

Analiza Ekonomiczna

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów
z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B,
bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 13 lutego 2025 r.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Spis treści

Wykaz skrótów	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	13
1 Cel analizy	14
2 Problem decyzyjny	14
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja	16
2.3 Komparatory	18
2.4 Efekty zdrowotne	19
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego BLINCYTO i wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
4 Metodyka analizy ekonomicznej	23
4.1 Strategia analityczna	23
4.2 Technika analityczna	24
4.3 Struktura modelu ekonomicznego	25
4.4 Perspektywa analizy	28
4.5 Horyzont czasowy	28
4.6 Długość cyklu modelu	29
4.7 Dyskontowanie	29
5 Parametry kliniczne modelu	29
5.1 Charakterystyka populacji docelowej	29
5.2 Modelowanie przeżycia	30
5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)	33
5.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS)	36
5.3 Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) w okresie bez nawrotu ALL	39
5.4 Leczenie w nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej	39
5.5 Zdarzenia niepożądane	42
5.6 Użyteczności stanów zdrowia	43
5.6.1 Przegląd systematyczny użyteczności	43
5.6.2 Niepublikowane użyteczności z badania <i>BLAST</i>	47
5.6.3 Użyteczności przyjęte w modelu	48

6	Parametry kosztowe modelu	52
6.1	Koszty leków (terapia konsolidująca)	53
6.2	Koszty podania leków (terapia konsolidująca)	58
6.3	Koszty diagnostyki i monitorowania (terapia konsolidująca)	61
6.4	Koszty leczenia podtrzymującego	62
6.5	Koszty związane z HSCT (przed wystąpieniem nawrotu ALL)	64
6.6	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	66
6.7	Koszty leczenia nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej (leczenie 2. linii)	67
6.8	Koszty opieki końca życia	70
7	Walidacja modelu	71
7.1	Walidacja wewnętrzna modelu	72
7.2	Walidacja konwergencji	72
7.3	Walidacja zewnętrzna	72
8	Zestawienie parametrów modelu ekonomicznego	74
8.1	Analiza podstawowa	74
8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	77
8.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	77
8.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	78
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	81
9	Wyniki analizy podstawowej	82
9.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	83
9.2	Analiza inkrementalna użyteczności kosztów	84
9.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	84
9.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	85
9.3	Analiza progowa	85
10	Wyniki analizy wrażliwości	86
10.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	86
10.1.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA)	86
10.1.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	86
10.1.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	88
10.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	90
10.1.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	90
10.1.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	94

10.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	97
10.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	97
10.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	99
11	Ograniczenia analizy.....	101
12	Dyskusja	103
13	Wnioski końcowe	106
14	Załączniki.....	107
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	107
14.2	Analiza dodatkowa – z uwzględnieniem rozliczania pełnych fiolek BLINCYTO (z <i>wastage</i>)	108
14.2.1	Analiza inkrementalna.....	108
14.2.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	108
14.2.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	109
14.2.2	Analiza progowa.....	109
14.3	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	109
14.3.1	Metodyka	110
14.3.1.1	Cel.....	110
14.3.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	110
14.3.1.3	Wyszukiwanie danych źródłowych	110
14.3.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	111
14.3.3	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	112
14.4	Tablice trwania życia.....	114
14.1	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	115
14.2	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	117
	Spis Tabel	120
	Spis Wykresów	123
	Piśmiennictwo.....	124

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	<i>Akaike information criterion</i>
AKL	Analiza Kliniczna
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (z ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
alloHSCt	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>allogenic hematopoietic stem cells transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	Analiza podstawowa
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
BCP ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna wywodząca się z komórek prekursorowych limfocytów B (z ang. <i>B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
Blin	blinatumomab
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CR	Remisja całkowita (z ang. <i>complete remission</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (z ang. <i>European Article Number</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Dimensions 5 Levels</i>
FLAG-IDA	Schemat chemioterapii: fludarabina, cytarabina, idarubicyna i G-CSF
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>)
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)

HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>hematopoietic stem cells transplantation</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HUI-3	<i>The Health Utilities Index Mark 3</i>
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY	Lata życia (z ang. <i>Life years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>Life years gained</i>)
MRD	Choroba resztkowa (z ang. <i>minimal residual disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NO	Nie osiągnięto
OIT	Oddział intensywnej terapii
OS	Całkowity czas przeżycia (z ang. <i>Overall survival</i>)
PALG	<i>Polish Adult Leukemia Group</i>
PDD	Przepisana dzienna dawka (z ang. <i>Prescribed Daily Dose</i>)
Ph	Chromosom Filadelfia
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PRS	Przeżycie po nawrocie choroby (z ang. <i>post-relapse survival</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSM	Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>Partitioned survival model</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (z ang. <i>relapse-free survival</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk sharing scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SMR	Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (z ang. <i>standardized mortality ratio</i>)
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych blinatumomabu (produkt leczniczy BLINCYTO), stosowanego w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, z ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph-CD19+ BCP ALL].

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia sp. z o.o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o refundację produktu leczniczego BLINCYTO 38,5 µg proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Obliczenia przeprowadzono w oparciu o model przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*), zbudowanego w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz krzywe przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS) dla porównywanych strategii. W obu ramionach modelu chorzy wyjściowo znajdują się w stanie „wolnym od

nawrotu” (RFS, z ang. *relapse-free survival*). W stanie RFS przyjmuje się, że choroba pacjenta jest w stanie stabilnym lub nie postępuje aktywnie. W kolejnych cyklach pacjenci mogą przejść do stanu „po nawrocie” (PRS, z ang. *post-relapse survival*) lub „zgon” (stan absorbujący). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 1 tydzień.

Definicję populacji i dobór komparatora oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD BLINCYTO 2025), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną, (ALL, z ang. *acute lymphoblastic leukemia*) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 w ramach terapii konsolidującej. Wniosekowana populacja jest zasadniczo zgodna z populacją z badania rejestracyjnego ECOG-ACRIN E1910.

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie blinatumomabu (produkt leczniczy BLINCYTO) w monoterapii, w schemacie terapii konsolidującej, tj. terapii przygotowującej do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, następującej po standardowym leczeniu indukcyjnym.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce jako komparator dla wnioskowanej technologii, w analizie ekonomicznej przyjęto standardową chemioterapię konsolidującą, która obejmuje schematy chemioterapeutyczne uwzględnione w protokole PALG-ALL7 objęte finansowaniem, tj.: arabinozyd cytozyny, cytarabina, cyklofosfamid, deksametazon, etopozyd, metotreksat (it), rytuksymab, pegylowana asparaginaza.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). W analizie przyjęto horyzont dożywności, modelując przebieg choroby na przestrzeni maksymalnie 50 lat od rozpoczęcia leczenia porównywanymi interwencjami.

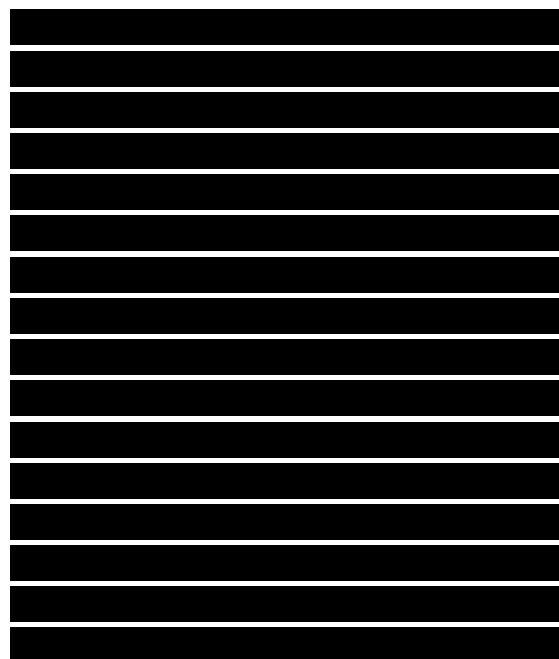
Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz czasu leczenia porównywanymi interwencjami pochodziły z rejestacyjnego badania RCT III fazy *E1910*, włączonego do analizy efektywności klinicznej leku BLINCYTO (*AKL BLINCYTO 2025*). Jako podstawowe źródło użyteczności stanów zdrowia wykorzystano dane pochodzące z badań klinicznych dla blinatumomabu w innych zarejestrowanych wskazaniach (*BLAST* i *TOWER*).

Przeżycie całkowite i wolne od nawrotu modelowano za pomocą mieszanych modeli z możliwością wyleczenia (MCMs, z ang. *mixture cure models*). W modelach MCM dokonywana jest równolegle estymacja odsetka pacjentów „wyleczonych”, tj. z trwałą remisją, którym przypisywana jest umieralność jak dla populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci zwiększona o standaryzowany wskaźnik umieralności (SMR), oraz dopasowanie krzywej parametrycznej przeżycia całkowitego dla pozostałych („niewyleczonych”) pacjentów. Na podstawie statystycznych kryteriów jakości dopasowania do danych (AIC i BIC), wizualnej oceny wykresów krzywych oraz wiarygodności długookresowej projekcji przeżycia, do analizy podstawowej wybrano odpowiednio: modele log-normalne RFS i modele Weibulla OS, niezależnie dopasowane dla Blin+CHT i CHT.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia, w szczególności brak współpłacenia

chorych za ocenianą interwencję i komparatory, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty jednostkowe porównywanym interwencji (Blin+CHT vs CHT), koszty podania leczenia konsolidującego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia konsolidującego, koszty leczenia podtrzymującego, koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs), koszty 2. linii leczenia po nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej oraz koszty opieki końca życia. Cenę produktu leczniczego BLINCYTO przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez RSS.





Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizy wrażliwości: deterministyczną (kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych, dotyczących stosowania blinatumomabu w ramach CHT konsolidującej we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA.

W ramach badania RCT III fazy *E1910* przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej blinatumomabu podawanego w ramach terapii konsolidującej (schemat podania zob. Rozdział 2.2) oraz chemioterapii u chorych na ALL, wykazując wyższość terapii Blin+CHT w porównaniu do samej CHT. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza podstawowa

Zastosowanie wnioskowanej technologii (Blin+CHT) zamiast obecnie stosowanej standardowej chemioterapii konsolidującej wiąże się z [REDACTED] [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta. Jednocześnie dzięki wyższej skuteczności blinatumomabu w terapii konsolidującej CHT (vs standardowej CHT konsolidującej), przeciętnie u jednego pacjenta można oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci **3,96 QALY**.

Otrzymane w analizie podstawowej wartości współczynnika ICUR wynoszą [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] W związku z powyższym, wnioskowana technologia stanowi strategię [REDACTED] względem obecnego standardu leczenia konsolidującego dorosłych pacjentów z ALL w Polsce.

Cena zbytu netto produktu leczniczego BLINCYTO, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastosowaniu wnioskowanej technologii zamiast komparatora jest równy wartości progu opłacalności technologii lekowych w Polsce, wynosi [REDACTED] i jest o [REDACTED] od ceny wnioskowanej.



[REDACTED]

Analiza wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że blinatumomab w terapii konsolidującej jest strategią [REDACTED] w porównaniu ze standardową chemioterapią konsolidującą, stosowaną w ramach obecnej praktyki klinicznej w leczeniu ALL. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla wnioskowanej technologii jest [REDACTED] od obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (218 tys. zł/QALY) i wynosi [REDACTED] w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla BLINCYTO i [REDACTED] w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wskazują jednoznacznie na wysoki inkrementalny efekt zdrowotny wnioskowanej interwencji, zarówno w zakresie poprawy jakości życia pacjentów, jak i przedłużenia okresu

przeżycia całkowitego, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych blinatumomabu (produkt leczniczy BLINCYTO), stosowanego w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (z ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL].

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia sp. z o.o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o refundację produktu leczniczego BLINCYTO 38,5 µg proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD BLINCYTO 2025*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego BLINCYTO ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego BLINCYTO, populację rozważaną w analizie stanowią dorośli chorzy z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, z ang. *acute lymphoblastic leukemia*) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 w ramach terapii konsolidującej.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia blinatumomabem w ramach wnioskowanego programu lekowego (APD *BLINCYTO 2025*) podsumowano poniżej:

- wiek 18 lat i powyżej;
- stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B;
- brak obecności genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia;
- ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu;
- pierwsza całkowita remisja (zdefiniowana jako obecność < 5% komórek blastycznych w szpiku kostnym, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, płytki krwi $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ oraz brak zmian pozaszpikowych);
- brak cech aktywnej, klinicznie znaczącej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu.

Populacja rozważana w analizie jest zasadniczo zgodna z populacją badania rejestracyjnego III fazy *ECOG-ACRIN E1910* (zwane dalej *E1910*; publikacja główna badania *Litzow 2024*) – randomizowanej próby klinicznej, oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, wywodzącą się z prekursorów limfocytów B. Wstępnie do próby klinicznej włączano chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną niezależnie od statusu choroby resztkowej (randomizowano pacjentów z MRD+ oraz MRD-), jednak opublikowano jedynie wyniki w podgrupie chorych bez stwierdzonej MRD (*Litzow 2024*). Do opublikowanego badania *E1910* (*Litzow 2024*) włączono pacjentów w wieku od 30 do 70 lat, bez stwierdzonej MRD (zdefiniowane jako < 0,01% komórek białaczkowych w szpiku kostnym, w ocenie techniką cytometrii przepływowej), po chemioterapii indukcyjnej oraz leczeniu intensywnym, przygotowujących do otrzymania czterech cykli blinatumomabu w połączeniu z czterema cyklami terapii konsolidującej (ramię interwencji) lub do otrzymania czterech cykli samej terapii konsolidującej (ramię kontrolne). Dodatkowo do badania *E1910* dostępny jest protokół (*E1910 Study Protocol*) oraz dokument *BLINCYTO CSR 2023* (niepublikowany), a także materiały dostarczone przez firmę Amgen Biotechnologia sp. z o.o. (niepublikowane), w których zawarto szczegółowe charakterystyki dotyczące całej włączonej populacji.

Szczegółowy opis próby klinicznej *E1910* zamieszczono w analizie klinicznej dla leku BLINCYTO (AKL *BLINCYTO 2025*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi podanie blinatumomabu (produkt leczniczy BLINCYTO) w monoterapii, w schemacie terapii konsolidującej, tj. terapii przygotowującej do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, następującej po standardowym leczeniu indukcyjnym.

Blinatumomab jest bispecyficzną cząsteczką angażującą limfocyty T, która 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. Jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA. 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 B. 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+ (*ChPL BLINCYTO*).

Produkt leczniczy BLINCYTO występuje w postaci proszku do sporządzania koncentratu i roztworu do przygotowania roztworu do infuzji. Jedna fiołka proszku zawiera 38,5 µg blinatumomabu. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań końcowe stężenie blinatumomabu wynosi 12,5 µg /ml (*ChPL BLINCYTO*). W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w fazie konsolidacji blinatumomab należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni podawania leku w ciągłej infuzji, po których następuje 14 dniowy okres bez leczenia. Pacjenci mogą otrzymać maksymalnie 4 cykle leczenia konsolidującego produktem BLINCYTO. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, blinatumomab jest podawany w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (*APD BLINCYTO 2025*), w przypadku leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w pierwszej całkowitej remisji, można zastosować maksymalnie 4 cykle leczenia blinatumomabem w następującym schemacie sekwencyjnym terapii konsolidującej: 2 cykle blinatumomabu, następnie 3 cykle chemioterapii, następnie 1 cykl blinatumomabu, następnie 1 cykl chemioterapii, następnie 1 cykl blinatumomabu. Cykl leczenia produktem BLINCYTO trwa łącznie 42 dni, z czego przez pierwsze 28 dni blinatumomab jest podawany w dawce 28 µg/dobę przez 28 dni w ciągłej infuzji dożylnej, po których następuje 14-dniowy okres bez leczenia.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Zaleca się również w ramach premedykacji stosowanie prednizonu w dawce 100 mg, podawanej dożylnie lub jego odpowiednik (np. deksametazon w dawce 16 mg), na 1 godzinę przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem BLINCYTO. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. Przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem BLINCYTO zaleca się profilaktyczną chemioterapię dokonałową w celu uniknięcia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowym (*ChPL BLINCYTO*).

W próbie klinicznej *E1910* (*Litzow 2024*), pacjenci przypisani do ramienia leczenia blinatumomabem w terapii konsolidującej otrzymywali BLIN w dawce 28 µg/dobę w formie ciągłej infuzji dożylnej przez 28 dni w cyklu 1. i 2. w ramach terapii konsolidującej, po których następuje 14-dniowy okres bez leczenia. Następnie w cyklach 3.-5. oraz 7. terapii konsolidującej chorzy otrzymują chemioterapię (obejmującą cytarabinę, etopozyd, metotreksat (it), pegaspargazę, rytuksymab). W cyklach 6. i 8. pacjenci otrzymują blinatumomab podawany w dawce 28 µg/dobę w formie ciągłej infuzji przez 28 dni. Po 8. cyklu (blinatumomabem) pacjenci rozpoczynają terapię podtrzymującą (obejmującą winkrystynę, prednizon, metotreksat (it, po), merkaptopurynę).

Schemat podania blinatumomabu w ramach terapii konsolidującej podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Schemat podania blinatumomabu i CHT w ramach terapii konsolidującej (*Litzow 2024*).

Cykl terapii konsolidującej Blin+CHT	Długość cyklu (dni)	Schemat terapii	Dawkowanie	Droga podania	Dni podania w cyklu
Terapia konsolidująca – cykl 1 – blinatumomab	42	Blinatumomab	28 µg	lv	1.-28.
Terapia konsolidująca – cykl 2 – blinatumomab	42	Blinatumomab	28 µg	lv	1.-28.
Terapia konsolidująca – cykl 3- CHT	28	Cytarabina	75 mg/m ²	lv lub sc	1.-5.
		Etopozyd	100 mg/m ²	lv	1.-5.
		Metotreksat (it)	12,5 mg	lt	1.
		Pegaspargaza	2000 IU/m ²	lv	5.
Terapia konsolidująca – cykl 4- CHT	28	Cytarabina	75 mg/m ²	lv lub sc	1.-5.
		Etopozyd	100 mg/m ²	lv	1.-5.
		Metotreksat (it)	12,5 mg	lt	1.
Terapia konsolidująca – cykl 5 – CHT	42	Daunorubicyna	25mg/m ²	lv	1., 8., 15., 22.
		Winkrystyna	1,4mg/m ²	lv	1., 8., 15., 22.
		Cyklofosfamid	650mg/m ²	lv	29.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Cykl terapii konsolidującej Blin+CHT	Długość cyklu (dni)	Schemat terapii	Dawkowanie	Droga podania	Dni podania w cyklu
		Cytarabina	75mg/m ²	iv lub sc	30.-33., 37.-40.
		Merkaptopuryna	60mg/m ²	po	29.-42.
		Metotreksat (it)	12,5mg	lt	2.
		Deksametazon	10mg/m ²	po	1.-7., 15.-21.
Terapia konsolidująca – cykl 6 – blinatumomab	42	Blinatumomab	28 µg	lv	1.-28.
Terapia konsolidująca – cykl 7 – CHT	28	Cytarabina	75 mg/m ²	lv lub sc	1.-5.
		Etopozyd	100 mg/m ²	lv	1.-5.
		Metotreksat (it)	12,5 mg	lt	1.
Terapia konsolidująca – cykl 8 – blinatumomab	42	Blinatumomab	28 µg	lv	1.-28.

iv – podanie dożylne;
 sc – podanie podskórne;
 it – podanie dokanałowe;
 po – podanie doustne.

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparatory jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą interwencję.

Rozpatrywane wskazanie dotyczy blinatumomabu dodawanego do terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL].

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (APD BLINCYTO 2025) jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano **standardową chemioterapię (CHT) konsolidującą**. Leczenie to w kontekście polskich warunków obejmuje schematy chemioterapeutyczne uwzględnione w protokole PALG-ALL7 objęte

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

finansowaniem: arabinozyd cytozyny, cytarabina, cyklofosfamid, deksametazon, etopozyd, metotreksat (it), rytuksymab, pegylowana asparaginaza (APD BLINCYTO 2025).

