

Rekomendacja nr 14/2020

z dnia 11 lutego 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab)

w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową” **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o efekty.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Analizę kliniczną oparto na jednoramiennym badaniu II fazy BLAST oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu (BLIN) wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, w pierwszej lub kolejnej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (MRD – ang. *minimal residual disease*) większą lub równą 0,1%. Zgodnie z przedstawionym badaniem mediana całkowitego przeżycia w populacji ogółem (110 osób) wyniosła 36,5 miesiąca. Oszacowany na podstawie krzywych Kaplana-Meiera wskaźnik 18-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosił 67%. Natomiast mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniosła 18,9 miesiąca. Po podaniu 1 cyklu leczenia BLIN u 78% pacjentów odnotowaną całkowitą odpowiedź MRD. Dwoch kolejnych pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź MRD po cyklu 2 leczenia, podanie kolejnych cykli leczenia BLIN (cykl 3. i 4.) nie skutkowało wystąpieniem dodatkowych przypadków całkowitej odpowiedzi MRD.

Celem przeprowadzenia porównania pośredniego posłużono się wynikami z badania Study 148 dla opieki standardowej (SoC – ang. *standard of care*). Okres obserwacji w badaniu wynosił 22,5 miesiąca. Zgodnie z wynikami badania Study 148, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 32,5 miesiąca, a prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia ogółem wynosiło 48%. Mediana czasu przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniosła 12,4 msc. Trzyletni wskaźnik przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniósł 33%.

Ze względu na brak randomizowanych badań dotyczących wnioskowanej technologii celem porównania blinatumomabu z wybranym komparatorem przedstawiono wyniki

Należy mieć jednak na uwadze, że tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Dostępne jest jedynie jednoramienne badanie kliniczne. Na tej podstawie nie jest możliwe wiarygodne określenie relatywnej skuteczności BLIN w porównaniu z SoC, zaś przeprowadzone porównanie pośrednie wiąże się z ograniczeniami.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto w ramach programu lekowego spowoduje

w I roku refundacji i w II roku refundacji. Należy mieć jednak na względzie, że w ramach przedstawionego modelu została zaimplementowana skuteczność przedstawiona w ramach badania BLAST, dlatego też na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ również ograniczenia towarzyszące analizie klinicznej. Zgodnie z przyjętymi przez wnioskodawcę założeniami stosowanie blinatumomabu wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od wznowy choroby (RFS) oraz ze wzrostem częstości wykonywanych allo-HSCT, a co za tym idzie, zmniejszeniem ryzyka nawrotów choroby. Postępowanie to zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomabum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod EAN: 05909991256371 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosiła

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1188,0, Blinatumomab.. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki / chłoniaki limfoblastyczne są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, które zasiedlają:

- głównie szpik i krew:
 - ostre białaczki limfoblastyczne z linii B – B-ALL, ang. *Acute B Lymphoblastic Leukemia*
 - ostre białaczki limfoblastyczne z linii T – T-ALL, ang. *Acute T Lymphoblastic Leukemia*
 - głównie węzły i tkanki pozawęzłowe:
 - chłoniaki limfoblastyczne z linii B – B-LBL, ang. *B-cell lymphoblastic lymphoma*;
 - chłoniaki limfoblastyczne z linii T – T-LBL, ang. *T-cell lymphoblastic lymphoma*.

Stanowią około 75% wszystkich ostrych białaczek u dzieci, a u dorosłych – około 20%.

Klasyfikacja WHO z 2016 r. w B-ALL/LBL wyróżnia postaci zdefiniowane genetycznie i molekularnie, pozostałe określa się roboczo jako „B-ALL/LBL, nieokreślone”.

