>4,26</td> </tr> </tbody> </table>	Wyniki	BLIN	SoC	BLIN vs SoC	Wyniki zdrowotne, zdyskontowane				Przeżycie bez progresji choroby [LY]	7,72	3,46	4,26	<p>Wyniki zdrowotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BLIN: 5,382 QALY;</li> <li>• Chemioterapia: 3,6086 QALY;</li> <li>• inkrementalny wyniki: 1,7734 QALY.</li> </ul> <p>Koszty: nieujawnione. ICUR: zakres 45 000 \$/QALY – 75 000 \$/QALY.</p>	<p>Wyniki (według str. 36 w NICE 2019)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>QALY</th> <th>Różnica QALY</th> <th>Różnica kosztów</th> <th>ICUR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wyniki analizy probabilistycznej (RFS: unrestricted Gompertz function; OS: log normal mixture cure model for OS)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>BLIN</td> <td>7,11</td> <td>2,92</td> <td>£83 634</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>£28 655</td> </tr> </tbody> </table>	QALY	Różnica QALY	Różnica kosztów	ICUR	Wyniki analizy probabilistycznej (RFS: unrestricted Gompertz function; OS: log normal mixture cure model for OS)				BLIN	7,11	2,92	£83 634				£28 655
Wyniki	BLIN	SoC	BLIN vs SoC																												
Wyniki zdrowotne, zdyskontowane																															
Przeżycie bez progresji choroby [LY]	7,72	3,46	4,26																												
QALY	Różnica QALY	Różnica kosztów	ICUR																												
Wyniki analizy probabilistycznej (RFS: unrestricted Gompertz function; OS: log normal mixture cure model for OS)																															
BLIN	7,11	2,92	£83 634																												
			£28 655																												

**Delea 2018 [78]**

Przeżycie po progresji choroby [LY]	1,37	2,12	-0,74
Lata życia [LY]	9,10	5,58	3,52
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	7,29	4,36	2,93
Koszty, zdyskontowane [\$]			
Leki i podanie leków	223 384	4 451	218 933
Allo SCT	257 170	132 040	125 130
Inne koszty szpitalne	124 838	163 048	-38 211
Inne koszty ambulatoryjne	350	234	116
Po nawrocie choroby	38 524	99 191	-60 667
Opieka w stanie terminalnym	12 411	17 844	-5 433
Łączne koszty	651 043	416 808	234 235

ICUR = 81 807 \$/QALY

ICER = 66 523 \$/LY

Deterministyczna analiza wrażliwości; parametrami w największym stopniu wpływającymi na wyniki były:

- Odsetek pacjentów uznanych za wyleczonych (tj. z prawdopodobieństwem zgonu zbliżonym do populacji ogólnej);
- Odsetki pacjentów poddanych allo SCT;
- Długość okresu, w którym mają miejsce korzyści ze stosowania BLIN.
- Śmiertelność w długim horyzoncie czasu.

**PBS 2018 [79]**

Deterministyczna analiza wrażliwości; zakres: dominiacja – ponad 200 000 \$/QALY. Parametrami w największym stopniu wpływającymi na wyniki były:

- Wyniki kliniczne dla porównania BLIN vs chemioterapia;
- Horyzont czasowy;
- Metoda ekstrapolacji przeżycia;
- Koszty w stanie „Relapse-free disease”;
- Odsetek pacjentów poddanych HSCT.

Probabilistyczna analiza wrażliwości: (wg str. 198 w NICE 2019) prawdopodobieństwo, że BLIN jest opłacalne oszacowano na 85,5% (przy WTP = £50 000).

Deterministyczna analiza wrażliwości: największa zmiana wyników wiązała się z przyjęciem alternatywnych założeń dotyczących odsetka pacjentów uznanych za wyleczonych (największy ICUR = £49 101).