W badaniu RCT *E1910*, będącym głównym źródłem danych klinicznych pacjentów z Ph- CD19+ BCP ALL w chemioterapii konsolidującej zastosowano nieco inne leki– schemat ten przyjęto w niniejszej analizie. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 2. Schemat podania standardowej chemioterapii konsolidującej (*Litzow 2024*).

Cykl terapii konsolidującej CHT	Długość cyklu (dni)	Schemat terapii	Dawkowanie	Droga podania	Dni podania w cyklu
Terapia konsolidująca – cykl 1 – CHT	28	Cytarabina	75 mg/m ²	lv lub sc	1.-5.
		Etopozyd	100 mg/m ²	iv	1.-5.
		Metotreksat (it)	12,5 mg	it	1.
		Pegaspargaza	2000 IU/m ²	lv	5.
Terapia konsolidująca – cykl 2 – CHT	28	Cytarabina	75 mg/m ²	lv lub sc	1.-5.
		Etopozyd	100 mg/m ²	iv	1.-5.
		Metotreksat (it)	12,5 mg	it	1.
Terapia konsolidująca – cykl 3 – CHT	42	Daunorubicyna	25mg/m ²	iv	1., 8., 15., 22.
		Winkrystyna	1,4mg/m ²	iv	1., 8., 15., 22.
		Cyklofosfamid	650mg/m ²	iv	29.
		Cytarabina	75mg/m ²	iv lub sc	30.-33., 37.-40.
		Merkaptopuryna	60mg/m ²	po	29.-42.
		Metotreksat (it)	12,5mg	it	2.
		Deksametazon	10mg/m ²	po	1.-7., 15.-21.
		Cytarabina	75 mg/m ²	lv lub sc	1.-5.
Terapia konsolidująca – cykl 4 – CHT	28	Etopozyd	100 mg/m ²	iv	1.-5.
		Metotreksat (it)	12,5 mg	it	1.

iv – podanie dożylnie;
 sc – podanie podskórne;
 it – podanie do kanałowe;
 po – podanie doustne.

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat skorygowanych o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

- czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS, z ang. *relapse-free survival*),
- całkowity czas przeżycia (OS, z ang. *overall survival*),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej dla wnioskowanej interwencji pochodziły z randomizowanej próby klinicznej III fazy dla blinatumomabu, stosowanego w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną bez stwierdzonej minimalnej choroby resztkowej (*E1910*, publikacja główna *Litzow 2024*). Głównym punktem końcowym próby klinicznej była ocena przeżycia całkowitego chorych włączonych do badania ($N = 224$, tj. po 112 pacjentów przypisanych do każdego z ramion leczenia), zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Dodatkowym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od nawrotu choroby, definiowana jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu (zależnie od tego, co nastąpiło wcześniej).

Na podstawie odnalezionych wyników stwierdzono, że zastosowanie blinatumomabu w terapii konsolidującej spowodowało statystycznie istotną poprawę OS w porównaniu ze standardową chemioterapią (HR: 0,44 [95% CI: 0,25; 0,76]). Szczegółowy opis badania *E1910* zamieszczono w analizie klinicznej niniejszego raportu (zob. *AKL BLINCYTO 2025*).

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu (zob. Rozdział 5.6.3), obliczono – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego BLINCYTO i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy BLINCYTO (blinatumomab) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”, we wskazaniu leczenia dorosłych oraz dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną bez obecności chromosomu Filadelfia, w 2. lub kolejnej linii leczenia (*MZ 18/12/2024*).

Produkt leczniczy BLINCYTO umieszczony jest w grupie limitowej „1188,0, Blinatumomab”. Obecne warunki finansowe refundacji leku BLINCYTO podsumowuje poniższa tabela.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19



Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego BLINCYTO podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego BLINCYTO (blinatumomab).

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego BLINCYTO
Substancja czynna	blinatumomab
Dawka	38,5 µg
Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiol.prosz. + 1 fiol.roztw.stabilizującego 10ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	
Cena hurtowa ²⁾	
Cena hurtowa brutto ³⁾	
Grupa limitowa	
Podstawa limitu w grupie	
PDD ⁴⁾	28 µg
Liczba PDD w opakowaniu	1,36
Cena hurtowa brutto / PDD	
Wysokość limitu finansowania	
Poziom odpłatności	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego BLINCYTO

- 1) Wnioskowana cena hurtowa pomniejszona o marżę hurtową naliczoną od ceny zbytu netto;
- 2) Wnioskowana cena hurtowa;
- 3) Cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8% od ceny hurtowej);
- 4) w oparciu o ChPL BLINCYTO.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja, komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD BLINCYTO 2025*),
- analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania blinatumomabu oraz technologii opcjonalnych (*AKL BLINCYTO 2025*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia przez autorów analizy. Model ekonomiczny sporządzono w arkuszu Microsoft Excel® z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych, zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania, progu opłacalności), a także rozszerzenie funkcjonalności modelu o analizę progową ceny wnioskowanej technologii, zgodnie z wymaganiami dla analizy HTA w Polsce. Źródła danych przyjętych w modelu ekonomicznym zweryfikowano dodatkowo o wyniki przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzenia analizy ekonomicznej:

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie

ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. (MZ 24/10/2023).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną dla populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19, przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY). Przeprowadzenie CUA jest dodatkowo uzasadnione istotnymi różnicami w skuteczności klinicznej blinatumomabu i komparatora, wykazanymi w badaniu E1910 (szczegóły w AKL BLINCYTO 2025).

Analiza zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- oszacowania kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z ocenianych strategii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego BLINCYTO, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie

z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca (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 oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **217 641 zł** (*AOTMiT 2024a*).

W ramach badania RCT III fazy *E1910* przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej blinatumomabu podawanego w ramach terapii konsolidującej (schemat podania zob. Rozdział 2.2) oraz standardowej chemioterapii u chorych na ALL, wykazując wyższość terapii Blin+CHT w porównaniu do samej CHT. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 24/10/2023*).

4.3 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* (zwany dalej modelem) z wykorzystaniem języka *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowana do polskich warunków została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

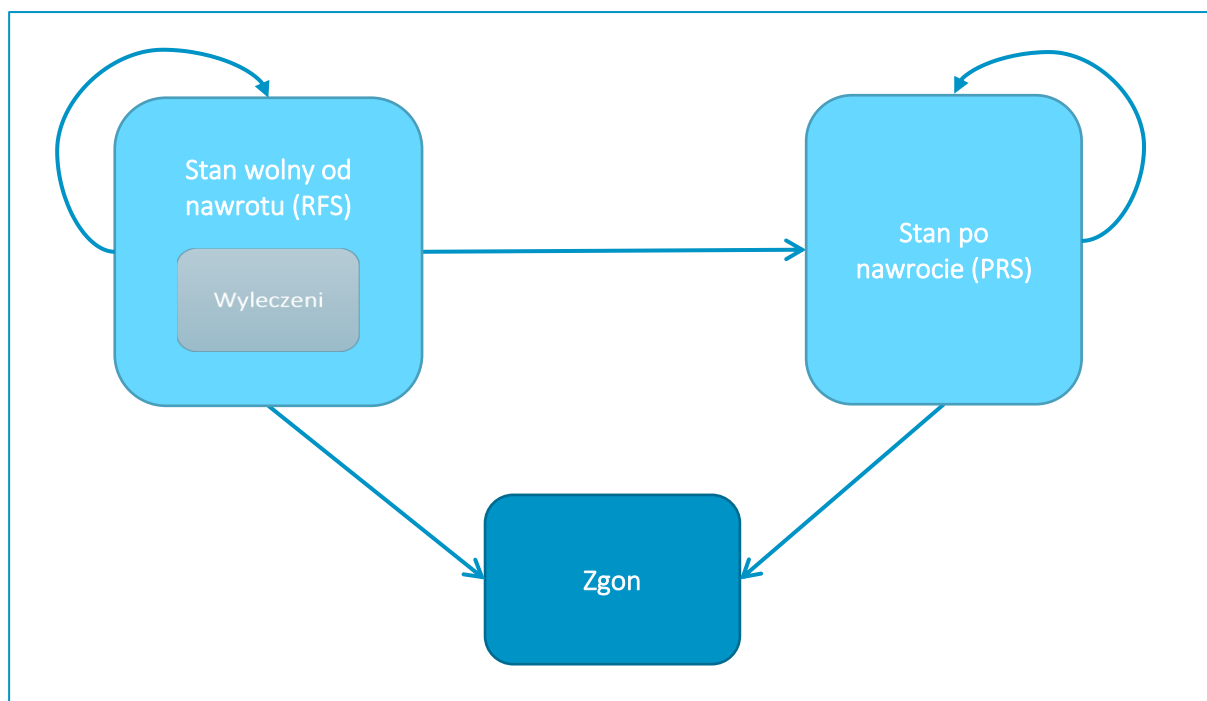
Obliczenia przeprowadzono w oparciu o model przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*), tj. zbudowanego w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego oraz krzywe przeżycia bez nawrotu choroby dla porównywanych strategii. W obu ramionach modelu chorzy wyjściowo znajdują się w stanie „wolnym od nawrotu” (RFS, z ang. *relapse free survival*). W stanie RFS przyjmuje się, że choroba pacjenta jest w stanie stabilnym (remisji) lub nie postępuje aktywnie. W kolejnych cyklach pacjenci mogą przejść do stanu „po nawrocie” (PRS, z ang. *post relapse survival*) lub „zgon” (stan absorbujący).

Zgodnie z badaniem *E1910*, nawrót zdefiniowany jest jako ponowne pojawienie się lub utrzymywanie się blastów we krwi lub obecność > 5% blastów, których nie można przypisać innej przyczynie (np. regeneracji szpiku kostnego). Zakłada się, że pacjenci w stanie PRS doświadczyli nawrotu choroby, a zatem kwalifikują się do rozpoczęcia leczenia drugiej linii. Chorzy w stanie PRS mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu „zgon”.

Ze względu na fakt, że w rozważanej populacji spodziewane jest uzyskanie trwałych remisji klinicznej u części leczonych pacjentów, przez co funkcje hazardu zgonu są bardziej złożone niż dopasowane standardowymi modelami parametrycznymi, w analizie podstawowej uwzględniono bardziej elastyczne modele mieszane z możliwością wyleczenia, MCM (ang. *Mixture Cure Model*). W modelach MCM dokonywana jest równolegle estymacja odsetka pacjentów „wyleczonych”, tj. z trwałą remisją, którym przypisywana jest umieralność jak dla populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci (lub zwiększona względem populacji ogólnej o standaryzowany wskaźnik umieralności - SMR, z ang. *standardised mortality ratio*), oraz dopasowanie krzywej parametrycznej przeżycia całkowitego dla pozostałych, „nie-wyleczonych” pacjentów (szczegóły zob. Rozdział 5.2). Jest to zgodne z wypłaszczeniem (*plateau*) obserwowanym na krzywej RFS Kaplana-Meiera w ramieniu blinatumomabu w terapii konsolidującej, gdzie po 4 latach nie obserwuje się nawrotów ani zgonów (co sugeruje, że pacjenci są wyleczeni). Parametry modelu MCM (odsetek z trwałą remisją i parametry krzywej przeżycia pacjentów bez trwałej remisji) estymowane są w ten sposób, by uśrednione projekcje przeżycia w łącznej populacji (wyleczonych i niewyleczonych) było w jak największym stopniu zgodne z wynikami źródłowego badania klinicznego oraz zapewniało klinicznie wiarygodne projekcje długookresowe (poza horyzontem badania).

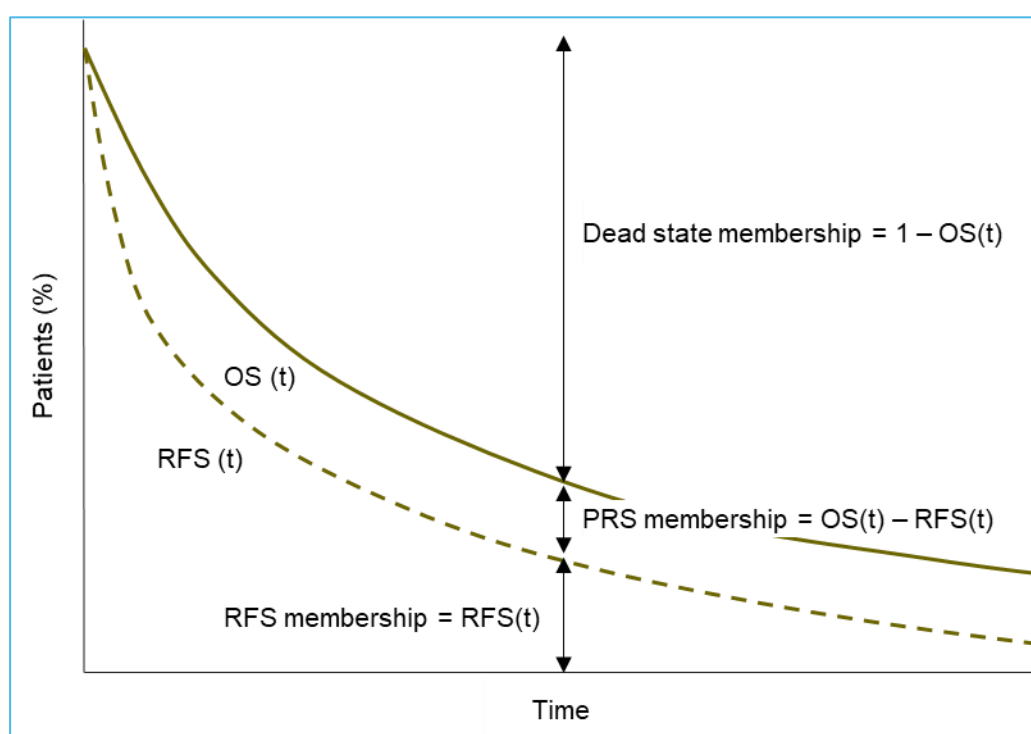
Schemat modelu farmakoekonomicznego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Schemat graficzny modelu PSM.



Rozkład przebywania modelowanej kohorty w poszczególnych stanach zdrowia w każdym cyklu modelu była określana na podstawie skumulowanych prawdopodobieństw przeżycia pochodzących z niezależnie modelowanych krzywych OS i RFS dla ramion interwencji i komparatora. Odsetek pacjentów w stanie RFS został obliczony jako odsetek pacjentów dożywających i wolnych od nawrotu, i wyznaczony przebiegiem krzywej RFS. Odsetek pacjentów w stanie PRS został oszacowany przez odjęcie odsetka w stanie RFS od odsetka pacjentów żywych (wyznaczonego przebiegiem krzywej OS) [$PRS = OS - RFS$], natomiast odsetek pacjentów w stanie zgonu oszacowano jako dopełnienie do jedności odsetka pacjentów dożywających danego cyklu [$1 - OS$].

Wykres 2. Przyporządkowanie kohorty modelu do stanów zdrowotnych zgodnie z modelowaniem przeżycia podzielonego.



Każdemu ze stanów zdrowotnych przypisano zależne od stanu koszty i użyteczności, które następnie mnożono przez prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach, otrzymując ważone koszty i QALY w każdym cyklu modelu. Całkowite koszty i efekty porównywanych interwencji stanowiły sumę kosztów i QALY zgromadzonych we wszystkich cyklach dożywotniego horyzontu modelu.

Przyjęty sposób modelowania pozwala na bezpośrednie wykorzystanie zaobserwowanych zdarzeń z badania E1910 w celu określenia przynależności do stanów zdrowia w modelu ekonomicznym w horyzoncie badania. Dodatkowo, w okresie po zakończeniu badania można zastosować ekstrapolację

parametryczne oraz inne rodzaje modelowania, aby oszacować odpowiedni przepływ pacjentów. Modelowanie PSM zapewnia również elastyczność w modelowaniu względnych efektów leczenia w przypadku, gdy założenie o proporcjonalnych hazardach nie jest spełnione, ponieważ punkty końcowe (OS i RFS) mogą być modelowane niezależnie dla każdego ramienia leczenia. Wykorzystanie danych z próby klinicznej *E1910* oraz ich ekstrapolacji w ramach modelu PSM umożliwia zatem precyzyjne odwzorowanie nawrotu choroby oraz przeżycia pacjentów leczonych blinatumomabem oraz CHT w niniejszej analizie.

4.4 Perspektywa analizy

W analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), nazywaną dalej perspektywą płatnika publicznego.

Uznano jednocześnie, że z racji zaniedbywalnych (w stosunku do wydatków płatnika) kosztów ponoszonych przez pacjenta w trakcie terapii ostrej białaczki limfoblastycznej (w szczególności, koszty stosowania wnioskowanej technologii finansowane są w całości ze środków budżetowych w ramach programu lekowego), przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

4.5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

W ramach analizy kosztów-użyteczności przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**. Ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 50 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *E1910*, będącym głównym źródłem danych niniejszej analizy, średni wiek pacjentów w modelowanej kohorcie wynosił 50 lat (zob. Tabela 5 w Rozdziale 5.1, co oznacza, że modelowanie kosztów i wyników jest przeprowadzane maksymalnie do osiągnięcia wieku 100 lat.

4.6 Długość cyklu modelu

Horyzont czasowy modelu podzielono na cykle o długości **1 tygodnia (7 dni)**, w celu dostosowania schematów chemioterapii o różnej długości cyklu. Umożliwia to szczegółowe rejestrowanie wszystkich niezbędnych zdarzeń i zapewnia elastyczność w modelowaniu harmonogramów dawkowania interwencji oraz komparatora. Zastosowano korektę połowy cyklu.

4.7 Dyskontowanie

W analizie przyjęto dyskontowanie zalecane przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016), tj. roczne stopy dyskontowe równe **5,0% dla kosztów** i **3,5% dla efektów** zdrowotnych.

5 Parametry kliniczne modelu

Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *E1910* (Litzow 2024); użyteczności stanów zdrowia oparto przede wszystkim na wynikach badania jednoramiennego II fazy *BLAST*, oceniającego skuteczność terapii blinatumomabem w populacji chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z mierzalną chorobą resztkową (Gökbuget 2018).

Metodykę obliczeń oraz wartości klinicznych parametrów wejściowych modelu analizy kosztów-użyteczności omówiono w kolejnych podrozdziałach.

5.1 Charakterystyka populacji docelowej

Do badania *E1910* włączano chorych na ALL niezależnie od choroby resztkowej, jednak opublikowano jedynie wyniki w podgrupie chorych bez stwierdzonej MRD. Dane oparte o charakterystykę kohorty próby klinicznej *E1910*, dla pacjentów z ALL niezależnie od MRD odnaleziono w dokumencie *BLINCYTO CSR 2023* (dokument niepublikowany, dostarczony przez Wnioskodawcę) – podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (*BLINCYTO CSR 2023*).

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	
Odsetek pacjentów z MRD+	
Odsetek mężczyzn	

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Charakterystyka	Wartość
Średnia masa ciała	
Średnia powierzchnia ciała	

Parametry masy i powierzchni ciała posłużyły do wyznaczenia zużycia leków podawanych w ramach chemioterapii (zob. Rozdział 2.3), natomiast parametry demograficzne (wiek i odsetek mężczyzn) wykorzystano pomocniczo w kalkulacjach śmiertelności w populacji ogólnej (zob. Rozdział 5.2).

5.2 Modelowanie przeżycia

Dane dotyczące efektywności klinicznej zawarte w modelu obejmują przeżycie całkowite (OS) oraz czas wolny od nawrotu choroby (RFS). Chociaż dane dotyczące przeżycia chorych na ALL z badania *E1910* były wystarczające, aby oceniać wyniki krótkoterminowe i średnioterminowe, ocena długookresowa wymagała modelowania przeżycia poza horyzont czasowy badania.

W analizie podstawowej, przeżycie całkowite pacjentów modelowano za pomocą mieszanych modeli wyleczenia (MCMs, z ang. *mixture cure models*) w oparciu o dane z próby klinicznej *E1910*. Modele MCM są przydatne do opisu danych dotyczących oceny długoterminowej przeżycia.

W modelach MCM długoterminowe przeżycie jest modelowane poprzez oszacowanie przypuszczalnego odsetka pacjentów „wyleczonych”, które jest następnie estymowane przy założeniu, że śmiertelność tych pacjentów odpowiada śmiertelności ogólnej populacji dopasowanej względem wieku i płci, lub jest zwiększona względem populacji ogólnej o standaryzowany wskaźnik umieralności (SMR). Przeżycie pacjentów niewyleczonych (tj. $1 - \text{odsetek wyleczonych}$) szacowano poprzez dopasowanie modeli parametrycznych stosowanych standardowo w analizie przeżycia (tj. modele wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, gamma, log-normalny i Gompertza) do krzywych RFS i OS z badania *E1910*.