Klasyfikacja immunofenotypowa ma podstawowe znaczenie praktyczne:

- B-ALL (CD19⁺, CD22⁺, CD79a⁺) – pro-B (pre-pre-B), *common* (CD10⁺, najczęstsza), pre-B
- T-ALL (cyCD3⁺, CD7⁺) – pro-T i pre-T (CD4⁻, CD8⁻), korowa (tymocytowa; CD1a⁺, CD4⁺, CD8⁺, stosunkowo lepsze rokowanie), z dojrzałych komórek T (sCD3⁺, CD4⁺ albo CD8⁺).

Ogółem, zachorowalność na ostrą białaczkę limfoblastyczną / chłoniaka limfoblastycznego w Europie szacowana jest na 1,28 na 100 000 mieszkańców rocznie. Obserwowana jest istotna zależność zachorowalności związana z wiekiem (0,53 na 100 000 mieszkańców w grupie wiekowej 45-54 lata, około 1 na 100 000 mieszkańców w grupie wiekowej 55-74 lata oraz 1,45 na 100 000 mieszkańców w grupie wiekowej 75-99 lat).

Zgodnie z danymi z rejestru zachorowań na ostre białaczki w Polsce w latach 2004-2010, rocznie do rejestru zgłaszano średnio 105 rozpoznaje ostrej białaczki limfoblastycznej. Białaczki te stanowiły poniżej 20% wszystkich zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki, średnio rocznie 16%. U zdecydowanej większości (68-83% chorych) rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek B. W grupie chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną w każdym raportowanym roku większość, tj. 70-80%, stanowili pacjenci poniżej 60. roku życia.

Wyniki leczenia zależą od wieku pacjenta i intensywności leczenia. Większość postaci ALL Ph- jest podatna na polichemioterapię, a odpowiedź zależy od dawek leków. W związku z tym rokowanie w dużym stopniu zależy od początkowej masy guza i możliwości odpowiedniego eskalowania dawek leków, co z kolei jest ograniczone stanem sprawności i wiekiem.

U dorosłych odpowiedź całkowitą (CR – ang. *complete remission*) uzyskuje się w ALL w >70% przypadków, a u osób młodych – >90%. Odsetek całkowitych 5-letnich przeżyć u dorosłych 35–55 lat wynosi 54%. Wprowadzenie TKI do leczenia ALL Ph+ znacznie zwiększyło odsetek CR (>90%), czas trwania CR i odsetek wieloletnich przeżyć (>50%).

Największe znaczenie praktyczne mają wskaźniki niekorzystnego rokowania oparte na odpowiedzi na leczenie:

- mała wrażliwość na GKS (blasty we krwi obwodowej >1000/μl po fazie przedleczenia);
- blastoza w szpiku po 8–15 dniach leczenia >5%;
- uzyskanie CR po >1 cyklu indukcji;
- utrzymywanie się minimalnej choroby resztkowej (MRD – ang. *minimal residual disease*) >10–3 po leczeniu indukującym lub >10–4 po konsolidacji.

Status MRD monitorowanej w badaniu immunofenotypowym lub molekularnym na poszczególnych etapach leczenia jest obok zmian cytogenetycznych (jw.) najistotniejszym czynnikiem obciążającym rokowanie, decydującym o stratyfikacji pacjentów do grup standardowego i dużego ryzyka.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę kontekst kliniczny dla wnioskowanej populacji, wobec braku technologii alternatywnych, pacjenci z MRD kontynuują podstawowe leczenie przeciwbiałaczkowe, podobnie jak chorzy bez MRD zgodnie z zaleceniami danego protokołu leczenia, jednakże żadne z nich nie jest dedykowane bezpośrednio leczeniu minimalnej choroby resztkowej. Uznano zatem, że komparatorem jest standardowa opieka medyczna (ang. *standard of care, SoC*), rozumiana jako kontynuacja rozpoczętego leczenia przeciwbiałaczkowego. Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład leczenia przeciw białaczkowego finansowane są aktualnie przez płatnika publicznego w ramach katalogu chemioterapii.