SoC	4,19	-	-	-
Wyniki analizy deterministycznej				
BLIN	7,23	3,02	£83 800	£27 779
SoC	4,21	-	-	-

**NICE 2019 [80]**

**Delea 2018 [78]**

**PBS 2018 [79]**

**NICE 2019 [80]**

Probabilistyczna analiza wrażliwości: przy progu opłacalności równym 50 000 \$/QALY prawdopodobieństwo opłacalności BLIN wyniosło 87%.

**Wnioski z analizy**

BLIN jest kosztowo efektywną opcją terapeutyczną. Wartość BLIN wynika z wysokiego odsetka odpowiedzi MRD oraz wydłużenia RFS i OS.

Model cechuje się ograniczeniami, przede wszystkim niepewnością w zakresie wielkości przewagi BLIN nad chemioterapią w estymacji przeżycia. Wartość ICUR uznano za wysoką i niedoszacowaną.

Zgłoszono niepewność odnośnie następujących założeń modelu:

- Wybór najwiarygodniejszej krzywej parametrycznej służącej ekstrapolacji OS i RFS;
- Model nie uwzględnia jednego ustalonego punktu czasowego, który oznaczałby, że pacjenci przeżywający do tego czasu zostają uznani za wyleczonych;
- Użyteczność w stanie *Post-relapse* jest za wysoka;
- Model powinien modelować OS i RFS w zależności czy przeprowadzono przeszczepienie HSCT.



### 3.4. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS

Tabela 48. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS; kategoria: Zdrowie [37, 38, 39, 40]

Rok	Dane GUS za miesiące	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (okres poprzedni = 100); Kategoria: Zdrowie
2015	1-12	101,9
2016	1-12	99,2
2017	1-12	101,2
2018	1-12	102,0
2019	1-3	102,7