Zastosowanie modeli MCM do ekstrapolacji wyników OS i RFS badania *E1910* uznano za uzasadnione z następujących powodów:

- na krzywych Kaplana-Meiera dla RFS i OS dla ramion blinatumomabu oraz terapii standardowej obserwuje się wyłaszczenie (*plateau*) odpowiednio od 48. miesiąca dla Blin+CHT i 72. miesiąca dla CHT, co oznacza, że ryzyko wystąpienia nawrotu po tym okresie jest znikome. Sugeruje to, że pewna część pacjentów, która uniknęła wczesnej wznowy, może nie być już narażona na ryzyko nawrotu lub śmierci z powodu ALL. Ponadto w żadnym z ramion badania *E1910* nie osiągnięto mediany przeżycia;

- zgodnie z odnalezionymi danymi, pacjenci żyjący w remisji przez okres od 3 do 5 lat mogą być uznani za wyleczonych i mają niewielkie ryzyko nawrotu po tym okresie (*Gidman 2019*);
- MCM zostały zaakceptowane przez NICE w poprzednich ocenach technologii medycznych dotyczących ALL, co potwierdzają trwałe odpowiedzi zaobserwowane w kluczowych badaniach klinicznych (*NICE TA554, NICE TA589*)
- Modele MCM są również zalecane w przypadku, gdy pewna część pacjentów została skutecznie „wyleczona” i powinna zostać uwzględniona w ogólnym wskaźniku śmiertelności populacyjnej (dokument NICE DSU TSD 21: *Rutherford 2020*).

Podczas modelowania wyleczenia za pomocą modeli MCM, pacjenci uznani za wyleczonych, zgodnie z przedstawioną wcześniej definicją, są traktowani jak populacja ogólna pod względem przeżycia (uwzględniając potencjalną nadmiarową śmiertelność – korygowaną wskaźnikiem SMR – związaną z resztkowymi skutkami ALL). Krzywe przeżycia pozostałych pacjentów (niewyleczonych) są modelowane w oparciu o modele parametryczne stosowane standardowo w analizie przeżycia. Estymowane modele MCM dla łącznej populacji (wyleczonych i niewyleczonych) stanowią zatem wypadkową (średnią ważoną) z krzywych przeżycia dla obu grup pacjentów, gdzie:

- krzywa przeżycia wyleczonych jest wyznaczana na podstawie hazardów zgonu w populacji ogólnej dostosowanej wg wieku i płci, powiększonych o współczynnik SMR
- krzywa przeżycia niewyleczonych jest określona modelem parametrycznym przeżycia
- wagi dla udziału ww. krzywych w łącznym modelu stanowią estymowane w modelu odsetki wyleczeń.

W dalszej części opisu, nazwy dopasowanych modeli MCM określano poprzez rozkład parametryczny przyjęty do modelowania frakcji niewyleczonych, przy czym – jak wspomniano – łączny rozkład przeżycia stanowi wypadkową modelu parametrycznego i skorygowanej umieralności w populacji ogólnej.

W analizie przyjęto, że pacjenci są klinicznie wyleczeni po pięciu latach, w związku z czym po tym okresie przestają być naliczane koszty związane z ALL (koszty dalszego leczenia i opieki terminalnej). Osobom tym przypisuje się również wartości jakości życia odpowiadające wartościom w populacji ogólnej, dopasowane pod względem wieku i płci.

Chociaż zakłada się, że pacjenci wyleczeni osiągają wyniki podobne do populacji ogólnej, aby uwzględnić potencjalne długotrwałe komplikacje związane z ALL lub HSCT, do śmiertelności populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci zastosowano standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR),

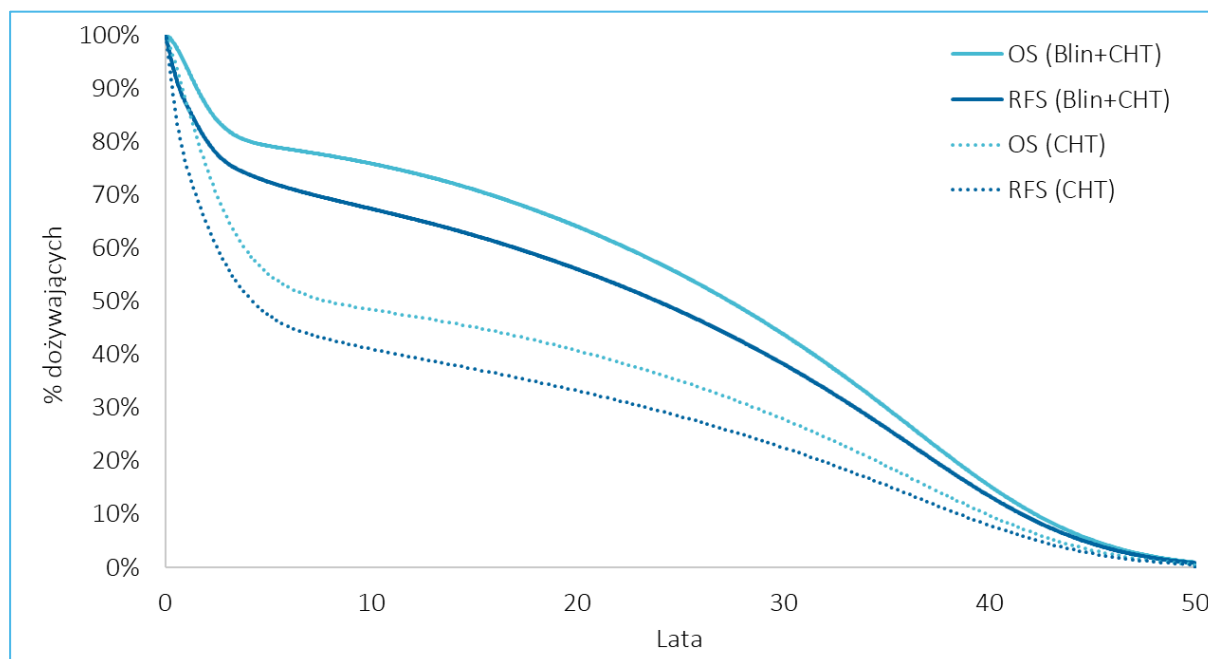
przyjęty w analizie podstawowej na poziomie 1,09 na podstawie badania *Maurer 2014* oraz raportów *NICE TA 896* i *NICE TA567*; W analizie wrażliwości testowano scenariusz z alternatywną wartością SMR (1,78; na podst. *Martin 2010*). Prawdopodobieństwa zgonu w polskiej populacji ogólnej przedstawiono w Załączniku 14.4.

Wyboru najlepiej dopasowanych krzywych RFS i OS do danych pierwotnych dla każdego ramienia dokonano według następujących kryteriów:

- wiarygodności klinicznej, która wymaga, aby przeżycie całkowite nie było ani zaniżone, ani zawyżone w porównaniu z krzywą przeżycia populacji ogólnej skorygowanej o SMR, a także aby krzywe RFS i OS były od siebie wystarczająco oddzielone (na tyle, aby odzwierciedlić możliwość przeżycia pacjentów po nawrocie z zastosowaniem kolejnych terapii);
- ocena jakości dopasowania modelu przy użyciu kryterium informacyjnego Akaike (AIC) oraz bayesowskie kryterium informacyjnego (BIC), gdzie niższe wartości AIC lub BIC wskazują na lepsze dopasowanie modelu do zaobserwowanych danych;
- zasadność zastosowania tego samego rozkładu w ramionach interwencji i komparatora dla tego samego punktu końcowego (RFS lub OS) w celu zachowania spójności założeń oraz oceny długookresowej.

Przyjęte założenia proporcjonalnych hazardów nie zostały spełnione, w związku z czym w analizie krzywe przeżycia OS i RFS dla poszczególnych ramion leczenia zostały dopasowane niezależnie. Do analizy podstawowej wybrano odpowiednio: model log-normalny MCM do modelowania krzywej RFS oraz model Weibulla MCM do modelowania krzywej OS. Model Weibulla znajduje się najbliżej skorygowanej o wartość wskaźnika SMR krzywej przeżycia populacji ogólnej, co odzwierciedla efekt wyleczenia pacjentów. Połączenie modelu Weibulla dla krzywej OS z modelem log-normalnym dla krzywej RFS pozwala na największe oddzielenie krzywych, co reprezentuje przeżycie po nawrocie choroby z dalszym leczeniem w obu ramionach. Wybrane modele dla RFS i OS zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 3. Modele MCM wybrane w analizie podstawowej: Weibulla (OS) i log-normalne (RFS).



Kolejne kroki oraz uzasadnienie opisanego powyżej wyboru przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych AIC oraz BIC, oceniających jakość dopasowania modeli parametrycznych do danych pierwotnych, w podziale na ramiona leczenia, oraz ranking dopasowania poszczególnych modeli łącznie dla obu ramion.

Tabela 6. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla OS wg kryteriów AIC i BIC (Blin+CHT vs CHT); niezależne dopasowanie krzywych.

Model parametryczny	Blin+CHT		CHT		Ranking AIC	Ranking BIC
	AIC	BIC	AIC	BIC		
wykładniczy	314,892	320,688	596,518	602,314	6	1
gamma	312,199	320,893	594,995	603,689	2	3
Gompertza	310,362	319,056	598,001	606,695	4	5
log-logistyczny	313,372	322,066	594,425	603,119	3	4
log-normalny	314,904	323,597	593,764	602,458	5	6
Weibulla	311,211	319,904	595,720	604,414	1	2

Estymowane w modelu MCM odsetki wyleczonych dla każdego z modeli parametrycznych OS podsumowano w tabeli poniżej.

BLINCYTO® (blinatumomab)

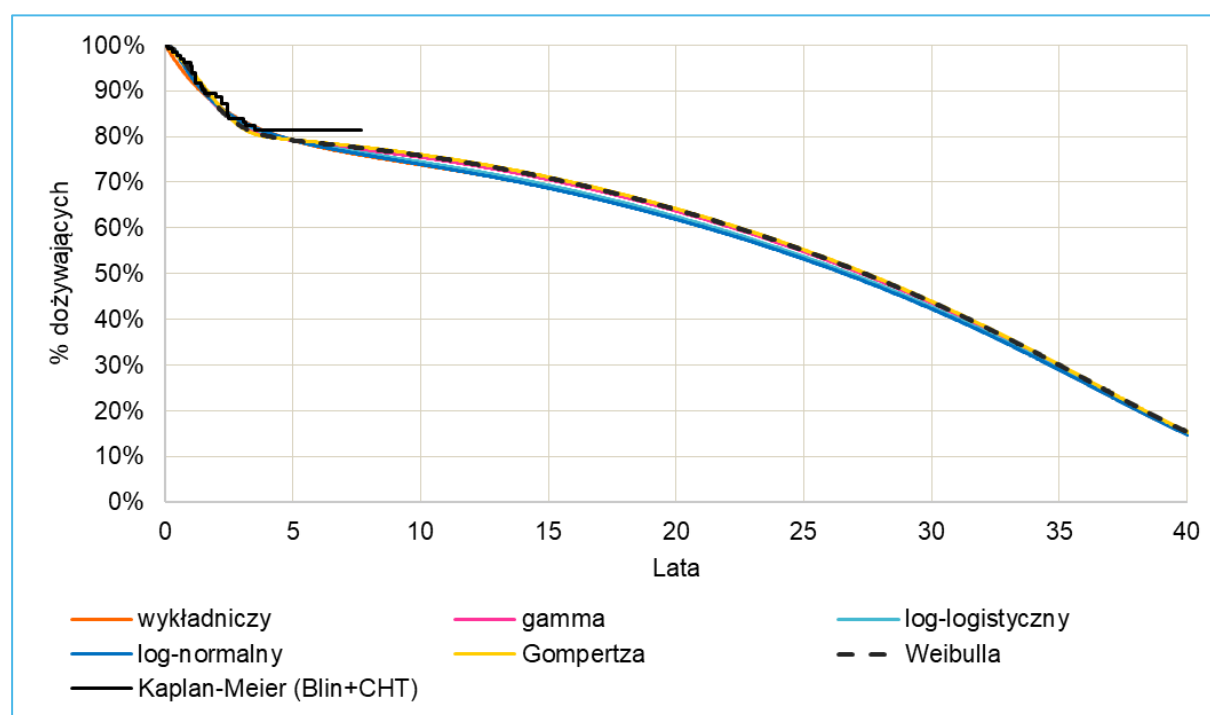
w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 7. Odsetek wyleczeń w modelu MCM (dla OS).

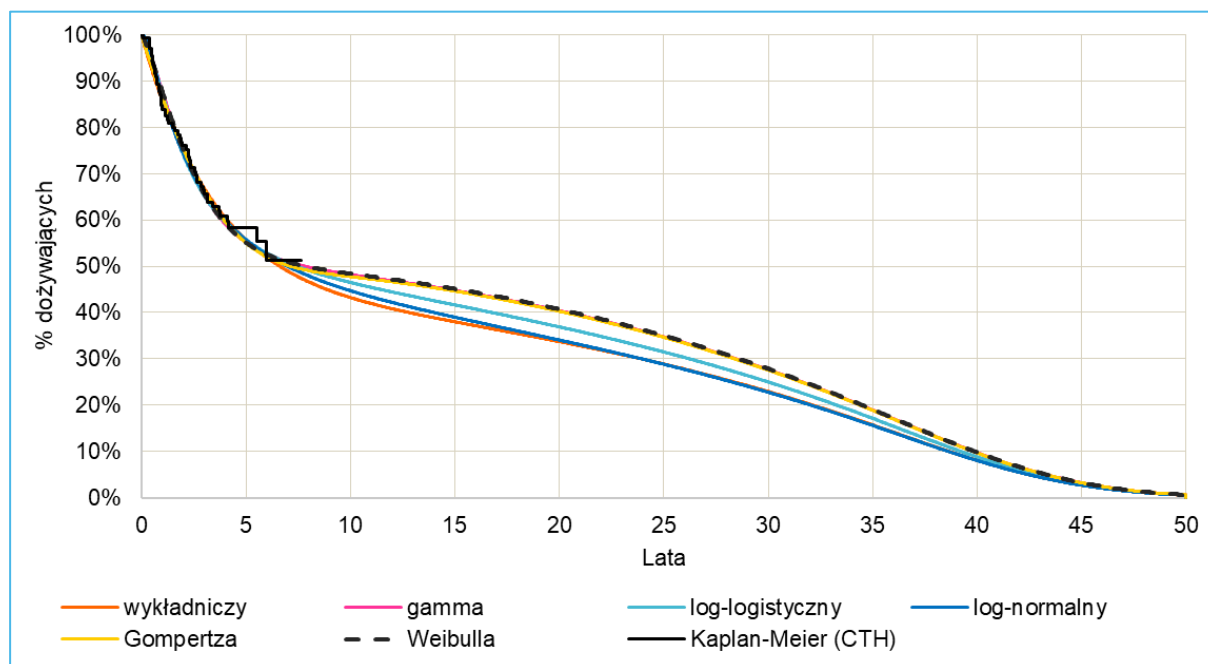
Model parametryczny	Odsetek wyleczeń dla modeli OS	
	Blin+CHT	CHT
Wykładniczy	78,7%	42,5%
gamma	80,8%	51,2%
Gompertza	81,4%	51,1%
log-logistyczny	79,0%	44,5%
log-normalny	78,3%	40,3%
Weibulla	81,2%	51,6%

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne, kolejno dla wnioskowanej technologii (Wykres 4) oraz komparatora (Wykres 5).

Wykres 4. Krzywa Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne OS dla Blin+CHT.



Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne OS dla CHT.



Wszystkie modele parametryczne wykazały dobre dopasowanie statystyczne oraz wizualne do danych z próby klinicznej w obu ramionach leczenia. Chociaż każdy z modeli wydaje się w podobnym stopniu odzwierciedlać krzywą Kaplana-Meiera do 4. roku, w kolejnych latach horyzontu analizy wszystkie modele zdają się nie doszacowywać przeżycia całkowitego w ramieniu blinatumomabu. Może to wynikać z niewielkiej liczby pacjentów pozostających w obserwacji długookresowej, co powoduje, że modele nadają mniejszą wagę tej części obserwacji w porównaniu z początkiem leczenia. W ocenie nie wzięto pod uwagę modelu uogólnionego gamma, ponieważ uzyskana estymacja wykazała się nadmiernym dopasowaniem (*over-fitting*), dając nierealistyczne projekcje OS oraz zaniżone odsetki wyleczeń.

Ponadto modele wykładniczy, log-normalny i log-logistyczny wykazały się niedoszacowaniem długoterminowego przeżycia w porównaniu z przeżyciem ogólnej populacji skorygowanym o wartość wskaźnika SMR. Skutkowało to zbieżnością krzywej OS dla CHT z krzywymi RFS dla tych modeli parametrycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe, za najbardziej wiarygodne uznano modele Weibulla, gamma i log-logistyczny. Długookresowe projekcje przeżycia w różnych okresach czasowych dla ww. modeli przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Estymowane długookresowe projekcje przeżycia całkowitego – modele log-normalny, wykładniczy, log-logistyczny (Blin+CHT i CHT).

Lata	model dla Blin+CHT			model dla CHT		
	Weibulla	gamma	log-logistyczny	Weibulla	gamma	log-logistyczny
5	79,2%	79,1%	79,2%	55,1%	55,2%	55,6%
10	75,8%	75,5%	74,4%	48,4%	48,2%	46,5%
15	70,9%	70,6%	69,3%	45,1%	44,8%	41,6%
20	64,0%	63,7%	62,5%	40,7%	40,4%	36,9%
30	43,8%	43,6%	42,7%	27,8%	27,6%	25,0%

Ostatecznie w analizie zdecydowano się przyjąć **model Weibulla** z uwagi na najlepsze dopasowanie statystyczne i wizualne, a także najbardziej wiarygodną ekstrapolację długoterminowego przeżycia dla obu ramion leczenia. Parametry wybranego modelu Weibulla OS dla wnioskowanej technologii (Blin+CHT) i komparatora (CHT) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Parametry podstawowych modeli Weibulla, dopasowanych do krzywych OS dla Blin+CHT i CHT.

Parametr	Blin+CHT	CHT
kształtu (<i>shape</i>)	0,528	0,260
skali (<i>scale</i>)	3,129	3,453
<i>cure rate</i> (<i>theta</i>)	1,460	0,065

Pozostałe modele MCM o dobrym dopasowaniu do danych i realistycznej projekcji przeżycia (gamma i log-logistyczne) testowano w analizie scenariuszowej.

5.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS)

W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów statystycznych AIC oraz BIC, oceniających dopasowanie modeli parametrycznych do danych pierwotnych.

Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla RFS wg kryteriów AIC i BIC (Blin+CHT vs CHT); niezależne dopasowanie krzywych.