Zatem, uwzględniając zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, wybór komparatora można uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Blinatumomab (BLIN) 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 limfocyty T (ang. *T-cell receptor, TCR*) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B. Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie jest zależne od limfocytów T posiadających swoisty receptor TCR ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe, natomiast zachowuje poliklonalną charakterystykę i jest niezależne od antygenów zgodności tkankowej (ang. *human leukocyte antigen, HLA*) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytom T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące, jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Blincyto jest wskazany:

- w monoterapii do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia, ALL*) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygeny CD19;
- w monoterapii do stosowania w leczeniu osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygeny CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease, MRD*) większą lub równą 0,1%.
- w monoterapii do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygeny CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wnioskowane wskazane zawiera się w powyższym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy przedstawiono:

- dla blinatumomabu – prospektywne badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej BLAST oceniające skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, w pierwszej lub kolejnej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową większą lub równą 0,1% (*Goekbuget 2018, Goekbuget 2018a*). Okres obserwacji wynosił 30 miesięcy (najdłuższy okres obserwacji klinicznej 53,1 miesiąca). Liczbę pacjentów w badaniu wynosiła:
 - 116 os. – populacja FAS (ang. *full-analysis set*) – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BLIN,
 - 113 os. – populacja EP-FAS (ang. *primary endpoint full-analysis set*) – pacjencie z populacji FAS, u których nie otrzymano potwierdzenia z centralnego laboratorium odnośnie MRD lub czułość testu nie osiągnęła 10^{-4} . Populacja wzięta pod uwagę przy ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego,
 - 103 os. – populacja EP-ES (ang. *primary endpoint efficiency set*) – wszyscy pacjenci z populacji EP-FAS z całkowitą odpowiedzią hematologiczną i MRD $>10^{-3}$. Populacja wzięta pod uwagę przy ocenie odpowiedzi w zakresie MRD,
 - 110 os. – populacja *key secondary endpoint FAS* – wszyscy pacjenci z populacji FAS bez obecności chromosomu Philadelphia i z całkowitą odpowiedzią hematologiczną. Populacja wzięta pod uwagę przy ocenie m.in. przeżycia wolnego od nawrotu choroby.
- dla komparatora jakim jest opieka standardowa – retrospektywne, nieinterwencyjne badanie *Study 148* przedstawiające efekty zdrowotne uzyskane w wyniku zastosowania opieki standardowej wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B, bez obecności genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia w pierwszej lub drugiej remisji choroby ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową zdefiniowaną jako minimalna choroba resztkowa wynosząca co najmniej 0,01% (*Goekbuget 2019*). Okres obserwacji wynosił 22,5 miesiąca (rozstęp międzykwartylowy: 9,6-40,6). Do badania włączono 272 pacjentów.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił jeden opublikowany przegląd systematyczny *Bassan 2019*, dotyczący oceny wpływu choroby resztkowej na odległe wyniki leczenia wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfatyczną.

W celu porównania blinatumomabu z wybranym komparatorem przedstawiono wyniki

Do oceny jakości badań bez grupy kontrolnej, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, wykorzystano narzędzie NICE. Badania BLAST oraz MT 103-202 uzyskały maksymalną liczbę możliwych do zdobycia punktów (8 pkt.). Badanie *Study 148* otrzymało 6 z 8 możliwych do

zdobycia punktów. Utrata punktów wynikała z braku stwierdzenia, że rekrutacja pacjentów odbywała się w sposób konsekwentny oraz z faktu, iż nie było to badanie prospektywne.

Celem przedstawienia skuteczności badano następujące punkty końcowe:

- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- RFS – ang. *relapse-free survival*, przeżycie wolne od wznowy choroby;
- DOR – ang. *duration of remission*, czas trwania remisji.