## 4. PIŚMIENNICTWO

1. Derwich K, Zajac-Spychała O. Zaburzenia genetyczne w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci i ich wykorzystanie w praktyce klinicznej. *Hematologia* 2012, 3 (3); 221-230.
2. 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* 2017, 5 (2); 162-172.
3. Styczyński J, Gil L. Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi. *Acta Haematologica Polonica* 2006, 37, Nr 2, 185–201.
4. Orphanet Report Series. Lista chorób rzadkich i synonimów: w porządku alfabetycznym. Czerwiec 2018. Dostęp online: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista\\_chor-b\\_rzadkich\\_w\\_porz-dku\\_alfabetycznym.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista_chor-b_rzadkich_w_porz-dku_alfabetycznym.pdf), data dostępu 17.12.2018.
5. Brüggemann M, Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2006, 107:1116-1123.
6. Oriol A, 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): 589-96.
7. O'Brien S, Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy, *Cancer* 2008, 113(11): 3186-3191
8. Kantarjian H, Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia, *Cancer* 2004, 101(12): 2788-2801
9. Topp M, Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study, *The Lancet Oncology*, 2015, 16(1): 57-66
10. Fielding A, Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study, *Blood* 2007, 109(3): 944-950
11. Lazarus H, When, how, and what cell source for hematopoietic cell transplantation in first complete remission adult acute lymphoblastic leukemia?, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012: 382-388
12. Gökbüget, N., et al., Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*, 2012. 120(9): p. 1868-1876.
13. Bar, M., et al., Impact of minimal residual disease, detected by flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res Treatment*, 2014. 2014: p. 421723.
14. Hoelzer, D., et al., Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2016. 27(Suppl 5):v68-v82.
15. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
16. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
17. 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.
18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto®. Materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
20. Projekt programu lekowego „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”. Dokument nieopublikowany, udostępniony przez wnioskodawcę.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
25. WHO. ATC/DDD Index 2019. Dostęp online: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/), data dostępu 07.05.2019.
  26. Komunikaty DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN. Strona internetowa NFZ, aktualności Centrali. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>, data dostępu 24.04.2019 r.
  27. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 64/2018 DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018.
  28. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>, data dostępu 16.04.2018.
  29. Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe. Załącznik nr 1k do Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018. - tekst ujednolicony.
  30. Katalog ryczałtów. Załącznik 2 do Zarządzenia nr 30/2019/DGL z dnia 14 marca 2019 r.
  31. Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do Zarządzenia 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r.
  32. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp online: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/taryfikacja-swadczen/860-taryfikacja-obwieszczenia/4941-obwieszczenie-paliatywne-hospicyjne>, data dostępu 26.09.2018 r.
  33. Katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 24/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2019.
  34. NFZ. Statystyka JGP. Katalog grup. Rok 2017 - Katalog 1a. Dostęp online: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>. Ostatni dostęp 16.04.2019.
  35. Katalog do sumowania. Załącznik nr 3 do Zarządzenia nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2018 r.
  36. Instytut Arcana Sp. z o.o. (dane personalne autorów niepubliczne). Nelarabina (Atriance®) w leczeniu 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 ekonomiczna dla leku sierocego Atriance® stosowanego w chorobie rzadkiej. Kraków, 2014 r. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia\\_mz/2014/191/AW/191\\_AW\\_2\\_OT\\_4352\\_3\\_Atriance\\_T\\_ALL\\_T\\_LBL\\_2014.10.16.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2014/191/AW/191_AW_2_OT_4352_3_Atriance_T_ALL_T_LBL_2014.10.16.pdf), data dostępu 07.05.2019.
  37. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Warszawa. Dostęp online: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html>, data dostępu 07.05.2019 r.
  38. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp online: [https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/62/1/wskazniki\\_cen\\_towarow\\_i\\_uslug\\_konsumpcyjnych\\_w\\_grudniu\\_2016\\_roku.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/62/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2016_roku.pdf), data dostępu 07.05.2019 r.
  39. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Dostęp online: [https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/74/1/wskazniki\\_cen\\_towarow\\_i\\_uslug\\_konsumpcyjnych\\_w\\_grudniu\\_2017.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/74/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2017.pdf), data dostępu 07.05.2019 r.
  40. Główny Urząd Statystyczny. Kwartalne wskaźniki makroekonomiczne. Dostęp online: <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/>, data dostępu 07.05.2019 r.
  41. Giebel S. Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.
  42. Gajewski P [red.]. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. [Choroby układu krwiotwórczego. 3. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych.]
  43. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GU5 z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016, Dostęp online: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen-obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html>; data dostępu: 31.10.2018.

44. Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, Lloyd A, Norman R. Estimating health-state utility for economic models in clinical studies: an ISPOR good research practices task force report. *Value in Health*. 2016; 19(6):704-719.
45. Brazier J, Rowen D. NICE DSU Technical Support Document 11: Alternatives to EQ-5D for Generating Health State Utility Values [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 Mar. Dostęp online: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0092946/pdf/PubMedHealth\\_PMH0092946.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0092946/pdf/PubMedHealth_PMH0092946.pdf), data dostępu 19.09.2018 r.
46. Biuletyn Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Dostęp online <http://bipold.aotm.gov.pl/>, data dostępu 04.04.2019.
47. Collins L, Athale U, Cranston A, Barr R. Impact of short stature on health-related quality of life in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence. *J Patient Rep Outcomes*. 2018 Dec 7;2(1):59.
48. 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 Jun 12.
49. Hayati H, Kebriaeaezadeh A, Ehsani MA, Nikfar S, Akbari Sari A, Mehrvar A, Shahgholi E. Cost-utility of Protocols of BFM-ALL and UK-ALL for Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Iran. *Iran J Public Health*. 2018 Mar;47(3):407-412.
50. Nayiager T, Anderson L, Cranston A, Athale U, Barr RD. Health-related quality of life in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence. *Qual Life Res*. 2017 May;26(5):1371-1377.
51. Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, Xu W, Seung SJ, Mittmann N, Liu G. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient*. 2017 Feb;10(1):105-115.
52. Portwine C, Rae C, Davis J, Teira P, Schechter T, Lewis V, Mitchell D, Wall DA, Pullenayegum E, Barr RD. Health-Related Quality of Life in Survivors of High-Risk Neuroblastoma After Stem Cell Transplant: A National Population-Based Perspective. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Sep;63(9):1615-21.
53. Aristides M, Barlev A, Barber B, Gijzen M, Quinn C. Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Nov 16;13:181.
54. van Litsenburg RR, Kunst A, Huisman J, Ket JC, Kaspers GJ, Gemke RJ. Health status utilities in pediatrics: a systematic review of acute lymphoblastic leukemia. *Med Decis Making*. 2014 Jan;34(1):21-32.
55. van Litsenburg RR, Huisman J, Raat H, Kaspers GJ, Gemke RJ. Health-related quality of life and utility scores in short-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Qual Life Res*. 2013 Apr;22(3):677-81.
56. Furlong W, Rae C, Feeny D, Gelber RD, Laverdiere C, Michon B, Silverman L, Sallan S, Barr R. Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Oct;59(4):717-24.
57. Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia*. 2011 Feb;25(2):259-65.
58. Chirivella S, Rajappa S, Sinha S, Eden T, Barr RD. Health-related quality of life among children with cancer in Hyderabad, India. *Indian J Pediatr*. 2009 Dec;76(12):1231-5.
59. Hinds PS, Burghen EA, Zhou Y, Zhang L, West N, Bashore L, Pui CH. The Health Utilities Index 3 invalidated when completed by nurses for pediatric oncology patients. *Cancer Nurs*. 2007 May-Jun;30(3):169-77.
60. Wright MJ, Galea V, Barr RD. Proficiency of balance in children and youth who have had acute lymphoblastic leukemia. *Phys Ther*. 2005 Aug;85(8):782-90.
61. Janse AJ, Uiterwaal CS, Gemke RJ, Kimpfen JL, Sinnema G. A difference in perception of quality of life in chronically ill children was found between parents and pediatricians. *J Clin Epidemiol*. 2005 May;58(5):495-502.
62. Barr R, Petrie C, Furlong W, Rothney M, Feeny D. Health-related quality of life during post-induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in remission. *Int J Oncol*. 1997 Aug;11(2):333-9.
63. MAHTA Sp. z o.o. (dane personalne autorów nie zostały opublikowane). Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. Warszawa, 1 czerwca 2016 r. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia\\_mz/2016/191/AW/191\\_AW\\_OT\\_4351\\_32\\_Blinicyto\\_AE\\_17.11.2016.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2016/191/AW/191_AW_OT_4351_32_Blinicyto_AE_17.11.2016.pdf), data dostępu 07.05.2019 r.
64. AOTMiT. Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia. Analiza weryfikacyjna. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia\\_mz/2016/191/AWA/191\\_AWA\\_OT\\_4351\\_32\\_Blinicyto\\_17.11.2016.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2016/191/AWA/191_AWA_OT_4351_32_Blinicyto_17.11.2016.pdf), data dostępu 07.05.2019 r.
65. Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci*. 2017 Feb 1;13(1):191-200.
66. Rencz F, Gulácsi L, Drummond M, Golicki D, Prevolnik Rupel V, Simon J, Stolk EA, Brodsky V, Baji P, Závada J, Petrova G, Rotar A, Péntek M. EQ-5D in Central and Eastern Europe: 2000-2015. *Qual Life Res*. 2016 Nov;25(11):2693-2710.

67. Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26.
68. Golicki D, Niewada M, Hout BV, Janssen MF, Pickard AS. Interim EQ-5D-SL Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe. *Value Health Reg Issues.* 2014 Sep;4:19-23.
69. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
70. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, & Hermanowski T. (2010). Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 120(7-8), 276-281.
71. Woods B, E Sideris, S Palmer, N Latimer, M Soares. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW. June 2017. Dostęp online <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf>, data dostępu 17.12.2018.
72. Latimer N. Nice DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for the Economic Evaluations Alongside Clinical Trials: Extrapolation with Patient-Level Data. 2013. Dostęp online <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>, data dostępu 17.12.2018.
73. Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, Ward KN, Cordonnier C, Einsele H, Socie G, Milpied N, Veelken H, Chevallier P, Yakoub-Agha I, Maertens J, Blaise D, Cornelissen J, Michallet M, Daguindau E, Petersen E, Passweg J, Greinix H, Duarte RF, Kröger N, Dreger P, Mohty M, Nagler A, Cesaro S. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 1;34(19):2212-20.
74. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 2017. Dostęp online: [http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/12/1/trwanie\\_zycia\\_2017\\_tablica\\_a.xlsx](http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/12/1/trwanie_zycia_2017_tablica_a.xlsx), data dostępu 18.12.2018 r.
75. Longworth L, et al., Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess.* 2014. 18(9): p. 1-224.
76. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, Franklin J, Tran Q, Cong Z, Schuh AC. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood.* 2018 Jun 28;131(26):2906-2914.
77. Schuller Y, Hollak CE, Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Jul 30;10:92.
78. Delea T, Despiegel N, Boyko D, Amdahl J, Cong Z, Radich J. Cost-Effectiveness of Blinatumomab Versus Standard of Care in Adult Patients with Philadelphia-Chromosome-Negative B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in First Hematological Complete Remission (CR) with Minimal Residual Disease (MRD) from a US Payer Perspective. *Blood* 2018 132:4746; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-115230>.
79. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CA (NICE). Single Technology Appraisal. Blinatumomab for treating minimal residual B-precursor acute lymphoblastic leukaemia in remission [ID1036]. Committee Papers. Dostęp online <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10118/documents/committee-papers-2>; data dostępu 05.04.2019 r.
80. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting. BLINATUMOMAB, Powder for I.V. infusion 38.5 micrograms, Blincyto®, Amgen. Dostęp online: <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/blinatumomab-psd-july-2018.docx>, data dostępu 24.04.2019
81. Hathaway L, Sen JM, Keng M. Impact of blinatumomab on patient outcomes in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: evidence to date. *Patient Relat Outcome Meas.* 2018; 9: 329-337.
82. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2014;32:4134-40.
83. PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Giebel S, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne, 2013
85. Ministerstwo Zdrowia. Analiza w zakresie opieki paliatywnej i hospicyjnej dla Polski. Dostęp online: [http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/06/opiekapaliatwnahospicyjna\\_polska-1.pdf](http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/06/opiekapaliatwnahospicyjna_polska-1.pdf), data dostępu 24.04.2019
86. Gokbuget N, Dombret H, et al., Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, *Blood*, 5 April 2018, Volume 131, Number 14
87. Gökbuget N, Dombret H, Zugmaier G, et al., 554 Blinatumomab for Minimal Residual Disease (MRD) in Adults with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL): Median Overall Survival (OS) Is Not Reached in Complete MRD Responders at a Median Follow-up of 53,1 Months, ASH Annual Meeting, 3 December 2018