Model parametryczny	Blin+CHT		CHT		Ranking AIC	Ranking BIC
	AIC	BIC	AIC	BIC		
wykładniczy	364,000	369,780	593,231	599,026	2	1
gamma	365,788	374,481	589,584	603,854	6	5
Gompertza	365,489	374,183	591,909	602,210	4	4
log-logistyczny	366,721	375,414	589,671	600,602	3	3

Model parametryczny	Blin+CHT		CHT		Ranking AIC	Ranking BIC
	AIC	BIC	AIC	BIC		
log-normalny	367,248	375,942	594,853	598,364	1	2
Weibulla	365,759	374,452	595,161	603,547	5	5

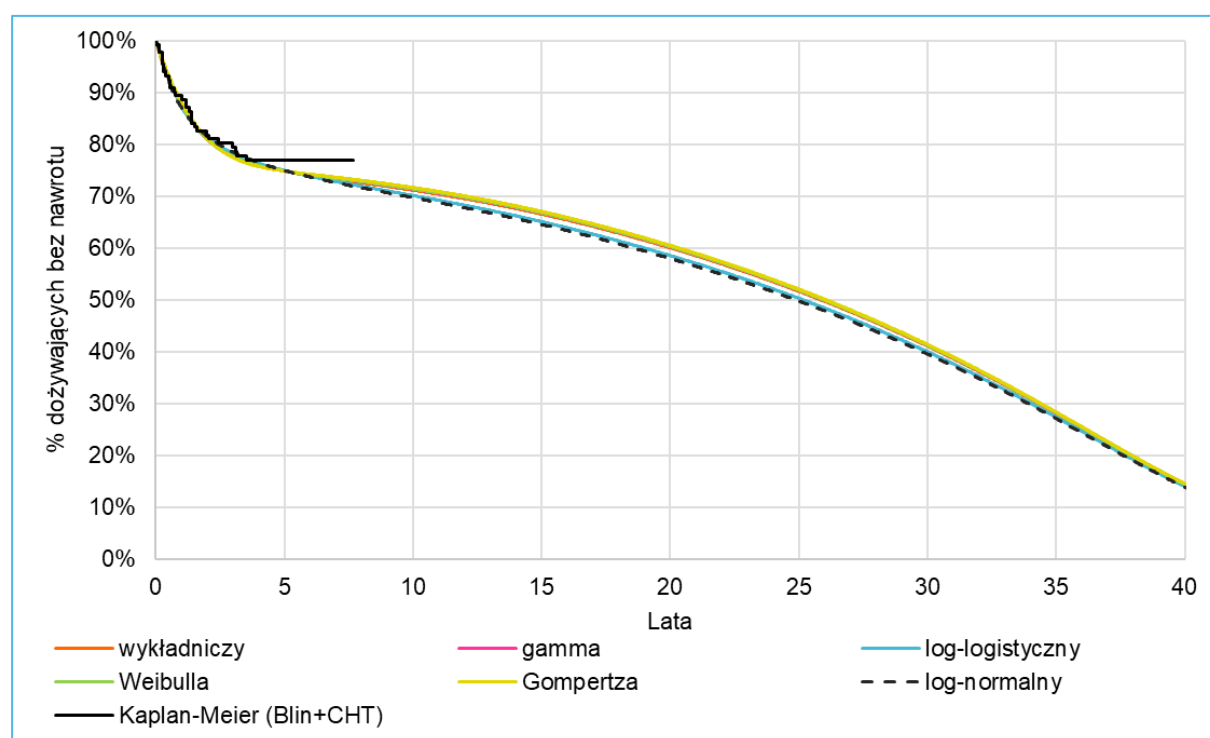
Estymowane w modelu MCM odsetki wyleczonych dla każdego z modeli parametrycznych RFS podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Odsetek wyleczeń w modelu MCM (dla RFS).

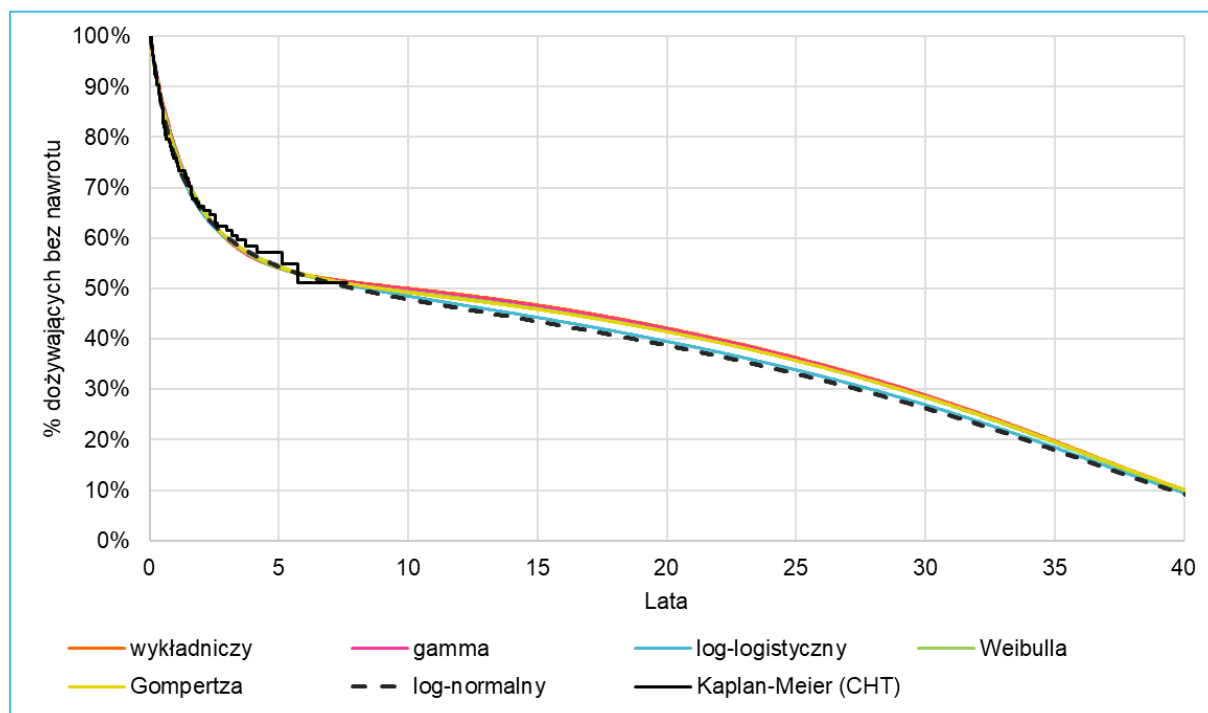
Model parametryczny	Odsetek wyleczeń dla modeli RFS	
	Blin+CHT	CHT
wykładniczy	76,2%	53,4%
gamma	76,4%	53,2%
Gompertza	76,8%	44,7%
log-logistyczny	73,4%	48,0%
log-normalny	72,8%	47,5%
Weibulla	76,4%	52,6%

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne, kolejno dla wnioskowanej technologii (Wykres 6) oraz komparatora (Wykres 7).

Wykres 6. Krzywa Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne RFS dla Blin+CHT.



Wykres 7. Krzywa Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne RFS dla CHT.



Wszystkie modele parametryczne wykazały dobre dopasowanie statystyczne oraz wizualne do danych z próby klinicznej w obu ramionach leczenia. Modele log-normalny, wykładniczy i log-logistyczny uzyskały trzy najlepsze wyniki dopasowania statystycznego. W ocenie nie wzięto pod uwagę modelu uogólnionego gamma, ponieważ uzyskana estymacja wykazała się nadmiernym dopasowaniem (*over-fitting*), dając nierealne wyniki RFS (z niską frakcją wyleczeń). Ocenę przeżycia wolnego od nawrotu, estymowanego w różnych okresach czasowych dla każdego z trzech najlepszych modeli MCM przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 12. Estymowane długookresowe projekcje przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) – modele log-normalny, wykładniczy, log-logistyczny (Blin+CHT i CHT).

Lata	Blin+CHT			CHT		
	log-normalny	wykładniczy	log-logistyczny	log-normalny	wykładniczy	log-logistyczny
5	75,0%	74,9%	75,0%	54,3%	54,0%	54,4%
10	69,7%	71,2%	70,2%	47,8%	50,0%	48,5%
15	64,6%	66,6%	65,1%	43,5%	46,7%	44,2%
20	58,0%	60,1%	58,6%	38,7%	42,1%	39,5%
30	39,6%	41,1%	40,0%	26,2%	28,8%	26,9%

Ostatecznie w analizie zdecydowano się przyjąć **model log-normalny**, z uwagi na jednocześnie najlepsze dopasowanie statystyczne, dobre dopasowanie wizualne oraz wiarygodną ekstrapolację krzywej RFS dla

obu ramion leczenia. Parametry wybranego modelu log-normalnego RFS dla wnioskowanej technologii (Blin+CHT) i komparatora (CHT) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Parametry podstawowych modeli log-normalnych, dopasowanych do krzywych RFS dla Blin+CHT i CHT.

Parametr	Blin+CHT	CHT
kształtu (<i>shape</i>)	2,628	2,645
skali (<i>scale</i>)	0,354	0,349
<i>cure rate (theta)</i>	0,983	-0,098

Pozostałe modele MCM o dobrym dopasowaniu do danych i realistycznej projekcji przeżycia (wykładnicze i log-logistyczne) testowano w analizie scenariuszowej.

5.3 Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) w okresie bez nawrotu ALL

W badaniu *E1910* pacjenci zostali zrandomizowani według wskazania do poddania ich przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie randomizacji. Pacjenci ze wskazaniem do przeszczepienia, włączeni do ramienia ocenianej interwencji, przeszli HSCT po dwóch cyklach leczenia blinatumomabem, natomiast pacjenci w ramieniu SoC (standardowej chemioterapii) mogli zostać poddani HSCT w dowolnym momencie, w trakcie lub zamiast chemioterapii konsolidującej. Według danych dostarczonych przez Wnioskodawcę wraz z modelem (dotyczących populacji chorych na ALL niezależnie od MRD; dane niepublikowane), w populacji wnioskowanej HSCT przed nawrotem choroby otrzymało [REDACTED] pacjentów leczonych Blin+CHT oraz [REDACTED] pacjentów leczonych CHT.

5.4 Leczenie w nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej

Pacjenci, u których doszło do nawrotu ALL, mogli otrzymać leczenie systemowe drugiej linii, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Uwzględnione w analizie terapie obejmują blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny, chemioterapię ratunkową (FLAG-IDA, uważana za standard leczenia dla pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową; obejmuje fludarabinę, cytarabinę, idarubicynę i filgrastym) lub terapię komórkami CAR-T.

W modelu uwzględniono możliwość zastosowania blinatumomabu po nawrocie ALL, tj. we wskazaniu refundowanym również w warunkach polskich w ramach programu lekowego B.65. Zgodnie z opisem programu B.65, pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

prekursorowych linii B mogą otrzymać 2 cykle leczenia. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni podawania leku w ciągłej infuzji. Poszczególne cykle oddzielone są 14-dniowym okresem bez leczenia. Schemat podsumowano w tabeli poniżej. Zalecana dobową dawkę jest ustalana według masy ciała (Tabela 14). Pacjentom o masie ciała 45 kg lub większej podaje się stałą dawkę, a pacjenci ważący mniej niż 45 kg otrzymują dawkę obliczoną w oparciu o pole powierzchni ciała (pc.) (*ChPL BLINCYTO*).

Tabela 14. Schemat podania blinatumomabu w leczeniu nawrotu ALL (*ChPL BLINCYTO*).

Masa ciała	Cykl 1.			Cykl 2.	
	Dni 1.-7.	Dni 8.-28.	Dni 29.-42.	Dni 1.-28.	Dni 29.-42.
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	9 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji	28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji		28 mikrogramów/dobę w ciągłej infuzji	
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	5 mikrogramów/m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 9 mikrogramów/dobę)	15 mikrogramów/m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/dobę)	14-dniowa przerwa w leczeniu	15 mikrogramów/m ² pc./dobę w ciągłej infuzji (nie przekraczać 28 mikrogramów/dobę)	14-dniowa przerwa w leczeniu

Inotuzumab ozogamycyny jest zalecany do stosowania w dawce 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawany w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.). W kolejnych cyklach zalecana dawka inotuzumabu ozogamycyny to 1,5 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,5 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.) u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi, lub 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.) u pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi. Kolejne cykle leczenia powinny trwać 4 tygodnie (*ChPL Besponsa*). W modelu przyjęto, że pacjenci po nawrocie ALL otrzymają 3 cykle leczenia inotuzumabem ozogamycyny (tj. 9,49 podań).

W kolejnej tabeli podsumowano schemat podania terapii FLAG-IDA.

Tabela 15. Schemat stosowania terapii FLAG-IDA.

Cykl	Substancja czynna	Dawka	Liczba podań	Odsetek pacjentów
1	Fludarabina	30	5	■
	Cytarabina	2000	5	■
	Idarubicyna	8	3	■
	Filgrastym	0,005	14	■
2	Fludarabina	30	5	■
	Cytarabina	2000	5	■

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Cykl	Substancja czynna	Dawka	Liczba podań	Odsetek pacjentów
3	Idarubicyna	8	3	■
	Filgrastym	0,005	14	■
	Fludarabina	30	5	■
	Cytarabina	2000	5	■
	Idarubicyna	8	3	■
	Filgrastym	0,005	14	■
4	Fludarabina	30	5	■
	Cytarabina	2000	5	■
	Idarubicyna	8	3	■
	Filgrastym	0,005	14	■

W ramach terapii CAR-T uwzględniono kolejno: procedury leukaferazy oraz przebywania pacjenta na oddziale intensywnej terapii (OIT), chemioterapię limfodeplecyjną (fludarabina + cyklofosfamid), terapię pomostową (allopurinol, deksametazon, winkrystyna, metotreksat, kotrimoksazol), oraz podanie CAR-T. W programie lekowym B.65, w leczeniu dorosłych chorych na oporną lub nawrotową ALL stosuje się tisagenlecleucel (pacjenci w wieku do 25 lat włącznie) albo breksukabtagen autoleucel (pacjenci w wieku 26 lat i powyżej); jako, że wyjściowy wiek pacjentów w modelu wynosi 50 lat, w analizie uwzględniono wyłącznie stosowanie breksukabtagenu autoleucelu. W tabeli poniżej podsumowano procedury uwzględnione w modelu w ramach terapii CAR-T.

Tabela 16. Procedury uwzględnione w ramach terapii CAR-T w leczeniu nawrotu ALL.

Procedura/leczenie	Substancja czynna	Dawka	Liczba podań	Odsetek pacjentów
Leukaferaza	-	-	-	■
Pobyt na OIT	-	Średni czas pobytu: 1,78 dnia	-	■
Chemioterapia limfodeplecyjna	Fludarabina	25 mg/m ²	3	■
	Cyklofosfamid	900 mg/m ²	1	■
Terapia pomostowa	Allopurinol	100 mg/m ²	15	■
	Deksametazon	6 mg/m ²	14	■
		3 mg/m ²	7	■
	Winkrystyna	1,5 mg/m ²	3	■
	Metotreksat	12 mg	2	■
	Kotrimoksazol	480 mg	12	■

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Procedura/leczenie	Substancja czynna	Dawka	Liczba podań	Odsetek pacjentów
CAR-T	Brexucabtagen autoleu- cel	Jednorazowa	-	■

Ponadto, w stanie po wystąpieniu nawrotu ALL pacjenci mogli również zostać poddani przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. W takich przypadkach terapie 2. linii służyłyby jako leczenie pomostowe przed przeprowadzeniem HSCT. Odsetek pacjentów poddanych HSCT po nawrocie ALL przyjęto według wyników badania *E1910*. Spośród 15 chorych w ramieniu Blin i 32 pacjentów w ramieniu SoC, u których wystąpił nawrót ALL, przeszczepienie komórek macierzystych przeprowadzono odpowiednio u 3 pacjentów (■) w ramieniu Blin oraz 5 chorych (■) w ramieniu SoC.

5.5 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub wyższym. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie danych z próby klinicznej *E1910*. Dane zdarzenie niepożądane zostało uwzględnione w analizie, jeżeli wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion leczenia. Dodatkowo uwzględniono zdarzenie „zespół uwalniania cytokin”, mimo iż dotyczyło ■ pacjentów w grupie Blin+CHT, gdyż jest AE specyficznym dla leczenia blinatumomabem i wiąże się ze znacznym zużyciem zasobów.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. lub wyższym, przyjęte w modelu przedstawia kolejna tabela.

Tabela 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę).

Zdarzenie niepożądane	Blinatumomab w terapii konsolidującej ■	Standardowa chemioterapia konsolidująca ■
Afazja	■	■
Biegunka	■	■
Ból głowy	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■
Hiperglikemia	■	■
Hipertriglicerydemia	■	■
Hipotensja	■	■
Nadciśnienie tętnicze	■	■
Niedokrwistość	■	■
Nudności	■	■

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Zdarzenie niepożądane	Blinatumomab w terapii konsolidującej	Standardowa chemioterapia konsolidująca
Sepsa		
Zakażenie związane z portem naczyniowym		
Zespół uwalniania cytokin		
Zmęczenie		
Zmniejszenie liczby neutrofili		
Zmniejszona liczba białych krwinek		
Zmniejszona liczba limfocytów		
Zmniejszona liczba płytek krwi		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej		
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej		

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia, związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem (Rozdział 6.6). Wystąpienie zdarzenia niepożądanego wiąże się także z naliczeniem pacjentowi obniżenia wartości użyteczności zdrowia (zob. Rozdział 5.6.3).

5.6 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym dla mosunetuzumabu, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od nawrotu choroby,
- Okres po nawrocie choroby,
- Zgon.

5.6.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na nowo zdiagnozowaną ostrą białaczkę limfoblastyczną, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu **30 stycznia 2025 r.** w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez *Pubmed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 18. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki limfoblastycznej.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj badania	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D lub HUI (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje) Analizy ekonomiczne; do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne.	Inny rodzaj badania
Populacja	Dorośli chorzy na nowo zdiagnozowaną ostrą białaczkę limfoblastyczną	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Wyniki	Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (np. podział na okres wolny od nawrotu i po nawrocie choroby)	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających co najmniej jednemu z wyróżnionych stanów modelu
Metoda pomiaru	Kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ-5D, SF-6D, HUI-3, 15D), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonych jednym ze zdefiniowanych powyżej kwestionariuszu, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru	Inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia
Język	Angielski lub polski	Inny niż określony w kryteriach włączenia

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (*Pubmed*) zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

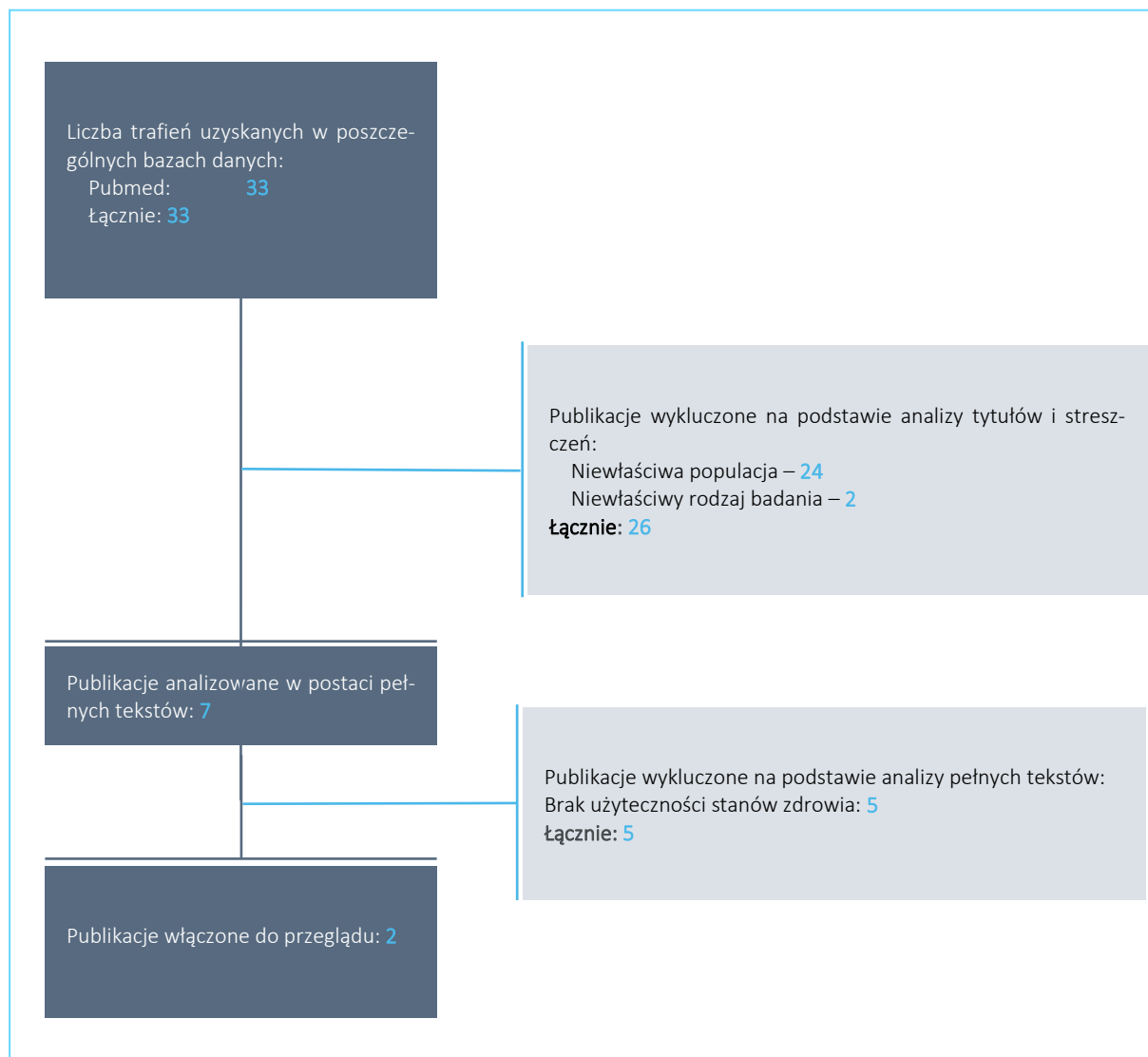
Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z nowo zdiagnozowaną białaczką limfoblastyczną (MEDLINE przez PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	acute lymphoblastic leukaemia OR "ALL"	53 527
2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR eq5[tiab] OR "eq-5d"[tiab] OR "hui2"[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short form six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	20 311
3	#1 AND #2	33

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano 33 wyniki. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 7 publikacji.