Celem opisu skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, hazard względny;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;

Skuteczność

Blinatumumab

Zgodnie z wynikami badania BLAST podczas leczenia BLIN doszło do wystąpienia 48 przypadków zgonu. Mediana całkowitego przeżycia w populacji ogółem (110 os.) wyniosła 36,5 msc (95% CI: 19,8; NR). Oszacowany na podstawie krzywych *Kapłana-Meiera* wskaźnik 18-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosi 67% (95% CI: 58; 75).

Wyniki przeżycia całkowitego w podgrupach wskazują, iż u pacjentów u których uzyskano odpowiedź MRD po 1 cyklu leczenia BLIN mediana przeżycia całkowitego była statystycznie istotnie dłuższa o 26,4 msc. Mediana przeżycia całkowitego w grupie MRD responders wyniosła odpowiednio 38,9 miesięcy, podczas gdy w podgrupie MRD non-responders - 12,5 miesięcy, a HR=2,63 (95% CI: 1,40; 4,96). Obliczone przez autorów pracy skumulowane 18-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie MRD responders wyniosło 70% (95% CI: 59; 79), podczas gdy w podgrupie MRD non-responders – 34% (95% CI: 15; 54).

Analiza w podgrupach względem statusu wznowy choroby, wskazała, że chorzy znajdujący się w pierwszej remisji choroby (CR1) cechowali się dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu z przeżyciem całkowitym obserwowanym w populacji chorych, będących w kolejnej remisji (CR2/3).

Wyniki dostępne w ramach najdłuższej dostępnej obserwacji klinicznej (mediana okresu obserwacji klinicznej 53,1 miesiąca) w zakresie przeżycia całkowitego chorych są spójne z wynikami analizy pierwotnej. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła:

- 36,5 msc (95%CI: 22,0; NR) w populacji ogólnej;
- W populacji MRD responders nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego;
- 12,5 msc (95% CI: 3,2; 39,7) w populacji MRD non-responders.

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w populacji w populacji MRD *responders* będących w pierwszej całkowitej remisji choroby (CR1), poddanych terapii BLIN i subpopulacji, chorych będących w ciągłej całkowitej remisji choroby po leczeniu BLIN oraz wykonano u nich procedurę przeszczepienia HSCT.

Łącznie wśród wszystkich pacjentów leczonych BLIN mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniosła 18,9 msc (95% CI: 12,3-35,2) miesiąca. Oszacowane na podstawie krzywych *Kapłana-Meiera* prawdopodobieństwo 18-miesięcznego przeżycia wolnego od wznowy choroby wynosi 54% [95% CI: 33; 70]. Mediana przeżycia wolnego od wznowy choroby wśród pacjentów z całkowitą odpowiedzią MRD wyniosła 23,6 msc (95% CI: 17,4; NR) i była istotnie dłuższa w porównaniu z grupą, która nie osiągnęła odpowiedzi MRD - wynoszącej 5,7 [95% CI: 1,6-13,6] miesiąca. Wskaźnik 18-miesięcznego

przeżycia wolnego od wznowy choroby w tej grupie chorych wynosił odpowiednio 58% (95% CI: 46; 68) oraz 20% (95% CI: 5; 42).

Wyniki analizy w podgrupach, wskazują że na wydłużenie mediany przeżycia wolnego od wznowy choroby o 13,6 msc w populacji chorych będących w pierwszej remisji choroby (CR1) w porównaniu z przeżyciem obserwowanym w podgrupie chorych będących w kolejnej remisji choroby (CR2+). Mediany wynosiły odpowiednio 24,6 msc vs 11 msc, a HR=2,09 (95% CI: 1,26; 3,48).

Łącznie spośród 110 pacjentów 48 pozostawało w stanie całkowitej remisji (z czego 36 chorych, u których przeprowadzono HSCT), u 38 wystąpiła nawrót choroby podczas gdy 24 zmarło w czasie trwania całkowitej remisji choroby. Autorzy badania BLAST podali, iż mediana czasu trwania remisji choroby dla populacji ogółem nie została osiągnięta.