88. Goekbuget N, Dombret H, et al., Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia, *Hematology*, 2019, VOL. 24, NO. 1, 337–348
89. Topp M, Kufer P, Gokbuget N, et al., Targeted Therapy With the T-Cell-Engaging Antibody Blinatumomab of Chemotherapy-Refractory Minimal Residual Disease in B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Results in High Response Rate and Prolonged Leukemia-Free Survival, *Journal of clinical oncology*, volume 29, number 18, June 20 2011
90. Topp M, Gokbuget N, et al., Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL, *Blood*, 20 December 2012 Volume 120, Number 26
91. Gökbüget N, Zugmaier G, Klinger M, et al., Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia, *Haematologica* 2017; 102:e134
92. Lambert, P., Modeling of the cure fraction in survival studies. *The Stata Journal*, 2007. 7(3): p. 351-375.
93. Raftery, A.E., Bayesian Model Selection in Social Research. *Sociof Methodol*, 1995. 25: p. 111-1163.
94. NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2018 - March 12, 2018
95. Gökbüget N., Hauswirth A., Kneba M., et al, Akute Lymphatische Leukämie (ALL) <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>, data dostępu 06.03.2019 r.
96. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *American journal of hematology*. 2018;
97. Hummel H-D, Topp M, Chang E, et al. Adverse events in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL): a literature review of recent clinical trials. *Journal of Leukemia* 2016;4:208.
98. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leków CARBAGLU (kwas kargluminowy) we wskazaniu: leczenie hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N - acetyloglutaminianowej. Analiza weryfikacyjna. Nr. AOTMiT-OT-4350-28/2015. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/137/AWA/137\\_AWA\\_OT-4350-28\\_Carbaglu\\_kwas\\_kargluminowy\\_2015.12.04\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/137/AWA/137_AWA_OT-4350-28_Carbaglu_kwas_kargluminowy_2015.12.04_BIP.pdf), data dostępu 08.05.2019 r.

## 5. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu .....	20
Tabela 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią MRD: blinatumomab oraz SoC .....	20
Tabela 3. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie allo-HSCT: blinatumomab oraz SoC.....	20
Tabela 4. Odsetek pacjentów rozpoczynających i kończących cykl terapii blinatumomabem .....	21
.....	23
.....	24
.....	27
.....	28
.....	31
Tabela 10. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.....	32
Tabela 11. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) .....	33
.....	35
.....	36
.....	36
.....	37
.....	38
.....	38
.....	39
.....	40
.....	40
.....	40
.....	41
Tabela 23. Zestawienie kosztów związanych z przeszczepieniem allo-HSCT .....	41
.....	42
.....	43
.....	43
.....	44
.....	44
.....	45
Tabela 30. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	46
Tabela 31. Zestawienie kosztów; blinatumomab oraz SoC .....	S1
Tabela 32. Zestawienie wyników zdrowotnych; blinatumomab oraz SoC.....	S1
Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej: blinatumomab vs SoC .....	S2
Tabela 34. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs SoC; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.....	S3

Tabela 35. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs SoC; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.....	S4
Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: blinatumomab vs SoC; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.....	S6
Tabela 37. Wyniki analizy progowej: blinatumomab vs SoC; wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.....	S8
Tabela 38. Wyniki analizy progowej: blinatumomab vs SoC; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Blincyto®.....	S9
Tabela 39. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL (wyszukiwanie zakończone 04.04.2019 r.).....	65
Tabela 40. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL w publikacji <i>Aristedes 2015</i> .....	68
Tabela 41. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: użyteczności w populacji ogólnej Polski (wyszukiwanie zakończone 04.04.2019 r.).....	69
Tabela 42. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski.....	71
Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab (wyszukiwanie zakończone 05.04.2019 r.).....	72
Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab (wyszukiwanie zakończone 05.04.2019 r.).....	72
Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab (wyszukiwanie zakończone 05.04.2019 r.).....	73
Tabela 46. Strategia wyszukiwania użyteczności w wyszukiwarce internetowej Google: analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab (wyszukiwanie zakończone 05.04.2019 r.).....	73
Tabela 47. Charakterystyka analiz ekonomicznych oceniających blinatumomab.....	76
Tabela 48. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych według danych GUS; kategoria: Zdrowie [37, 38, 39, 40].....	81



## 6. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

[Redacted]	22
[Redacted]	24
[Redacted]	26
[Redacted]	27
[Redacted]	28
[Redacted]	30
[Redacted]	31

Wykres 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto® ..... S7

Wykres 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności, wariant z RSS dla produktu leczniczego Blincyto® ..... S7

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii ALL ..... 66

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności w populacji ogólnej Polski ..... 70

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne oceniające blinatumomab 74