Na zamieszczonym diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem ALL.



Nie odnaleziono żadnych opracowań, które zawierałyby wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu ekonomicznym. Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono jedną publikację (*Kantarjian 2018*), w której odnaleziono wartość dla użyteczności stanu zdrowia po nawrocie choroby. Dane dotyczące publikacji podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, uwzględnione interwencje	Metodyka	Podane wartości użyteczności
Kantarjian 2018	Analiza PROs chorych na R/R ALL, leczonych inotuzumabem ozogamycyny (InO) w ramach badania RCT INO-VATE ¹	- Populacja: pacjenci z R/R ALL (dane z badania klinicznego INO-VATE¹) - Interwencja vs komparator: InO vs SoC	EQ-5D	Po nawrocie: - inO: 0,77 (SE: 0,01) - SoC: 0,76 (SE: 0,02)

1 Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2016;375:740-753.;

W publikacji *Kantarjian 2018* przedstawiono wyniki oceny stanu zdrowia zgłaszanego przez pacjentów (*Patient-Reported Outcomes*) z oporną lub nawrotową ostrą białaczką limfoblastyczną. Według oceny wejściowej, stan zdrowia pacjentów w momencie włączenia do analizy (tj. w stanie choroby opornej lub nawrotowej wynosił 0,77 w ramieniu InO oraz 0,76 w ramieniu SoC) w ocenie według kwestionariusza EQ-5D.

5.6.2 Niepublikowane użyteczności z badania BLAST

W badaniu *E1910* nie przeprowadzono oceny jakości życia pacjentów, w związku z tym w niniejszej analizie wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników jednoramiennego badania *open-label* II fazy *BLAST* (publikacja główna: *Gökbüget 2018*), oceniającego efektywność blinatumomabu w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z MRD, oraz wyników raportu NICE dla blinatumomabu w tym samym wskazaniu (*NICE TA589*). Uwzględnienie wyników z tych dokumentów pozwoliło na ocenę użyteczności chorych na ALL niezależnie od statusu MRD.

Wartości użyteczności z badania przeliczono na wartości ceny kwestionariusza EQ-5D przy użyciu taryf brytyjskich, przy użyciu uogólnionego modelu liniowego równań szacunkowych, z wartościami użyteczności EQ-5D jako zmienną zależną i kowariantami dla wartości wyjściowej, statusu MRD, zmiennej zależnej od czasu dla leczenia blinatumomabem lub czasu bez leczenia blinatumomabem, oraz zmiennej zależnej od czasu dla zgonu w ciągu 6 miesięcy. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów regresji w oparciu o wartości użyteczności EQ-5D z badania *BLAST* (*BLINCYTO Technical Report 2024*, dane niepublikowane).

Tabela 21. Oszacowania parametrów regresji w oparciu o wartości użyteczności EQ-5D z badania *BLAST* (*BLINCYTO Technical Report 2024*).

Parametr	Wartość (SE)
Wyraz wolny	██████
Użyteczność wyjściowa	██████
Stan wolny od nawrotu przy braku terapii vs przy prowadzonej terapii	██████
MRD- vs MRD+	██████
Zgon w okresie ≤ 6 miesięcy vs > 6 miesięcy	██████

W modelu uwzględniono obniżenie użyteczności o █████ u pacjentów otrzymujących blinatumomab z uwagi na możliwe ewentualne obniżenie jakości życia związane z podaniem leku we wlewie dożylnym. W przypadku pacjentów, u których raportowano zgon w okresie 6 miesięcy zastosowano obniżenie użyteczności wynoszące █████, zgodnie ze współczynnikami regresji.

5.6.3 Użyteczności przyjęte w modelu

W analizie ekonomicznej przyjęto następujące wartości użyteczności:

- użyteczność w stanie wolnym od nawrotu choroby,
- utrata użyteczności związana z podaniem blinatumomabu,
- utrata użyteczności związana z obecnością minimalnej choroby resztkowej (MRD),
- utrata użyteczności związana z opieką końca życia (w okresie < 6 miesięcy przed zgonem)
- użyteczność w stanie po nawrocie ALL.

Dla stanów: wolnego od nawrotu ALL, utraty użyteczności związanej z podaniem BLIN, utraty użyteczności związanej z MRD, oraz utraty użyteczności związanej z opieką końca życia, przyjęto użyteczności obliczone na podstawie danych z badania *BLAST* (zob. Rozdział 5.6.2).

Wybór badania *BLAST* jako podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności uznano za zasadny, ponieważ w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji, które zawierałyby wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu ekonomicznym. Dodatkowo populacja uwzględniona w badaniu *BLAST* jest zasadniczo zgodna z populacją docelową analizy. Warto zaznaczyć, że w próbie klinicznej *E1910*, zgodnie z opublikowanym schematem leczenia, pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z MRD+ byli przypisani wyłącznie do ramienia leczenia blinatumomabem w terapii konsolidującej, co wynikało z rejestracji blinatumomabu we wskazaniu leczenia chorych na ALL z MRD+ (*ChPL BLINCYTO*, rejestracja wskazania na podstawie wyników próby klinicznej *BLAST* [*Gökbüget 2018*]).

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Z uwagi na ograniczoną liczbę ocen jakości życia po nawrocie u chorych z ALL w badaniu *BLAST*, do oszacowania wartości użyteczności w stanie po nawrocie choroby wykorzystano wyniki pacjentów otrzymujących terapię standardową w badaniu *TOWER*, oceniającym efektywność blinatumomabu względem SoC u chorych na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną (*NICE TA450*). Wartości HRQoL zostały zmapowane z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 na EQ-5D przy użyciu algorytmu przedstawionego w publikacji *Longworth 2014*. Przyjęto, że jakość życia pacjentów w stanie nawrotu ALL w próbie klinicznej *BLAST* będzie podobna do jakości życia chorych w badaniu *TOWER*, którzy nie przyjęli wcześniejszej terapii ratunkowej, u których raportowano chorobę nawrotową. Model regresji logistycznej został użyty do oszacowania prawdopodobieństwa, że grupa chorych z nawrotem w badaniu *BLAST* będzie podobna do grupy chorych z R/R ALL w badaniu *TOWER*. Wagi zostały wygenerowane dla pacjentów ujętych w próbie *TOWER*, aby dopasować ich do pacjentów w badaniu *BLAST*. W rezultacie uzyskano średnią wartość EQ-5D wynoszącą [REDACTED] dla stanu po nawrocie ALL – wartość tę wykorzystano w analizie. Przyjęte wartości użyteczności podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wartości użyteczności przyjęte w analizie.

Parametr	Wartość użyteczności (SE)	Źródło
użyteczność w stanie wolnym od nawrotu choroby (bez uwzględnienia obniżenia użyteczności z powodu MRD)	[REDACTED]	Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
użyteczność w stanie wolnym od nawrotu choroby (po uwzględnieniu utraty użyteczności z powodu MRD)	[REDACTED]	Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
utrata użyteczności związana z potwierdzeniem obecności MRD	[REDACTED]	Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
utrata użyteczności związana z podaniem BLIN	[REDACTED]	Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
utrata użyteczności związana z opieką końca życia	[REDACTED]	Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
użyteczność w stanie po nawrocie ALL.	[REDACTED]	Na podstawie wyników badania <i>TOWER</i> i <i>BLAST</i>

W obliczeniach wprowadzono korektę o użyteczności związane z wiekiem dla populacji ogólnej. Dane zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2021*, w której podano wartości użyteczności w przedziałach 10-letnich (zob. Tabela 23).

Tabela 23. Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wiekiem (*Golicki 2021*).

Przedział wiekowy	Średnia użyteczność w populacji ogólnej kobiet	Średnia użyteczność w populacji ogólnej mężczyzn
16-24 lat	0,981	0,985

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Przedział wiekowy	Średnia użyteczność w populacji ogólnej kobiet	Średnia użyteczność w populacji ogólnej mężczyzn
25-34 lat	0,973	0,978
35-44 lat	0,966	0,969
45-54 lat	0,924	0,947
55-64 lat	0,908	0,89
65-74 lat	0,845	0,88
≥ 75 lat	0,749	0,78

Biorąc pod uwagę długość horyzontu czasowego modelu, uwzględniono wartości użyteczności dopasowane pod względem wieku i płci do populacji ogólnej, aby uwzględnić pogarszanie się jakości życia związanej ze zdrowiem w miarę starzenia się pacjentów, poprzez proporcjonalne dostosowanie modelowanych użyteczności do względnego spadku wartości użyteczności populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku w czasie.

Dodatkowo w modelu przyjęto, że pacjenci przejdą na użyteczności populacji ogólnej po pięciu latach, ponieważ mogą zostać uznani za wyleczonych i nie odczuwać już obniżonej jakości życia związanej z ostrą białaczką limfoblastyczną. Nie odnaleziono publikacji na temat oceny długoterminowej spadków wartości użyteczności dla pacjentów z ALL, jednak w modelu uwzględniono scenariusz zastosowania długoterminowego obniżenia jakości życia z powodu skutków ALL, wynoszącego [] pomnożonego przez użyteczność populacji ogólnej, dopasowane pod względem wieku i płci. Obniżenie to obliczono poprzez podzielenie wartości użyteczności w stanie wolnym od nawrotu ([]) przez użyteczność populacji ogólnej dopasowaną do średniej wieku populacji wejściowej badania E1910 (tj. 50 lat).

Ponadto, na podstawie źródeł literaturowych w niniejszej analizie uwzględniono obniżenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące obniżenia użyteczności wraz ze źródłami podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 24. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs, uwzględnione w modelu (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę).

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności (SE)	Czas trwania zdarzenia (SE) [dni]	Źródło
Afazja	[]	[]	Założenie autorów modelu
Biegunka	[]	[]	Nafees 2008
Ból głowy	[]	[]	Sullivan 2011
Gorączka neutropeniczna	[]	[]	Nafees 2008
Hiperglikemia	[]	[]	Sullivan 2011

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności (SE)	Czas trwania zdarzenia (SE) [dni]	Źródło
Hipertriglicydemia	██████	██████	Założenie autorów modelu
Hipotensja	██████	██████	NICE TA783
Nadciśnienie tętnicze	██████	██████	Utrata użyteczności: założenie utraty użyteczności zgodnie z utratą użyteczności przy wystąpieniu hipotensji; czas trwania AEs: NICE TA893
Niedokrwistość	██████	██████	Swinburn 2010
Nudności	██████	██████	Założenie utraty użyteczności zgodnie z utratą użyteczności przy wystąpieniu biegunki
Sepsa	██████	██████	Tolley 2013
Zakażenie związane z portem naczyniowym	██████	██████	Założenie utraty użyteczności zgodnie z utratą użyteczności przy wystąpieniu sepsy
Zespół uwalniania cytokin	██████	██████	Howell 2022
Zmęczenie	██████	██████	Utrata użyteczności: Lloyd 2006; czas trwania AEs: NICE TA642
Zmniejszenie liczby neutrofilii	██████	██████	NICE TA520
Zmniejszona liczba białych krwinek	██████	██████	NICE TA520
Zmniejszona liczba limfocytów	██████	██████	NICE TA783
Zmniejszona liczba płytek krwi	██████	██████	NICE TA653
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	██████	██████	NICE TA893
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	██████	██████	Założenie utraty użyteczności zgodnie z utratą użyteczności przy zwiększonej aktywności ALT; NICE TA893
Obniżenie użyteczności łącznie	██████ ██████	██████	Średnia ważona utraty użyteczności wg AEs, z uwzględnieniem odsetka pacjentów u których raportowano AEs (zob. Tabela 17) oraz czas ich trwania

Dodatkowo w modelu uwzględniono spadek użyteczności związany z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). W modelu przyjęto założenie, że pacjenci po HSCT doświadczą spadku użyteczności, aby odzwierciedlić związane z procedurą zdarzenia niepożądane lub powikłania. Uwzględniono obniżenie użyteczności o █████, wartość tę naliczano przez jeden rok, zgodnie z danymi z publikacji Sung 2003 oraz raportami NICE TA554 oraz NICE TA893. Utrata użyteczności związana z HSCT jest naliczana jako jednorazowy spadek w pierwszym cyklu modelu do odsetka chorych, którzy otrzymali HSCT przed nawrotem ALL. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali HSCT po nawrocie, spadek użyteczności związany z HSCT naliczano jako jednorazowe obniżenie użyteczności w momencie nawrotu choroby aż do momentu wyleczenia trwającego 5 lat.

W tabeli poniżej podsumowano wartości użyteczności przyjęte w analizie modelu (bez oddzielnie naliczanej korekty ze względu na wiek).

Tabela 25. Wartości użyteczności przyjęte w analizie.

Parametr	Wartość użyteczności (SE)	Źródło
użyteczność w stanie wolnym od nawrotu choroby (bez uwzględnienia obniżenia użyteczności z powodu MRD)		Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
użyteczność w stanie wolnym od nawrotu choroby (po uwzględnieniu utraty użyteczności z powodu MRD)		Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
utrata użyteczności związana z potwierdzeniem obecności MRD		Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
utrata użyteczności związana z podaniem blinatumomabu		Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
utrata użyteczności związana z HSCT		<i>Sung 2003, NICE TA554, NICE TA893</i>
utrata użyteczności związana z opieką końca życia		Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
użyteczność w stanie po nawrocie ALL.		Na podstawie wyników badania <i>TOWER i BLAST</i>

6 Parametry kosztowe modelu

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem ostrej białaczki limfoblastycznej.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego. Ze względu na znikome udziały wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia, w szczególności pełne finansowanie ze środków budżetowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych, uznano, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty jednostkowe porównywanych interwencji (Blin+CHT vs CHT),
- koszty podania leczenia konsolidującego,

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia konsolidującego,
- koszty leczenia podtrzymującego,
- koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs),
- koszty 2. linii leczenia po nawrocie ostrej białaczki limfoblastycznej,
- koszty opieki końca życia.

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.5.2024) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 13/06/2024) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli. W obliczeniach przyjęto zaproponowane wyceny punktów rozliczeniowych wg Wariantu 3 zatwierdzonego do realizacji przez Ministra Zdrowia.

Tabela 26. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT WT.543.5.2024).

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagnostyczny)	1,77 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,84 zł
SZP – katalog produktów odrębnych	1,84 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,84 zł
SZP – katalog radioterapii	1,55 zł
SZP – przeszczepienia	1,67 zł
SOK – katalog zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	1,71 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,77 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,49 zł

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

6.1 Koszty leków (terapia konsolidująca)

Cenę jednostkową ocenianej technologii przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, przedstawionymi w Rozdziale 3. Koszt refundacji pełnej fiołki (38,5 µg) produktu BLINCYTO dla

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

płatnika publicznego w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 27. Koszt jednostkowy refundacji opakowania jednostkowego BLINCYTO dla płatnika w wariantach z/bez RSS.

Wariant	Koszt dla płatnika	Komentarz
Z uwzględnieniem RSS		
Bez uwzględnienia RSS		

Zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego, blinatumomab w leczeniu osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B w fazie konsolidacji jest podawany w 4 cyklach trwających po 28 dni w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji.

Jednostkowe opakowanie produktu BLINCYTO zawiera 38,5 µg/dobę (3,08 ml roztworu produktu BLINCYTO o stężeniu końcowym wynoszącym 12,5 µg/ml).

Tabela 28.

Dawka	Czas podania blinatumomabu w pompie kasetowej	Oczekiwana liczba otwartych fiolek	Objętość roztworu BLINCYTO w pompie/liczbę dni

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Alternatywna opcja rozliczania wykorzystanej części leku, w oparciu o proporcję zawartości dawki podanej w pełnym opakowaniu, [REDACTED]

Koszty refundacji blinatumomabu w poszczególnych scenariuszach rozliczania leku, w przeliczeniu na pełny 28-dniowy cykl w zalecanej dawce, podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 29. Scenariusze rozliczania opakowań leku BLINCYTO, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 µg.

Opcja rozliczenia BLINCYTO	Koszt cyklu 28-dniowego w zalecanej dawce 28 µg/d
Analiza podstawowa (wyniki zob. Rozdział 0): [REDACTED]	z RSS: [REDACTED] bez RSS: [REDACTED]
Analiza dodatkowa (wyniki zob. Rozdział 14.2): [REDACTED]	z RSS: [REDACTED] bez RSS: [REDACTED]
Analiza wrażliwości (wyniki zob. Rozdział 10): [REDACTED]	z RSS: [REDACTED] bez RSS: [REDACTED]

Schemat uwzględniony w ramach terapii konsolidującej (z uwzględnieniem blinatumomabu oraz bez uwzględnienia BLIN) przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 2.2 i 2.3.

W analizie podstawowej uwzględniono ponadto średnią względną intensywności dawki (RDI) blinatumomabu związaną z modyfikacją dawki produktu BLINCYTO w trakcie leczenia. Zgodnie z ChPL BLINCYTO, redukcja dawki bądź czasowe przerwanie leczenia jest dopuszczalne m.in. w przypadkach wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, zespołu rozpadu guza, objawów neurotoksyczności, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych lub innych znaczących klinicznie (według oceny lekarza prowadzącego) działań niepożądanych. Wartości RDI dla poszczególnych cykli terapii konsolidującej przedstawia Tabela 30.

Tabela 30. Średnia intensywność dawki (RDI) blinatumomabu w kolejnych cyklach terapii (dane niejawne, dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem).

Cykl leczenia	RDI
Terapia konsolidująca – cykl 1 – blinatumomab	[REDACTED]
Terapia konsolidująca – cykl 2 – blinatumomab	[REDACTED]
Terapia konsolidująca – cykl 6- blinatumomab	[REDACTED]
Terapia konsolidująca – cykl 8- blinatumomab	[REDACTED]

Do oszacowania kosztów substancji czynnych stosowanych w chemioterapii konsolidującej wykorzystano dane z komunikatu DGL, dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za bieżący rok (tj. okres od stycznia do listopada 2024 r.; DGL 27/01/2025), dane z aktualnego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 18/12/2024) oraz dane z postępowań przetargowych (platformazakupowa.pl). Poniżej zestawiono obliczone ceny jednostkowe za miligram substancji czynnych, uwzględnionych w modelu w cyklach, w których stosowano chemioterapię konsolidującą, tj.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

- w 3., 4., 5. i 7. cyklu terapii konsolidującej w ramieniu Blin+CHT (zob. schemat w Rozdziale 2.2, Tabela 1)
- we wszystkich (1.-4.) cyklach leczenia w ramieniu komparatora (zob. schemat w Rozdziale 2.3, Tabela 2).

Tabela 31. Ceny jednostkowe substancji czynnych podawanych w ramach terapii konsolidującej.