Podobnie w podgrupie MRD responders i non MRD responders mediana ta nie została osiągnięta. Wskaźnik 18-miesięcznego prawdopodobieństwa wystąpienia remisji choroby był istotnie statystycznie wyższy o 22% w podgrupie MRD responders vs non MRD responders (77% vs 53%).

Wyniki kolejnej analizy w podgrupach względem statusu wznowy choroby wskazują, że w przypadku badanych z pierwszą remisją mediana czasu trwania remisji nie została osiągnięta. Mediana czasu trwania całkowitej remisji została określona tylko dla pacjentów z drugą lub kolejną remisją i wynosiła 19,1 miesiąca.

Po podaniu 1 cyklu leczenia BLIN u 78% pacjentów odnotowano całkowitą odpowiedź MRD (88 ze 113 osób). Dwóch kolejnych pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź MRD po cyklu 2 leczenia, podanie kolejnych cykli leczenia BLIN (cykl 3. i 4.) nie skutkowało wystąpieniem dodatkowych przypadków całkowitej odpowiedzi MRD.

Przeprowadzona przez autorów publikacji analiza w podgrupach, względem wybranych cech klinicznych (m.in. wieku, płci, poziomu MRD oraz statusu wznowy na początku trwania badania) wskazała, że żadna z cech nie wpływała znacząco na odsetek całkowitej odpowiedzi MRD.

Łącznie spośród 110 analizowanych pacjentów, 74 (67%) chorych przeszło przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego. Trzydzieści sześć z tych 74 osób (49%) pozostaje w remisji. Dziewięciu z 36 pacjentów (25%), którzy nie zostali poddani procedurze przeszczepienia HSCT lub chemioterapii po leczeniu BLIN nadal pozostawało w remisji całkowitej.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pacjentami z przeszczepem komórek macierzystych szpiku kostnego, a pacjentami bez przeszczepu w przypadku populacji chorych, będących w pierwszej remisji choroby (CR1). W podgrupie chorych, będących w drugiej lub kolejnej remisji choroby, nieprzeprowadzenie przeszczepienia HSCT związane było z niższą o 69% szansą przeżycia w porównaniu z grupą, poddaną przeszczepieniu – 14,5% vs 45,0%, OR=0,31 (95%CI: 0,12; 0,83). Podobnie, całkowita śmiertelność u pacjentów po przeszczepieniu była niższa (42,1%) niż w grupie nie poddanej przeszczepieniu (52,5%).

Leczenie BLIN wiązało się z poprawą w zakresie części komponentów stanowiących składową kwestionariusza EQ-5D. W porównaniu z wartością wyjściową na koniec badania (ostatniej oceny) zaraportowano poprawę jakości życia w zakresie komponenty dotyczącej wykonywania zwykłych czynności dnia codziennego, jak również w zakresie negatywnych doświadczeń/odczuć w tym bólu, dyskomfortu niepokoju i przygnębienia.

Opieka standardowa

Zgodnie z wynikami badania Study 148:

- mediana przeżycia całkowitego wyniosła 32,5 msc, a prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia ogółem wynosi 48% (95%CI: 41%; 54%);

- mediana czasu przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniosła 12,4 msc. Trzyletni wskaźnik przeżycia wolnego od wznowy choroby wyniósł 33% (95%CI: 27%; 39%);
- mediana czasu trwania całkowitej remisji choroby wynosi 18,5 msc. Trzyletni wskaźnik trwania w całkowitej remisji choroby wynosi 38% [95% CI: 32%; 45%].