Schemat terapii	Dawkowanie	Droga podania	Cena jednostkowa	Źródło oszacowania
Cytarabina	75 mg/m ²	lv lub sc	0,0878 zł/mg	DGL 27/01/2025, wartość średnia za okres 1-11.2024 r.
Etopozyd	100 mg/m ²	iv	0,1545 zł/mg	DGL 27/01/2025, wartość średnia za okres 1-11.2024 r.
Metotreksat (it)	12,5 mg	it	0,0582 zł/mg	DGL 27/01/2025, wartość średnia za okres 1-11.2024 r.
Pegaspargaza	2000 IU/m ²	lv	2,0361 zł/mg	MZ 18/12/2024
Daunorubicyna	25mg/m ²	iv	0,9873 zł/mg	średnia z przetargów (platformazakupowa.pl)
Winkrystyna	1,4mg/m ²	iv	29,9770 zł/mg	średnia z przetargów (platformazakupowa.pl)
Cyklofosfamid (iv)	650mg/m ²	iv	0,0553 zł/mg	DGL 27/01/2025, wartość średnia za okres 1-11.2024 r.
Merkaptopuryna	60mg/m ²	po	0,0290 zł/mg	MZ 18/12/2024
Deksametazon	10mg/m ²	po	0,7335 zł/mg	MZ 18/12/2024

Zgodnie z badaniem *E1910* oraz projektem programu, w ramach terapii konsolidującej Blin+CHT podaje się maksymalnie 4 cykle blinatumomabu oraz 4 cykle chemioterapii; standardowe leczenie konsolidujące z zastosowaniem CHT również obejmuje maksymalnie 4 cykle leczenia (badanie *E1910*). Rozkład liczby podanych cykli w badaniu rejestracyjnym (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem), wykorzystany do obliczenia średniego kosztu całej terapii, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w ramieniu Blin+CHT lub CHT (dane z badania *E1910*).

Cykl terapii konsolidującej	Blinatumomab w terapii konsolidującej		Standardowa chemioterapia konsolidująca	
	Liczba leczonych	Odsetek leczonych	Liczba leczonych	Odsetek leczonych
Cykl 1 – blinatumomab	■	■	■	■
Cykl 2 – blinatumomab	■	■	■	■
Cykl 3 – CHT	■	■	■	■
Cykl 4- CHT	■	■	■	■

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Cykl terapii konsolidującej	Blinatumomab w terapii konsolidującej		Standardowa chemioterapia konsolidująca	
	Liczba leczonych	Odsetek leczonych	Liczba leczonych	Odsetek leczonych
Cykl 5- CHT	■	■	■	■
Cykl 6 – blinatumomab	■	■	■	■
Cykl 7- CHT	■	■	■	■
Cykl 8 – blinatumomab	■	■	■	■

Ostatecznie, średni całkowity koszt terapii konsolidującej obliczano jako sumę iloczynów (po wszystkich cyklach leczenia): liczby zużytych jednostek leków w cyklu (wyznaczonych na podstawie schematów dawkowania, zob. Tabela 1 Rozdział 2.2 oraz Tabela 2 Rozdział 2.3), cen jednostkowych substancji czynnych (zob. Tabela 31), z uwzględnieniem rzeczywistej intensywności dawki blinatumomabu (zob. Tabela 30) i odsetka chorych rozpoczynających poszczególne cykle leczenia (zob. Tabela 32). W kolejnej tabeli podsumowano koszty całkowite terapii konsolidującej w ramieniu blinatumomabu w terapii konsolidującej oraz standardowej chemioterapii konsolidującej, w przeliczeniu na jednego pacjenta, w podstawowym wariancie analizy.

Tabela 33. Koszt całkowity leków stosowanych w terapii konsolidującej na 1 pacjenta, Blin+CHT vs CHT.

Cykl terapii konsolidującej	Blin+CHT (z RSS)	Blin+CHT (bez RSS)	Standardowa chemioterapia konsolidująca (CHT)
Cykl 1 – blinatumomab	■	■	■
Cykl 2 – blinatumomab	■	■	■
Cykl 3 – CHT	■	■	■
Cykl 4- CHT	■	■	■
Cykl 5- CHT	■	■	■
Cykl 6 – blinatumomab	■	■	■
Cykl 7- CHT	■	■	■
Cykl 8 – blinatumomab	■	■	■
Suma	■	■	■

Średni koszt terapii konsolidującej w schemacie Blin+CHT wynosi ■ (z RSS) / ■ (bez RSS), natomiast średni koszt standardowej CHT – ■ w przeliczeniu na jednego pacjenta.

6.2 Koszty podania leków (terapia konsolidująca)

W analizie uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z podaniem leków, specyficzne dla polskiego systemu zdrowia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji. Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentom leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych - chemioterapia” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 34. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia ALL, stosowanych w programie lekowym oraz chemioterapii (NFZ 9/2025/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
Świadczenia z zakresu programów lekowych				
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,77	861,49 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,77	861,49 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,77	191,44 zł
Świadczenia z zakresu chemioterapii				
5.08.05.0000172	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	313	1,77 zł	554,01 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	181	1,77 zł	320,37 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,77 zł	690,30 zł
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych	686	1,77 zł	1 214,22 zł

Cykl leczenia blinatumomabem polega na ciągłym wlewie przez 28 dni, przy czym w warunkach programu lekowego do podania leku wykorzystywane są pompy kasetowe, które umożliwiają wykonanie wlewu w warunkach domowych. Zgodnie z informacją przekazaną przez Wnioskodawcę, inicjacja cyklu leczenia odbywa się w warunkach szpitalnych (4-dniowa hospitalizacja), a następnie co 4 dni rozliczana jest wizyta ambulatoryjna w celu wymiany pompy kasetowej. Na tej podstawie, w analizie podstawowej w każdym 28-dniowym cyklu Blin naliczono cztery świadczenia (osobodni) „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” oraz sześć świadczeń „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL)

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

W analizie wrażliwości testowano schemat podawania leku zgodnie z protokołem badania *E1910*, tj. 3 dni hospitalizacji w pierwszym i 2 dni hospitalizacji w kolejnych cyklach Blin (liczba wizyt ambulatoryjnych jak w analizie podstawowej).

W cyklach, w których stosowano chemioterapię konsolidującą, tj. w 3., 4., 5. i 7. cyklu terapii konsolidującej w ramieniu Blin+CHT oraz we wszystkich (1.-4.) cyklach leczenia w ramieniu komparatora, naliczano koszt hospitalizacji (świadczenie „hospitalizacja hematologiczna u dorosłych” z zakresu chemioterapii) oraz koszt ambulatoryjnego podania leków dożylnych (świadczenie, hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” z zakresu chemioterapii), przy czym liczbę osobodni w podziale na cykl leczenia i interwencję przyjęto zgodnie z protokołem badania *E1910*.

Liczbę dni hospitalizacji oraz podań ambulatoryjnych dla blinatumomabu oraz chemioterapii konsolidującej w kolejnych cyklach leczenia podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 35. Liczba świadczeń związanych z podaniem Blin+CHT i CHT.

Cykle leczenia	Blin+CHT		CHT	
	Liczba dni hospitalizacji	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Liczba dni hospitalizacji	Liczba wizyt ambulatoryjnych
Terapia konsolidująca – cykl 1 – blinatumomab	4	6	-	-
Terapia konsolidująca – cykl 2 – blinatumomab	4	6	-	-
Terapia konsolidująca – cykl 3- CHT	2	-	3	2
Terapia konsolidująca – cykl 4- CHT	2	-	2	3
Terapia konsolidująca – cykl 5- CHT	2	-	2	12
Terapia konsolidująca – cykl 6 – blinatumomab	4	6	-	-
Terapia konsolidująca – 7- CHT	2	-	2	3
Terapia konsolidująca – cykl 8- blinatumomab	4	6	-	-

Koszty podania naliczano zgodnie ze schematami dla każdego cyklu terapii (zob. Tabela 1, Rozdział 2.2 oraz Tabela 2, Rozdział 2.3). Średnie całkowite koszty podania leków w terapii konsolidującej u jednego pacjenta, z uwzględnieniem odsetków pacjentów otrzymujących poszczególne cykle leczenia, przedstawionych w Rozdziale 6.1 (Tabela 32), podsumowano w tabeli poniżej.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 36. Cykliczny koszt administracji leczenia (NFZ 9/2025/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).

Cykl leczenia	Blinatumomab w terapii konsolidującej	Standardowa chemioterapia konsolidująca
Terapia konsolidująca – cykl 1 – blinatumomab	4 491,77 zł	-
Terapia konsolidująca – cykl 2 – blinatumomab	3 977,45 zł	-
Terapia konsolidująca – cykl 3- CHT	2 854,06 zł	4 460,95 zł
Terapia konsolidująca – cykl 4- CHT	2 652,60 zł	3 021,94 zł
Terapia konsolidująca – cykl 5- CHT	6 315,31 zł	6 555,13 zł
Terapia konsolidująca – cykl 6 – blinatumomab	2 503,05 zł	-
Terapia konsolidująca – 7- CHT	2 451,13 zł	2 518,29 zł
Terapia konsolidująca – cykl 8- blinatumomab	2 400,18 zł	-
Suma	27 645,55 zł	16 556,32 zł

Koszt administracji leczenia chorych na ALL w ramieniu Blin wynosi 27,6 tys. zł, natomiast standardowej CHT 16,6 tys. zł w przeliczeniu na jednego pacjenta.

6.3 Koszty diagnostyki i monitorowania (terapia konsolidująca)

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją produktu leczniczego BLINCYTO (leczenie w ramach programu lekowego), koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia Blin+CHT rozliczane będą poprzez świadczenie ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia wnioskowaną technologią pokrywa się z zakresem diagnostyki w obowiązującym programie leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (MZ 18/12/2024), w związku z powyższym, roczny koszt diagnostyki we wnioskowanym programie przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia „5.08.08.0000073. Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ponatynib, blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny)” (zał 1l do NFZ 9/2025/DGL), które wynosi 9196,8 punktu. Po uwzględnieniu ceny punktu świadczenia w wysokości 1,77 zł (zgodnie z AOTMiT WT.543.5.2024), koszt świadczenia wynosi 16 278,34 zł) – podsumowanie w tabeli poniżej.

Tabela 37. Koszt diagnostyki w trakcie leczenia we wnioskowanym programie lekowym (NFZ 9/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ponatynib, blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny)	9196,8	1,77	16 278,34 zł

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Koszt ten naliczono jednorazowo na początku pierwszego cyklu modelu.

W przypadku standardowej terapii konsolidującej (CHT) naliczono świadczenie 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z Katalogu świadczeń wspomagających (zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL) w każdym miesiącu leczenia; wycenę świadczenia przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 38. Koszt diagnostyki w trakcie terapii konsolidującej (NFZ 10/2024/DGL, AOT-MiT WT.543.5.2024).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego *	Cena świadczenia
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,77 zł	478,61 zł

W obliczeniach uwzględniono odsetek chorych leczonych w kolejnych cyklach (zob. Tabela 32) – wyniki kosztowe podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 39. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii konsolidującej w ramieniu komparatora (CHT).

Cykl leczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia
Terapia konsolidująca – cykl 1- CHT	390,99 zł
Terapia konsolidująca – cykl 2- CHT	295,71 zł
Terapia konsolidująca – cykl 3- CHT	404,14 zł
Terapia konsolidująca – cykl 4- CHT	246,43 zł
łącznie	1 337,27 zł

Koszty te naliczono jednorazowo, odpowiednio dla każdego cyklu, uzyskując łączny koszt 1 337,27 zł.

6.4 Koszty leczenia podtrzymującego

W modelu przyjęto, że po zakończeniu terapii konsolidującej pacjenci niezależnie od stosowanego ramienia leczenia będą otrzymywali terapię podtrzymującą. Schemat terapii został przyjęty zgodnie ze schematem w próbie klinicznej E1910 (Litzow 2024)– szczegóły w poniższej tabeli.

Tabela 40. Schemat chemioterapii w ramach leczenia podtrzymującego (Litzow 2024).

Substancja czynna	Dawkowanie	Droga podania	Liczba dawek	Schemat podania
Merkaptopuryna	75 mg/m ²	po	7	codziennie
Metotreksat (po)	20 mg/m ²	po	1	1/tydzień
Winkrystyna	1,4 mg/m ² (maksymalna dawka 2 mg)	lv	0,0077	dzień 1., co 3 miesiące
Prednizolon	60 mg/m ²	po	0,383	dni 1.-5., co 3 miesiące

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Substancja czynna	Dawkowanie	Droga podania	Liczba dawek	Schemat podania
Metotreksat (it)	12,5 mg	it	0,077	dzień 1., co 3 miesiące

Do oszacowania kosztów substancji czynnych stosowanych w ramach terapii podtrzymującej wykorzystano dane z komunikatu DGL, dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (uwzględniają średni koszt za styczeń-listopad 2024 r.; DGL 27/01/2025), dane z postępowań przetargowych (platformazakupowa.pl), a także informacje z najnowszego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (MZ 18/12/2024). Poniżej zestawiono obliczone ceny jednostkowe za miligram substancji czynnych, uwzględnionych w modelu.

Tabela 41. Ceny jednostkowe substancji czynnych podawanych w ramach terapii konsolidującej.

Schemat terapii	Liczba dawek	Droga podania	Cena jednostkowa	Źródło oszacowania
Merkaptopuryna	7	po	0,0290 zł/mg	MZ 18/12/2024
Metotreksat (po)	1	po	0,0459 zł/mg	MZ 18/12/2024
Winkrystyna	0,0077	iv	29,9770 zł/mg	średnia z przetargów (platformazakupowa.pl)
Prednizolon	0,383	po	0,0802 zł/mg	MZ 18/12/2024
Metotreksat (it)	0,077	it	0,0582 zł/mg	DGL 27/01/2025, wartość średnia za okres 1-11.2024 r.

Koszt leczenia wyznaczono poprzez przemnożenie liczby dawek zastosowanych w ramach terapii podtrzymującej w cyklu oraz cen jednostkowych substancji czynnych. W kolejnej tabeli podsumowano koszty leczenia podtrzymującego jednego pacjenta, w przeliczeniu na 1 cykl modelu (1 tydzień).

Tabela 42. Koszt leczenia podtrzymującego w tygodniowym cyklu.

Cykl leczenia	Koszty terapii	Koszty administracji leczenia
Merkaptopuryna	35,53 zł	0,00 zł
Metotreksat (po)	1,89 zł	0,00 zł
Winkrystyna	4,60 zł	52,92 zł
Prednizolon	3,71 zł	0,00 zł
Metotreksat (it)	0,22 zł	52,92 zł
Średni koszt tygodniowy	45,94 zł	105,84 zł

Średni koszt terapii podtrzymującej w jednym cyklu modelu, w ramieniu blinatumomabu w terapii konsolidującej wynosi 45,94 zł, natomiast w ramieniu standardowej chemioterapii konsolidującej 105,84 zł

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

w przeliczeniu na jednego pacjenta. W modelu przyjęto, że chorzy będą przyjmowali leczenie podtrzymujące przez okres 2,5 roku (licząc od rozpoczęcia terapii konsolidującej) lub do nawrotu ALL.

6.5 Koszty związane z HSCT (przed wystąpieniem nawrotu ALL)

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów związanych z allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek szpiku (alloHSCT):

- Koszty przeszczepienia
- Koszt badania zgodności tkankowej
- Koszt związany z poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego
- Koszt monitorowania po przeszczepie (wizyty, hospitalizacje, leki immunosupresyjne, przetoczenie preparatów krwi).

Koszt allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych obliczono w oparciu o średnią wycenę hospitalizacji w ramach grup JGP: S22 i S23, poprzez które możliwe jest rozliczenie alloHSCT, ważoną liczbą rozliczonych świadczeń u pacjentów z ALL. Dane ze statystyki JGP za 2023 rok przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Koszty przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych (statystyki.nfz.gov.pl, AOT-MiT WT.543.5.2024).

Procedura	Liczba hospitalizacji pacjentów z ALL	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt)	Wycena punktu rozliczeniowego	Koszt hospitalizacji
S22 Przeszczepienie allogenicznym komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	15 (25%)	167 129,74	1,67	279 106,67 zł
S23 Przeszczepienie allogenicznym komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	46 (75%)	333 211,55	1,67	556 463,29 zł
Łącznie	61 (100%)			488 260,84 zł*

*Średni ważony koszt hospitalizacji; za wagi przyjęto liczbę hospitalizacji chorych na ALL.

Dodatkowo:

- u pacjentów z allogenicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA (25% pacjentów z alloHSCT, zob. Tabela 43) doliczono koszt badania zgodności tkankowej u dawcy spokrewnionego w wysokości 552 zł, oszacowany na 2017 rok w raporcie AOTMiT „w sprawie ustalenia taryfy świadczeń gwarantowanych obejmujących badanie antygenów zgodności tkankowej przy typowaniu dawców komórek krwiotwórczych albo żywych

dawców wątroby lub nerki finansowanych w ramach produktu rozliczeniowego NFZ z katalogu świadczeń odrębnie kontraktowanych” (AOTMiT WT.541.38.2016). Koszt ten zaktualizowano o skumulowany wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii "Zdrowie" za lata 2017-2023 (134%), otrzymując 739,06 zł;

- u pacjentów z allogenicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (75% pacjentów z alloHSCT, zob. Tabela 43) doliczono koszt badania zgodności tkankowej u dawcy niespokrewnionego w wysokości 10 638 zł, oszacowany na podstawie wartości podpisanych umów na realizację doboru niespokrewnionych dawców szpiku z ośrodkami dobierającymi w 2023 r. (*Poltransplant 2024*). Koszt ten jest ponoszony przez Ministerstwo Zdrowia, zatem zasadne jest uwzględnienie go z perspektywy płatnika publicznego.

Średni koszt badania zgodności tkankowej wynosi zatem 8 203,97 zł ($= 25\% \times 739,06 \text{ zł} + 75\% \times 10\,638 \text{ zł}$). Ostatecznie, średni koszt związany z alloHSCT i doбором dawcy oszacowano na **496 464,81 zł** ($= 488\,260,84 \text{ zł} + 8\,203,97 \text{ zł}$).

Koszty związane z monitorowaniem stanu pacjenta po przeszczepie zaczerpnięto z analizy dla produktu leczniczego Iclusig (ponatynib), innego leku nowej generacji zarejestrowanego do leczenia ALL Ph+ (*AE Iclusig® 2015*) – szczegóły w kolejnej tabeli.

Tabela 44. Koszty związane z monitorowaniem po alloHSCT (*AE Iclusig® 2015*).

Kategoria świadczeń	1. rok	2. rok
Wizyty ambulatoryjne (na rok)	7 540,00	4 350,00
Leki immunosupresyjne (na rok)	2 026,30	-
Przetoczenia krwinek i płytek (na rok)	4 788,00	547,00
Przetoczenie limfocytów dawcy (na rok)	754,00	566,00
Hospitalizacje (na rok)	7 345,02	7 345,02
Łącznie (na rok)	22 453,32	12 808,02

Przedstawione powyżej koszty zaktualizowano o skumulowany wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii "Zdrowie" za lata 2016-2023 (133%), uzyskując łączny koszt **29 821,74 zł** w 1. roku oraz **17 011,18 zł** w 2. roku.

Koszty związane z alloHSCT naliczano jednorazowo w pierwszym cyklu modelu, u odsetka pacjentów otrzymujących przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w porównywanych ramionach badania *E1910* w okresie bez nawrotu choroby (26,1% w Blin+CHT i 29,1% w CHT; szczegóły w Rozdziale 5.3).

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

6.6 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano przyjmując założenie, że każdorazowe wystąpienie zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjenta. Założenie to jest spójne z definicją zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, uwzględnionych w modelu. Koszt pojedynczej hospitalizacji oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Przypisując grupy JGP kierowano się kodami klasyfikacji ICD-10 zdarzeń niepożądanych oraz statystykami NFZ dotyczącymi liczby hospitalizacji przypisanych danym kodom w ramach grupy, starając się wyselekcjonować najbardziej odpowiednią grupę dla danego zdarzenia (tj. o najwyższym odsetku hospitalizacji odpowiadających rozważanemu kodowi wskazania). Koszty leczenia AEs (z uwzględnieniem ceny punktu rozliczeniowego dla hospitalizacji do grup JGP w wysokości 1,84 zł; AOTMiT WT.543.5.2024) przedstawia kolejna tabela.