Blinatumumab vs Opieka standardowa

Ze względu na brak randomizowanych badań dotyczących wnioskowanej technologii celem porównania blinatumomabu z wybranym komparatorem przedstawiono wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

W badaniu BLAST w okresie leczenia BLIN zareportowano łącznie 2 śmiertelne zdarzenia niepożądane (oba zdarzenia wystąpiły podczas podania 1 cyklu leczenia BLIN). Pierwszy chory zmarł w wyniku powikłań po nietypowym zapaleniu płuc z grypą H1N1, zdarzenie to zostało uznane jako związane z terapią. Drugi pacjent zmarł w wyniku krwotoku podtwardówkowego, zdarzenie to zostało uznane za niezwiązane z terapią.

Po zakończeniu leczenia BLIN prowadzący badanie zareportowali łącznie 4 śmiertelne zdarzenia. Dwa przypadki zgonu, pierwszy będący konsekwencją wieloogniskowej zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (dzień 124 po leczeniu BLIN), drugi w wyniku choroby (136 dzień po leczeniu BLIN) miały miejsce wśród pacjentów, którzy przeszli procedurę HSCT. Kolejne dwa przypadki zgonu będące następstwem progresji choroby (154 dzień po BLIN) oraz niewydolności narządowej (359 dzień po leczeniu BLIN) po kolejnej wznowie choroby, u pacjentów niepoddanych przeszczepieniu.

W badaniu BLAST po podaniu pierwszego cyklu leczenia BLIN wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej jednego przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Odsetek chorych, którzy doświadczyli wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego po podaniu 2., 3. i 4. cyklu leczenia BLIN

wyniósł odpowiednio u 85%, 79% oraz 75%. Łącznie u 33% i 27% chorych odnotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego występującego w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Odpowiednio u 29% i 22% osób zdarzenia te zostały ocenione jako zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

Wyniki badania BLAST wskazują, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, jakie wystąpiły u osób przyjmujących BLIN były:

- ogółem: gorączka (88,8%), ból głowy (37,9%), drgawki (30,2%), dreszcze (25,9%), zmęczenie (24,1%), nudności (23,3%), wymioty (22,4%), biegunka (19,8%), hipokalemia (15,5%), neutropenia (15,5%), bezsenność (14,7%), afazja (12,9%), ból stawów (12,9%), kaszel (12,9%), obniżenie ciśnienia krwi (12,1%) oraz zaparcia (11,2%);
- 3 stopnia: gorączka (7,8%), drgawki (5,2%), leukopenia (4,3%), ból głowy (3,4%), neutropenia (3,4%), anemia (2,6%), encefalopatia (2,6%), zwiększenie poziomu białka C-reaktywnego (2,6%), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (2,6%), infekcje *Streptococcus aureus* sp. (2,6%) oraz infekcja w miejscu podania (2,6%);
- 4 stopnia: neutropenia (13,8%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (3,4%), trombocytopenia (2,6%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (2,6%), encefalopatia (1,7%), leukopenia (1,7%), anemia (0,9%) oraz obniżenie ciśnienia krwi (0,9%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego Blincyto (ChPL Blincyto), zdarzeniami niepożądanymi występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) są:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe, zakażenia - drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: gorączka neutropeniczna, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia ;
- zaburzenia układu immunologicznego: zespół uwalniania cytokin;
- zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, drżenie;
- zaburzenia serca: tachykardia;
- zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, ból brzucha;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból pleców, ból kończyn;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, dreszcze, obrzęk;
- badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie stężenia immunoglobulin;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: reakcje związane z infuzją.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność leczenia blinatumomabu względem wybranego