Tabela 45. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Koszt leczenia zdarzenia
Afazja; Ból głowy; Hiperglikemia; Hipertriglicerydemia; Zakażenie związane z portem naczyniowym; Zespół uwalniania cytokin; Zmęczenie; Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej; Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	S04 Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	4 193,89 zł
Biegunka; Nudności	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	3 558,85 zł
Gorączka neutropeniczna; Niedokrwistość	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	7 474,71 zł
Nadciśnienie tętnicze	E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	5 141,64 zł
Sepsa	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	21 365,69 zł
Zmniejszenie liczby neutrofilów; Zmniejszona liczba białych krwinek; Zmniejszona liczba limfocytów; Zmniejszona liczba płytek krwi	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	1 467,69 zł

Średni koszt leczenia AEs, przypadający na jednego pacjenta leczonego wnioskowaną technologią (Blin+CHT) lub komparatorem (CHT), obliczano jako sumę iloczynów: częstości występowania (zob. Tabela 17 w Rozdziale 5.5) i kosztu jednostkowego (zob. Tabela 45) każdego ze zdarzeń niepożądanych; oszacowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na jednego pacjenta.

Strategia leczenia konsolidującego	Średni koszt leczenia AEs / pacjenta
Blin+CHT	■
CHT	■

Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych naliczono jednorazowo, w pierwszym cyklu obliczeniowym modelu.

6.7 Koszty leczenia nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej (leczenie 2. linii)

W ramach dalszego leczenia po wystąpieniu nawrotu choroby, w modelu uwzględniono:

- koszty drugiej linii leczenia systemowego
- koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)

Odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w ramach 2. linii przyjęto zgodnie z opinią ■■■■■ (oszacowania dostarczone przez Wnioskodawcę) – szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 47. Odsetek chorych otrzymujących leczenie 2. linii (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę).

Leczenie 2. linii	Ramię blinatumomabu w terapii konsolidującej	Ramię standardowej chemioterapii konsolidującej
Blinatumomab	■	■
Inotuzumab ozogamycyny	■	■
CAR-T	■	■
FLAG-IDA	■	■
Brak aktywnego leczenia	■	■

Według ■■■■■, terapię CAR-T otrzyma ■■■■■ pacjentów z chorobą nawrotową w ramieniu Blin + CHT oraz ■■■■■ chorych w ramieniu CHT. Należy jednakże zauważyć, że odsetki te odnoszą się do pacjentów z nawrotem choroby, zatem – biorąc pod uwagę, że terapia blinatumomabem zmniejsza około dwukrotnie częstość nawrotów w modelu – odsetek otrzymujących CAR-T w przeliczeniu na jednego pacjenta jest niższy w ramieniu Blin+CHT.

Do oszacowań średniego kosztu leczenia nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej wykorzystano dane dotyczące dawkowania, czasu trwania terapii opisane w Rozdziale 5.4, odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne schematy leczenia (zob. Tabela 47) oraz koszty jednostkowe przedstawione poniżej.

W analizie uwzględniono koszty nabycia i podania leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia. W przypadku leków stosowanych w programie lekowym (blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny, CAR-T), uwzględniono odpowiedni ryczałt za diagnostykę w programie, natomiast w przypadku FLAG-IDA naliczano świadczenie okresowej oceny skuteczności chemioterapii (zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL). Ponadto, jako że kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii CAR-T dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia., u chorych leczonych CAR-T naliczono świadczenie 5.08.07.0000023 „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” o wycenie 338 pkt. (zał. 1k do NFZ 9/2025/DGL).

Koszt inotuzumabu ozogamycyny obliczono na 330 266,37 zł w oparciu o cenę efektywną obliczoną na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ (NFZ 9/2025/DGL) oraz uchwały Rady NFZ (UR NFZ 29/2024/IV), natomiast koszty terapii FLAG-IDA oszacowano na 4 733,55 zł w oparciu o schemat dawkowania (zob. Tabela 15) oraz dane z MZ 18/12/2024, DGL 27/01/2025, NFZ 10/2024/DGL, a także dane przetargowe (platformazakupowa.pl).

Koszty terapii CAR-T wraz z wykorzystanymi źródłami podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 48. Koszty terapii CAR-T.

Procedura/leczenie	Substancja czynna	Koszty leku/świadczenia	Koszty terapii	Koszty podania i monitorowania	Źródło
Leukafereza	-	8 928,98 zł	11 339,81 zł	-	Świadczenie „Przetoczenie limfocytów dawcy (DLI)” NFZ 107/2024/DSOZ, AOT-MiT WT.543.5.2024; wycena pobrania limfocytów (AOTMiT

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Procedura/leczenie	Substancja czynna	Koszty leku/świadczenia	Koszty terapii	Koszty podania i monitorowania	Źródło
WT.541.38.2016, wskaźnik CPI 2017-2023 wg GUS)					
Pobyt na OIT	-	5 182,24 zł	9 224,38 zł	-	AOTMiT 2020, wskaźnik CPI 2021-2023 wg GUS
Chemioterapia limfodeplecyjna	Fludarabina	307,64 zł^	969,06 zł	6 561,99 zł	MZ 18/12/2024, platformazakupowa.pl, NFZ 10/2024/DGL
	Cyklofosfamid	47,52 zł^	49,89 zł		
Terapia pomocowa	Allopurinol	7,86 zł^	102,60 zł	0,00 zł	MZ 18/12/2024
		8,99 zł^	109,44 zł		
	Deksametazon			0,00 zł	MZ 18/12/2024
		6,05 zł^	36,85 zł		
	Winkrystyna	59,95 zł^	156,48 zł	3 002,81 zł	platformazakupowa.pl, NFZ 10/2024/DGL
	Metotreksat	2,91 zł	5,07 zł	0,00 zł	MZ 18/12/2024
CAR-T	Kotrimoksazol	0,55 zł	5,76 zł	0,00 zł	MZ 18/12/2024
	Brexucabtagen autoleucel	-	1 359 999,72 zł	38 782,90 zł	NFZ 9/2025/DGL, UR NFZ 29/2024/IV, NFZ 10/2024/DGL
Łącznie			1 381 999,06 zł	48 347,70 zł	

^ średnia ważona kosztów poszczególnych dawek, za wagi przyjęto średnie wartości BSA dla danej dawki.

Koszty uwzględnionych terapii stosowanych w ramach dalszego leczenia, po uwzględnieniu udziałów poszczególnych terapii (zob. Rozdział 5.4, Tabela 47), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Koszty leczenia 2. linii ostrej białaczki limfoblastycznej.

Leczenie 2. linii	Koszty lekowe	Koszty administracji leczenia	Źródło
Blinatumomab			platformazakupowa.pl, dane od Wnioskodawcy
Inotuzumab ozogamycyny	330 266,37 zł	32 645,53 zł	NFZ 9/2025/DGL, UR NFZ 29/2024/IV
CAR-T	1 381 999,06 zł	48 347,70 zł	Szczegóły zob. Tabela 48
FLAG-IDA	4 733,55 zł	22 083,27 zł	MZ 18/12/2024, platformazakupowa.pl, DGL 27/01/2025, NFZ 10/2024/DGL
Brak aktywnego leczenia	0,00 zł	0,00 zł	-

Koszty alloHSCT stosowanego po nawrocie ALL przyjęto w wysokości 525 005,49 zł, na podstawie danych z *statystyki.nfz.gov.pl*, AOTMiT WT.541.38.2016, *Poltransplant*, *AE Iclusig® 2015* (analogicznie do obliczeń w Rozdziale 6.5).

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Średni całkowity koszt aktywnego leczenia po nawrocie, w przeliczeniu na jednego pacjenta u którego wystąpił nawrót choroby po zastosowaniu Blin+CHT lub standardowej CHT konsolidującej, przedstawia Tabela 50.

Tabela 50. Całkowity koszt leczenia nawrotu ALL (na jednego pacjenta z nawrotem).

Wcześniejsze leczenie	Koszty lekowe	Koszty administracji le- czenia	Koszty diagnostyki i mo- nitorowania	Koszty HSCT po nawro- cie
Blinatumomab w terapii konsolidującej		39 558,23 zł	39 558,23 zł	105 001,10 zł
Standardowa chemioterapia konsolidująca		36 495,73 zł	36 495,73 zł	82 032,11 zł

Oszacowane koszty są nieco wyższe dla Blin+CHT (co wynika głównie z założenia nieco wyższego udziału kosztochłonnej terapii CAR-T), przy czym należy zauważyć, że odnoszą się one do pacjentów z nawrotem ALL. Biorąc pod uwagę około dwukrotną redukcję częstości nawrotów w ramieniu wnioskowanej technologii, zastosowanie Blin+CHT wiąże się z oszczędnościami w kosztach leczenia nawrotu, co znajduje potwierdzenie w wynikach analizy wg szczegółowych kategorii kosztów (zob. Tabela 58 w Rozdziale 9.1).

Koszty drugiej linii leczenia i alloHSCT po nawrocie naliczano w modelu jednorazowo w momencie przejścia pacjentów do stanu nawrotu ALL.

6.8 Koszty opieki końca życia

W modelu naliczano – jednorazowo u każdego pacjenta, w momencie wystąpienia zgonu – koszt opieki paliatywnej prowadzonej u schyłku życia chorego. Koszt leczenia u schyłku życia przyjęto zgodnie z raportem AOTMiT, dotyczącym świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej (AOTMiT 2024), uwzględniając świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym, hospicjum domowym lub poradni medycyny paliatywnej. Dodatkowo dane dotyczące żywienia pozajelitowego zaczerpnięto z publikacji *Domagała 2019*. Zbiorcze oszacowanie przedstawiono w poniższej tabeli; szczegółowe kalkulacje i źródła danych są dostępne w elektronicznej wersji modelu załączonej do wniosku.

Tabela 51. Koszt leczenia u schyłku życia.

Nazwa świadczenia	Koszt [zł]	Liczba świadczeń	Koszt całkowity
Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne (34,9% leczonych)			
Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnego	176 zł	1	62 zł
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	727 zł	51,2	13 003 zł
Żywnienie dojelitowe	185 zł	2,6	170 zł
Kompletne żywienie pozajelitowe	369 zł	6,8	874 zł
Suma			14 108 zł
Hospicjum domowe (55,4% leczonych)			
Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego	280 zł	1	155 zł
Osobodzeń w hospicjum domowym	109 zł	119,8	7 240 zł
Suma			7 395 zł
Poradnia medycyny paliatywnej (9,7% leczonych)			
Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	151 zł	4,4	65 zł
Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej	118 zł	3,3	37 zł
Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej*	112 zł	2,2	24 zł
Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej	174 zł	1	17 zł
Suma			143zł
Średni koszt opieki terminalnej			21 646,15 zł

*założenie, że 50% pacjentów odbywających wizyty wymaga pomocy psychologa.

Średni koszt opieki terminalnej obliczono na 21 646,15 zł.

7 Walidacja modelu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, w celu oceny wiarygodności o modelowania przeprowadzono następujące walidacje:

- Walidacja wewnętrzna modelu (analiza poprawności obliczeń),
- Walidacja konwergencji wyników modelowania (porównanie z wynikami innych analiz ekonomicznych),
- Walidacja zewnętrzna wyników modelowania (porównanie z wynikami badań klinicznych o długich okresach obserwacji).

7.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Wyniki walidacji wewnętrznej przedstawiono w Załączniku 14.1.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA), w ramach której sprawdzono, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych (wyniki OWSA przedstawiono w Rozdziale 10.1.1).

7.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania blinatumomabu we wskazaniu leczenia nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki limfoblastycznej. Wyniki przeglądu systematycznego przedstawiono w Rozdziale 14.3.

7.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono dodatkowy szybki przegląd literatury poprzez *Google*, którego celem było odnalezienie badań obserwacyjnych, opracowań rejestrów medycznych lub innych doniesień zawierających długookresowe dane z badań klinicznych lub z rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) we wnioskowanej populacji chorych na ALL.

W trakcie wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących wnioskowanej interwencji, co jest spowodowane stosunkowo niedawnym wprowadzeniem blinatumomabu w rozważanym wskazaniu. Z tego względu dokonano porównania projekcji przeżycia w modelu dotyczących komparatora (standardowa

CHT konsolidująca) oraz wynikami leczenia CHT z odnalezionych źródeł zewnętrznych. Do porównania danych RFS i OS w ramieniu chemioterapii wykorzystano publikacje *Ganzel 2020* (ocena RFS) i *Kumar 2016* (ocena OS), prezentujące długookresowe wyniki badania *ECOG 2993/MRC UKALLXII*, w ramach którego oceniano długoterminową skuteczność chemioterapii u pacjentów z nowo rozpoznaną ALL (publikacja główna: *Rowe 2005*).

W dokumencie *Kumar 2016* przedstawiono ocenę wpływ opóźnienia rozpoczęcia leczenia intensywnego na długoterminową ocenę przeżycia całkowitego oraz przeżycie wolne od nawrotu choroby u pacjentów z ALL. Wyniki OS w badaniu przedstawiono w podziale na trzy kohorty: małe opóźnienie (SD, z ang. *short delay*), zdefiniowane jako ≤ 98 dni od rozpoczęcia leczenia indukującego remisję do leczenia intensywnego, umiarkowane opóźnienie (ID, z ang. *intermediate delay*), zdefiniowane jako okres od 99 do 112 dni od rozpoczęcia leczenia indukującego remisję do leczenia intensywnego oraz bardzo duże opóźnienie (z ang. *very long delay*), zdefiniowane jako > 112 dni od rozpoczęcia leczenia indukującego remisję do leczenia intensywnego. Z tego względu odsetki przeżyć w populacji łącznej obliczono – na potrzeby niniejszej walidacji zewnętrznej – jako średnie ważone z wartości estymatorów Kaplana-Meiera dla poszczególnych kohort, ważone ich liczebnością w badaniu. Oszacowane wyniki przeżycia długoterminowego z publikacji *Kumar 2016* względem oceny z modelu ekonomicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Ocena długoterminowa OS u chorych na ALL – walidacja zewnętrzna .

Wynik zdrowotne	Model farmakoekonomiczny	<i>Kumar 2016</i>
3-letni OS	65,7%	57,6%*
5-letni OS	55,2%	50,9%*
10-letni OS	48,4%	46,6%*

* obliczone jako średnia ważona wyników dla pacjentów względem opóźnienia rozpoczęcia leczenia intensywnego (SD, ID, VLD) ; dane dot. przeżycia całkowitego sczytane z wykresu.

Wartości z modelu oraz z badania długookresowego są do siebie zbliżone (różnica < 5 p.p. w odsetkach przeżyć 5-10 letnich), co wskazuje na realistyczną projekcję przebiegu przeżycia całkowitego pacjenta chorego na ALL w przedstawionym modelu.

W dokumencie *Ganzel 2020* przedstawiono natomiast ocenę długoterminową ryzyka nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej – wyniki względem oceny z modelu ekonomicznego przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 53. Ocena długoterminowa RFS u chorych na ALL.

	Model farmakoekonomiczny	Ganzel 2020
3-letni RFS	56,4%	43,4%^
5-letni RFS	47,4%	38,5%^
10-letni RFS	41,0%	35,5%^
15-letni RFS	37,2%	33,4%^

^ obliczone jako 1- (suma prawdopodobieństwa nawrotu oraz zgonu przed nawrotem); dane dot. nawrotów i zgonów bez nawrotów czytane z wykresu.

Wartości z modelu oraz z badania długookresowego są do siebie zbliżone (różnica 5-10 p.p. w odsetkach przeżyć 5-10 letnich i <5 p.p. w odsetkach przeżyć 15 letnich), co wskazuje na realistyczną projekcję przeżycia wolnego od nawrotu ALL w modelu.

8 Zestawienie parametrów modelu ekonomicznego

8.1 Analiza podstawowa

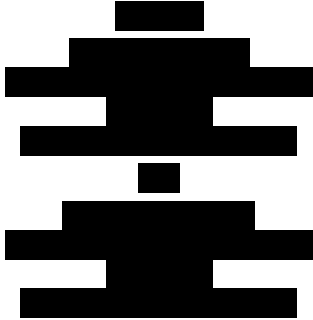
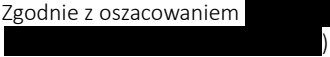
Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 54.

Tabela 54. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (50 lat)	założenie własne
Długość cyklu obliczeniowego modelu	1 tydzień (7 dni)	założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek		BLINCYTO CSR 2023
Odsetek pacjentów z MRD+		
Odsetek mężczyzn		
Średnia masa ciała		
Średnia powierzchnia ciała		
Parametry kliniczne		
Krzywa OS dla Blin+CHT	Model Weibulla	Dopasowanie parametryczne (niezależne dla Blin+CHT i CHT) do indywidualnych danych OS z badania E1910

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywa OS dla CHT	Model Weibulla	Dopasowanie parametryczne (niezależne dla Blin+CHT i CHT) do indywidualnych danych OS z badania E1910
Krzywa RFS dla Blin+CHT	Model log-normalny	Dopasowanie parametryczne (niezależne dla Blin+CHT i CHT) do indywidualnych danych RFS z badania E1910
Krzywa RFS dla CHT	Model log-normalny	Dopasowanie parametryczne (niezależne dla Blin+CHT i CHT) do indywidualnych danych RFS z badania E1910
Odsetek wyleczonych dla modelu OS (Blin+CHT)	81,2%	Estymowany odsetek wyleczeń w modelu MCM (dla modelu Weibulla OS)
Odsetek wyleczonych dla modelu OS (CHT)	51,6%	Estymowany odsetek wyleczeń w modelu MCM (dla modelu Weibulla OS)
Odsetek wyleczonych dla modelu RFS (Blin+CHT)	72,8%	Estymowany odsetek wyleczeń w modelu MCM (dla modelu log-normalnego RFS)
Odsetek wyleczonych dla modelu RFS (CHT)	47,5%	Estymowany odsetek wyleczeń w modelu MCM (dla modelu log-normalnego RFS)
SMR (vs populacja ogólna) dla populacji wyleczonych	1,09	Maurer 2014, NICE TA895, NICE TA567
Punkt czasowy, po którym pacjenci są uznawani za wyleczonych (brak naliczania kosztów nawrotu, użyteczność na poziomie populacji ogólnej)	5 lat	Gidman 2019
% z alloHSCT (przed wystąpieniem nawrotu) w ramieniu Blin+CHT		dane z badania E1910
% z alloHSCT (przed wystąpieniem nawrotu) w ramieniu Blin+CHT		dane z badania E1910
% z alloHSCT (po wystąpieniu nawrotu) w ramieniu Blin+CHT		dane z badania E1910
% z alloHSCT (po wystąpieniu nawrotu) w ramieniu CHT		dane z badania E1910
Rozkład 2 linii leczenia (po nawrocie ALL)		Zgodnie z oszacowaniem 
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 17)	dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Użyteczność		
użyteczność w stanie wolnym od nawrotu choroby (bez uwzględnienia obniżenia użyteczności z powodu MRD)	██████████	Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
użyteczność w stanie wolnym od nawrotu choroby (po uwzględnieniu utraty użyteczności z powodu MRD)	██████████	Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
utrata użyteczności związana z potwierdzeniem obecności MRD	██████████	Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
utrata użyteczności związana z podaniem BLIN	██████████	Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
utrata użyteczności związana z opieką końca życia	██████████	Na podstawie wyników badania <i>BLAST</i>
użyteczność w stanie po nawrocie ALL.	██████████	Na podstawie wyników badania <i>TOWER i BLAST</i>
utrata użyteczności związana z AEs	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 24)	<i>Howell 2022, Lloyd 2006, Nafees 2008, NICE TA520, NICE TA642, NICE TA653, NICE TA783, NICE TA893, Sullivan 2011, Swinburn 2010, Tolley 2013</i>
użyteczności w populacji ogólnej (do korekty użyteczności stanów zdrowia ze względu na wiek)	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 23)	<i>Golicki 2021</i>
Koszty i używane zasoby		
Cena jednostkowa opakowania BLIN-CYTO proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 µg dla płatnika	Z RSS: ██████████ Bez RSS: ██████████	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
Ceny jednostkowe substancji czynnych podawanych w ramach CHT konsolidujących	Zestawienia tabelaryczne (zob. Tabela 33)	Na podstawie <i>DGL 27/01/2025</i> (wartość średnia za okres 1-11.2024 r.), <i>MZ 18/12/2024</i> oraz <i>platformazakupowa.pl</i>
Leczenie konsolidujące – liczba fiolek BLINCYTO zużywana w 1 cyklu (w zalecanej dawce 28 µg/dobę)	██████████	Na podstawie <i>AusPAR BLINCYTO</i>
Odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne cykle leczenia konsolidującego	Zestawienia tabelaryczne (zob. Tabela 32)	dane z badania <i>E1910</i>
Intensywność dawki blinatumomabu w poszczególnych cyklach leczenia konsolidującego	Zestawienia tabelaryczne (zob. Tabela 30)	dane z badania <i>E1910</i>
Koszt podania leczenia konsolidującego, Blin+CHT	Zestawienia tabelaryczne (zob. Tabela 36)	zał. 1k do <i>NFZ 9/2025/DGL</i> ; zał. 1e do <i>NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024</i>
Koszt podania leczenia konsolidującego, CHT	Zestawienia tabelaryczne (zob. Tabela 36)	
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia konsolidującego, Blin+CHT	16 278,34 zł	<i>NFZ 9/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024</i>

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia konsolidującego, CHT	1 337,27 zł	NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024
Koszty terapii podtrzymującej w jednym (tygodniowym) cyklu modelu	45,94 zł (leki) 105,84 zł (podanie leków)	Badanie E1910, DGL 27/01/2025, platformazakupowa.pl, MZ 18/12/2024
Koszt jednostkowy procedury alloHSCT	496 464,81 zł	statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024, AOTMiT WT.541.38.2016, biuletyn Poltransplant
Koszt monitorowania po alloHSCT	1. rok: 29 821,74 zł 2. rok: 17 011,18 zł	W oparciu o AE Iclusig® 2015
Koszty leczenia AEs	Zestawienia tabelaryczne (zob. Tabela 45)	statystyki.nfz.gov.pl; AOTMiT WT.543.5.2024
Koszt leczenia nawrotu ALL	Zestawienia tabelaryczne (zob. Tabela 50)	MZ 18/12/2024, dane od Wnioskodawcy, NFZ 9/2025/DGL, UR NFZ 29/2024/IV, DGL 27/01/2025, NFZ 10/2024/DGL, platformazakupowa.pl, NFZ 107/2024/DSOZ, AOTMiT WT.543.5.2024, AOTMiT WT.541.38.2016, AOTMiT 2020, AE Iclusig® 2015
Koszt opieki końca życia	21 646,15 zł	Domagała 2019, AOTMiT 2024

8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę wrażliwości podzielono na kierunkową (w której testowane są alternatywne wartości parametrów) oraz analizę scenariuszową (w której testowane są alternatywne założenia modelu).