komparatora we wnioskowanej populacji, czy też jakiegokolwiek randomizowanego badania dowodzącego skuteczności omawianej technologii.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- [redacted] Natomiast do próby klinicznej BLAST włączono pacjentów bez względu na obecność genu BCR-ABL i/lub chromosomu Philadelphia, jednakże w ramach analizy wyników uwzględniono jedynie chorych bez obecności zmian w kariotypie;
- Do badania BLAST włączono chorych będących zarówno w pierwszej i drugiej (zgodnie z zapisami PL dla Blincyto) jak również trzeciej całkowitej remisji choroby (CR3); jednakże łącznie odsetek chorych, będących w trzeciej remisji choroby był marginalny i wynosił jedynie 2%;
- Do badania - Study 148, pierwotnie włączono populację szerszą niż ta określona kryteriami badania BLAST, dlatego też konieczne było przeprowadzenie dostosowania w ramach analizy pośredniej;
- W badaniu Study 148 udział chorych będących w drugiej całkowitej remisji choroby był marginalny, zatem brak jest analizy porównawczej BLIN vs SoC w populacji pacjentów będących w drugiej całkowitej remisji choroby (CR2);

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka podmiot odpowiedzialny [redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym [redacted] z perspektywy płatnika publicznego (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.

W modelu uwzględniono medyczne koszty bezpośrednie:

- 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.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ oszacowano na:

- [redacted] PLN/QALY z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*)
- 85 329 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS.

Uwzględniając powyższe wartości ICUR cena progowa wynosi:

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

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 (147 024 PLN/QALY). Najwyższy wynik – [redacted] bez RSS i [redacted] z RSS – osiągnięto przy horyzoncie czasowym na poziomie 20 lat.

Ograniczenia

Tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Dostępne jest jedynie jednoramienne badanie kliniczne. Na tej podstawie nie jest możliwe wiarygodne określenie relatywnej skuteczności BLIN w porównaniu z SoC, zaś przeprowadzone porównanie pośrednie wiąże się z ograniczeniami.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu (uwzględnienie leczenia minimalnej choroby resztkowej) nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika, 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.

Oznacza to, iż roczna liczebność populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia będzie stosowana obejmuje

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących bezpośrednich kosztów medycznych różnicujących oceniane technologie medyczne:

- koszt wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Blincyto);
- 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.

Ograniczenia

W ramach przedstawionego modelu została zaimplementowana skuteczność przedstawiona w ramach badania BLAST, dlatego też na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ również ograniczenia towarzyszące analizie klinicznej. Zgodnie z przyjętymi przez wnioskodawcę założeniami stosowanie blinatumomabu wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od wznowy choroby (RFS) oraz

ze wzrostem częstości wykonywanych allo-HSCT, a co za tym idzie, zmniejszeniem ryzyka nawrotów choroby. Postępowanie to zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy mieć jednak na uwadze, że tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Dostępne jest jedynie jednoramienne badanie kliniczne. Na tej podstawie nie jest możliwe wiarygodne określenie relatywnej skuteczności BLIN w porównaniu z SoC, zaś przeprowadzone porównanie pośrednie wiąże się z ograniczeniami. Mając na względzie powyższe za zasadne wydaje się aby wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka oparty o efekty.

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach racjonalizacji wydatków, wnioskodawca proponuje wygenerowanie oszczędności poprzez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od limitu.

W analizie racjonalizacyjnej symulacja efektów proponowanego rozwiązania oszczędnościowego dotyczy przykładowej grupy limitowej (1035.0). Skutki interwencji opartej na upowszechnieniu wiedzy o istnieniu tańszych odpowiedników, już tylko w wymienionej grupie, pozwolą płatnikowi uzyskać oszczędności wynoszące 56,26 mln PLN rocznie. Kwota ta przewyższa najwyższe koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) wykazane w analizie BIA – , w związku, z czym jest wystarczająca, aby skompensować wydatki wynikające z pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- Polish Adult Leukemia Group (PALG) 2018;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016.

Wytyczne amerykańskie NCCN z 2019 roku wskazały, że u pacjentów z remisją całkowitą po terapii indukcyjnej i z obecnością minimalnej choroby resztkowej w fazie konsolidacji należy zastosować blinatumomab (w przypadku białaczki z komórek prekursorowych B) i przeprowadzić allogeniczne

przeszczepienie komórek krwiotwórczych lub przeprowadzić allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

Wytyczne polskie PALG z 2018 roku opisują: protokół postępowania z dorosłymi pacjentami (w wieku poniżej 55 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B bez obecności genu BCR-ABL oraz protokół postępowania z pacjentami w wieku powyżej 55 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną bez obecności chromosomu Philadelphia:

- w przypadku pierwszego protokołu wskazano, że u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną przeprowadza się indukcję I, jeśli pacjent nie uzyskał remisji całkowitej lub gdy ją uzyskał, ale MRD $\geq 0,1\%$ to przewidziana jest druga indukcja. Jeżeli pacjent po indukcji II utrzymał / uzyskał remisję całkowitą przechodzi do fazy konsolidacji lub transplantacji (wytyczne nie odnoszą się do wartości MRD na tym etapie). W przypadku gdy pacjent przeszedł tylko jedną fazę indukcji (uzyskał remisję całkowitą i MRD $< 0,1\%$) stosuje się dwa cykle konsolidacji. Po każdym z nich następuje ocena stanu remisji i MRD. Chorzy z wynikami MRD innymi niż MRD $< 0,1\%$ po indukcji oraz $< 0,01\%$ po konsolidacji I i konsolidacji II, są traktowani jako grupa wysokiego ryzyka i powinni być leczeni alloHSCT (nie odniesiono się do wprowadzenia jakiegokolwiek terapii dodatkowej przed allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych),
- w przypadku drugiego protokołu wskazano, że wszyscy chorzy otrzymują ten sam program terapii obejmujący przedleczenie, indukcję, 2 lub 3 konsolidacje oraz leczenie podtrzymujące lub allotransplantację komórek krwiotwórczych (nie odniesiono się do sprawdzenia poziomu MRD po 3 cyklach leczenia przed wykonaniem allotransplantacji komórek krwiotwórczych).

W wytycznych europejskich ESMO z 2016 roku w rekomendacjach nie odniesiono się do postępowania z obecnością minimalnej choroby resztkowej u pacjentów w remisji hematologicznej ostrej białaczki limfoblastycznej. Wskazano jedynie w tekście dokumentu, że stosowanie blinatumomabu jest skuteczne wśród pacjentów m.in. z obecnością minimalnej choroby resztkowej.

W ramach wytycznych PTOK z 2013 powołano się na aktualnie już nieobowiązujące zalecenia PALG ALL6.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 – rekomendacja ta pozytywnie odnosiła się do finansowania omawianej technologii zwracając głównie uwagę na skuteczność kliniczną blinatumomabu w pierwszej pełnej remisji choroby oraz fakt, że ICER mieści się w zakresie zwykle uznanym przez NICE za opłacalny.
- Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) 2018 i 2019 – przy pierwszej ocenie w 2018 rekomendacja była negatywna ze względu na trudność w określeniu stosunku korzyści do ryzyka stosowania blinatumomabu względem standardowej chemoterapii przeciwbiałaczkowej (SoC), a także na wysoki i niepewny ICER. Natomiast w 2019 PBAC wskazał, że wstrzymując decyzję o refundacji blinatumomabu w ocenianym wskazaniu należy:
 - obniżyć cenę leku, aby uwzględnić niepewność danych klinicznych i modelu ekonomicznego,
 - podjąć dalsze prace w obszarze RSS;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2019 – rekomendacja była negatywna, zwrócono w niej uwagę na:
 - niepewność danych klinicznych (niedojrzałe wyniki badania BLAST) oraz modelu ekonomicznego;
 - zbyt wysoką cenę leku.

Dodatkowo odnaleziono 1 dokument (All Wales Medicines Strategy Group 2019), w którym zawarto informację o braku wydania rekomendacji ze względu na wcześniej wydaną rekomendację NICE.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.11.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1194.2019.14.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 14/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomabum) w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 14/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomabum) w ramach programu lekowego „ Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”
2. Raport nr OT.4331.62.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”. Analiza weryfikacyjna