8.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano (w zakresie min-max) 153 parametry modelu, przy czym w tabeli (Tabela 55) poniżej przedstawiono testowany zakres wartości 10 parametrów o największym wpływie na wartość ICUR dla wnioskowanej technologii (tj. parametry, dla których bezwzględna różnica wartości ICUR przy założeniu odpowiednio minimalnej oraz maksymalnej wartości parametru była największa). Parametry zmieniano według górnej i dolnej granicy 95% CI, przy czym w przypadku braku dostępności błędów standardowych, 95% CI wyznaczano przy arbitralnie przyjętym współczynniku zmienności 20% oraz rozkładzie prawdopodobieństwa zgodnym z przyjętym w analizie probabilistycznej.

Tabela 55. Parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości, o największym wpływie na wartość ICUR.

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wartość minimalna parametru	Wartość maksymalna parametru	Źródło zakresu zmienności
AW:1	Wiek początkowy pacjentów [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW:2	Odsetek otrzymujących HSCT przed nawrotem (CHT) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW:3	Odsetek otrzymujących HSCT przed nawrotem (Blin) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW:4	Udział w 2L leczenia: CAR-T (CHT) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW:5	Udział w 2L leczenia: CAR-T (Blin) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW:6	Odsetek otrzymujących HSCT po nawrocie (CHT) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW:7	Odsetek otrzymujących cykl 6 leczenia konsolidującego (Blin) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW:8	Odsetek otrzymujących cykl 4 leczenia konsolidującego (Blin) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW:9	Odsetek mężczyzn [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW:10	Odsetek otrzymujących cykl 2 leczenia konsolidującego (Blin) [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

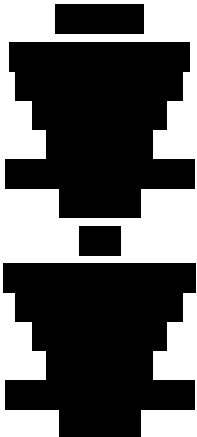
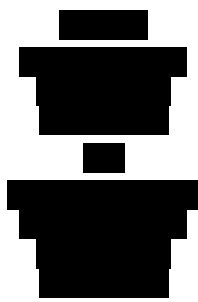
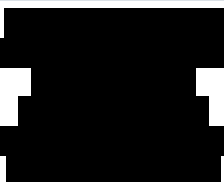
Pozostałe testowane warianty przedstawiono w wersji elektronicznej modelu farmakoekonomicznego, stanowiącej załącznik do niniejszej analizy. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.1.1.

8.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości. Testowano parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzenia procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 56. Parametry i założenia modelu testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW 1.	Modelowanie bez uwzględnienia wyleczeń	Modelowanie MCM; RFS – log-normalny, OS – Weibulla; punkt czasowy dla wyleczenia – 5 lat	Modelowanie MCM; RFS – log-normalny, OS – Weibulla; punkt czasowy dla wyleczenia – brak (99 lat)	Skrajnie konserwatywny model MCM bez uwzględnienia efektu u wyleczonych
AW 2.	Modelowanie PSM, bez uwzględnienia wyleczeń; RFS, OS (Log-normalny)	Modelowanie MCM; RFS – log-normalny, OS – Weibulla; punkt czasowy dla wyleczenia – 5 lat	Modelowanie PSM, bez uwzględnienia wyleczeń; RFS, OS (Log-normalny); punkt czasowy dla wyleczenia – brak (99 lat)	Alternatywny sposób modelowania (standardowy model przeżycia podzielonego), bez modelowania wyleczeń
AW 3.	Modelowanie PSM, z wyleczeniami 5-letnimi; RFS, OS (Log-normalny)	Modelowanie MCM; RFS – log-normalny, OS – Weibulla; punkt czasowy dla wyleczenia – 5 lat	Modelowanie PSM, z wyleczeniami 5-letnimi; RFS, OS (Log-normalny); punkt czasowy dla wyleczenia – 5 lat	Alternatywny sposób modelowania (standardowy model przeżycia podzielonego), z dodatkowym założeniem wyleczenia u pacjentów z RFS > 5 lat
AW 4.	Alternatywna krzywa OS (gamma)	Krzywa OS- Weibulla	Krzywa OS – gamma	Alternatywny typ krzywej parametrycznej o dobrej jakości dopasowania
AW 5.	Alternatywna krzywa OS (log-logistyczna)	Krzywa OS- Weibulla	Krzywa OS – log-logistyczna	Alternatywny typ krzywej parametrycznej o dobrej jakości dopasowania
AW 6.	Łączny model OS dla Blina i SoC (log-logistyczny)	Oddzielne dopasowane modele OS dla Blin+CHT i CHT (Weibulla)	Łącznie dopasowany model OS dla Blin+CHT i CHT (log-logistyczny)	Łączne dopasowanie OS dla obu ramion, tj. przy założeniu spełnienia warunku proporcjonalności hazardów
AW 7.	Alternatywna krzywa RFS (wykładnicza)	Krzywa RFS- log-normalna	Krzywa RFS – wykładnicza	Alternatywny typ krzywej parametrycznej o dobrej jakości dopasowania
AW 8.	Alternatywna krzywa RFS (log-logistyczna)	Krzywa RFS- log-normalna	Krzywa RFS- log-logistyczna	Alternatywny typ krzywej parametrycznej o dobrej jakości dopasowania
AW 9.	Łączny model RFS dla Blina i SoC (log-logistyczny)	Oddzielne dopasowane modele RFS dla Blin+CHT i CHT (log-normalne)	Łącznie dopasowany model OS dla Blin+CHT i CHT (log-logistyczny)	Łączne dopasowanie OS dla obu ramion, tj. przy założeniu spełnienia warunku proporcjonalności hazardów
AW 10.	Użyteczności przeliczone dla norm brytyjskich	Użyteczności przeliczone z wykorzystaniem polskiego zestawu użyteczności	Użyteczności przeliczone z wykorzystaniem brytyjskiego zestawu użyteczności	Scenariusz z wykorzystaniem domyślnych użyteczności z modelu globalnego

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW 11.	Bez korekty użyteczności ze względu na wiek	Z korektą użyteczności ze względu na wiek (na podst. <i>Golicki 2021</i>)	Bez korekty użyteczności ze względu na wiek	Scenariusz z założeniem użyteczności jak w badaniach klinicznych w całym horyzoncie analizy
AW 12.	Uwzględnienie utraty użyteczności u wyleczonych (vs. populacja ogólna)	Założenie użyteczności u wyleczonych na poziomie populacji ogólnej	użyteczność wyleczonych = 97,4% użyteczności w populacji ogólnej	Obliczone jako iloraz użyteczności w stanie RFS (0,911) i średniej użyteczności w populacji ogólnej dla średniego wieku wyjściowego w <i>E1910</i> , tj. 50 lat (0,936)
AW 13.	Alternatywne założenie SMR	1,09	1,78	Alternatywne oszacowanie SMR, obliczone jako średnia ważona z podstawowego SMR = 1,09 i SMR = 4 (<i>Martin 2010</i>), gdzie wagi stanowiły odsetki pacjentów nie otrzymujących i otrzymujących alloHSCt w badaniu <i>E1910</i>
AW 14.	Bez dyskontowania kosztów i wyników	Roczna stopa dyskontowania: koszty – 5%, wyniki – 3,5%	Roczna stopa dyskontowania: koszty – 0%, wyniki – 0%	<i>AOTMiT 2016</i>
AW 15.	Dyskontowanie kosztów i wyników - 5%	Roczna stopa dyskontowania: koszty – 5%, wyniki – 3,5%	Roczna stopa dyskontowania: koszty – 5%, wyniki – 5%	<i>AOTMiT 2016</i>
AW 16.	Rozkład 2 linii leczenia (R/R) zgodnie z modelem globalnym			Alternatywna struktura leczenia po nawrocie, oparta na oszacowaniu eksperta klinicznego dla warunków brytyjskich
AW 17.	Rozliczanie wykorzystanej części fiolek alternatywny scenariusz	Według zużytych ml, zgodnie ze schematem dawkowania stosowanym w Polsce w oparciu o wytyczne <i>AusPAR BLINCYTO</i>		Alternatywna opcja rozliczania wykorzystanej części leku
AW 18.	Nieuwzględnienie redukcji dawki Blina	Uwzględnienie redukcji dawki Blina (zgodnie z	Stosowanie zalecanej dawki 28 µg w każdym	Konserwatywne założenie zużycia zgodnie z planowanym

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
		RDI w badaniu E1910; zob. Tabela 30)	dniu w którym podano lek	dawkowaniem (z pomięciem obserwowa-nych w badaniu E1910 redukcji dawek z róż-nych przyczyn)
AW 19.	Hospitalizacje i wizyty związane z poda-niem Blina wg protokołu badania E1910	W każdym cyklu Blina: 4 dni hospitalizacji i 6 wizyt ambulatoryjnych	Cykl 1: 3 dni hospitaliza-cji Kolejne cykle: 2 dni ho-spitalizacji W każdym cyklu Blina: 6 wizyt ambulatoryjnych	Alternatywny schemat wizyt związanych z po-daniem Blina, zgodnie z protokołem badania E1910
AW 20.	Horyzont czasowy 30 lat	50 lat	30 lat	Alternatywne założenie maksymalnego dalszego przeżycia pacjentów z ALL

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.1.2.

8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli przedstawiono opis założeń dotyczących uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych. Pełne zestawienie 153 pa-rametrów modelu uwzględnionych w PSA, wraz z odpowiadającymi im rozkładami, przedstawiono w arkuszu 'Parameters' modelu ekonomicznego stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Dla parametrów, dla których nieznana była wartość błędu standardowego pomiaru przyjęto arbitralnie, że będzie ona wynosić 20% wartości średniej.

Tabela 57. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Odsetek pacjentów otrzymujących po-szczególne cykle terapii konsolidującej (Blin; CHT)	beta	Parametry rozkładu w oparciu o liczbę pacjentów (ogółem i otrzymujących dany cykl leczenia) w badaniu E1910
Odsetek pacjentów otrzymujących alloHSCT przed wystąpieniem nawrotu (Blin+CHT; CHT)	beta	Parametry rozkładu wyznaczone przy za-łożeniu SE = 20% średniej
Rozkład dalszej linii leczenia po nawrocie (Blin+CHT; CHT)	Dirichleta	Rozkład wielowymiarowy dla odsetków
Odsetek pacjentów otrzymujących alloHSCT po wystąpieniu nawrotu (Blin+CHT; CHT)	beta	Parametry rozkładu wyznaczone przy za-łożeniu SE = 20% średniej

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Odsetek pacjentów z MRD w łącznej kohorcie	beta	Parametry rozkładu w oparciu o liczbę pacjentów (ogółem i z MRD) w badaniu E1910
Koszty podania leczenia	gamma	Parametry rozkładu wyznaczone przy założeniu SE = 20% średniej
Koszty alloHSCT	gamma	Parametry rozkładu wyznaczone przy założeniu SE = 20% średniej
Koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych	gamma	Parametry rozkładu wyznaczone przy założeniu SE = 20% średniej
Koszty opieki końca życia	gamma	Parametry rozkładu wyznaczone przy założeniu SE = 20% średniej
Użyteczności stanów zdrowia	beta	Parametry rozkładu wyznaczone przy założeniu SE = 20% średniej
Dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	beta	Parametry rozkładu wyznaczone przy założeniu SE = 20% średniej
Czasy trwania zdarzeń niepożądanych	gamma	Parametry rozkładu wyznaczone przy założeniu SE = 20% średniej
Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Blin+CHT; CHT)	beta	Parametry rozkładu w oparciu o liczbę pacjentów (ogółem i z epizodem AEs) w badaniu E1910
SMR względem populacji ogólnej	gamma	Parametry rozkładu wyznaczone przy założeniu SE = 20% średniej
Parametry modelu RFS	wielowymiarowy normalny	Z wykorzystaniem macierzy kowariancji dla modeli podstawowych
Parametry modelu OS	wielowymiarowy normalny	Z wykorzystaniem macierzy kowariancji dla modeli podstawowych

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.2.

9 Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalny udział kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorców względem wydatków płatnika publicznego, w ramach leczenia odstępiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

9.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej, z wyodrębnieniem poszczególnych kategorii kosztów (koszty zdyskontowane).

Tabela 58. Zestawienie zdyskontowanych kosztów otrzymanych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria	Blin+CHT	CHT	Blin+CHT vs CHT
Koszty w stanie wolnym od nawrotu			
Koszty leków (leczenie konsolidujące)	██████████	7 951 zł	██████████
w tym: koszt refundacji BLIN-CYTO	██████████	0 zł	██████████
Koszty podania leków (leczenie konsolidujące)	27 646 zł	16 556 zł	11 089 zł
Koszty diagnostyki (leczenie konsolidujące)	16 278 zł	1 337 zł	14 941 zł
Koszty leczenia podtrzymującego	12 395 zł	12 361 zł	34 zł
Koszty HSCT	137 131 zł	152 777 zł	-15 645 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	12 899 zł	12 933 zł	-34 zł
łącznie koszty przed nawrotem	██████████	203 915 zł	██████████
Koszty w stanie po nawrocie			
Koszty dalszego leczenia (leki)	██████████	409 892 zł	██████████
Koszty dalszego leczenia (podanie leków i diagnostyka)	10 489 zł	18 338 zł	-7 849 zł
Koszty HSCT	27 591 zł	40 884 zł	-13 294 zł
Koszty opieki terminalnej	4 237 zł	9 021 zł	-4 784 zł
łącznie koszty po nawrocie	██████████	478 136 zł	██████████
Koszty całkowite			
łącznie	██████████	682 052 zł	██████████

Średni koszt leczenia ALL w ramieniu Blin+CHT oszacowano na ██████████ przy uwzględnieniu proponowanego RSS (██████████ w wariancie nieuwzględniającym RSS), natomiast koszt w ramieniu komparatora wynosi **682,1 tys. zł** na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim.

W kolejnej tabeli zestawiono efekty zdrowotne osiągnięte w modelu.

Tabela 59. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Kategoria	Blin+CHT	CHT	Blin+CHT vs CHT
Dyskontowane lata życia skorygowane o jakość (QALY)			
Przed nawrotem	11,544	7,564	3,979
Po nawrocie	0,966	0,986	-0,020
Całkowite QALY	12,510	8,551	3,959
Dyskontowane lata życia (LYG)			
Przed nawrotem	13,356	8,796	4,560
Po nawrocie	1,553	1,607	-0,055
Całkowite LYG	14,909	10,403	4,506

Zastosowanie leczenia blinatumomabem w terapii konsolidującej wiąże się z uzyskaniem 14,91 LYG oraz **12,51 QALY**. Z kolei w ramieniu standardowej chemioterapii, średni efekt zdrowotny na jednego leczzonego wyniósł odpowiednio 10,40 LYG oraz **8,55 QALY**.

9.2 Analiza inkrementalna użyteczności kosztów

Analizę inkrementalną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT (AOTMiT 2016) formie analizy kosztów-użyteczności (dla zyskanych lat życia skorygowanych o jakość – QALY).

9.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy porównującej Blin+CHT vs CHT, w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka dla produktu BLINCYTO.

Tabela 60. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS (analiza podstawowa).

Kategoria	Blin+CHT	CHT	Inkrementalne
Całkowite koszty		682 052 zł	
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	12,510 QALY	8,551 QALY	3,959 QALY
ICUR			

Zastosowanie blinatumomabu w terapii konsolidującej zamiast obecnie stosowanej standardowej chemioterapii wiąże się z [REDAKTOWANO] przez płatnika publicznego w wysokości [REDAKTOWANO] w przeliczeniu na jednego pacjenta. Jednocześnie dzięki wyższej skuteczności

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

blinatumomabu w terapii konsolidującej CHT (vs standardowej CHT konsolidującej), przeciętnie u jednego pacjenta można oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci **3,96 QALY**.

Otrzymana w analizie wartość ICUR, czyli inkrementalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora, wynosi [REDACTED] i znajduje się [REDACTED] obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 217 641 zł/QALY.

9.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 61. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS (analiza podstawowa).

Kategoria	Blinatumomab w terapii konsolidującej	Standardowa CHT konsolidująca	Inkrementalne
Całkowite koszty	[REDACTED]	682 052 zł	[REDACTED]
Uzyskane QALY	12,510 QALY	8,551 QALY	3,959 QALY
ICUR [za QALY]	[REDACTED]		

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla BLINCYTO, koszty wnioskowanej technologii wzrastają do [REDACTED]. Uzyskana wartość wskaźnika ICUR wynosi [REDACTED] i znajduje się [REDACTED] obowiązującego progu opłacalności dla technologii lekowych.

9.3 Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego BLINCYTO, przy której koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 217 641 zł.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 62. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego BLINCYTO (analiza podstawowa).

Cena progowa	Progowa cena BLINCYTO
zbytu netto (CZN)	██████████
hurtowa brutto (CHB)	██████████

Cena zbytu netto produktu leczniczego BLINCYTO, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastosowaniu wnioskowanej technologii zamiast komparatora jest równy wartości progu opłacalności technologii lekowych w Polsce, wynosi ██████████ i jest o ██████████ od ceny wnioskowanej.

10 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- Deterministycznej analizy wrażliwości (jednokierunkowej i scenariuszowej),
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

10.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu BLINCYTO. Testowane parametry oraz założenia przedstawiono w Rozdziale 8.2.

10.1.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA)

10.1.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W tabeli poniżej przedstawiono 10 wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości o największym wpływie na wartość ICUR przy uwzględnieniu proponowanego RSS, oraz różnicę wartości ICUR pomiędzy wartością maksymalną i minimalną w każdym z wariantów; szczegółowe wyniki zamieszczono w Załączniku 14.2 (zob. Tabela 78). Wyniki dla pełnego zakresu parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej AW dostępne są w modelu ekonomicznym, stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Wykres 9. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS.



10.1.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono 10 wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości o największym wpływie na wartość ICUR w przypadku nieuwzględnienia proponowanego RSS, oraz różnicę wartości ICUR pomiędzy wartością maksymalną i minimalną w każdym z wariantów; szczegółowe wyniki zamieszczono w Załączniku 14.2 (zob. Tabela 79).

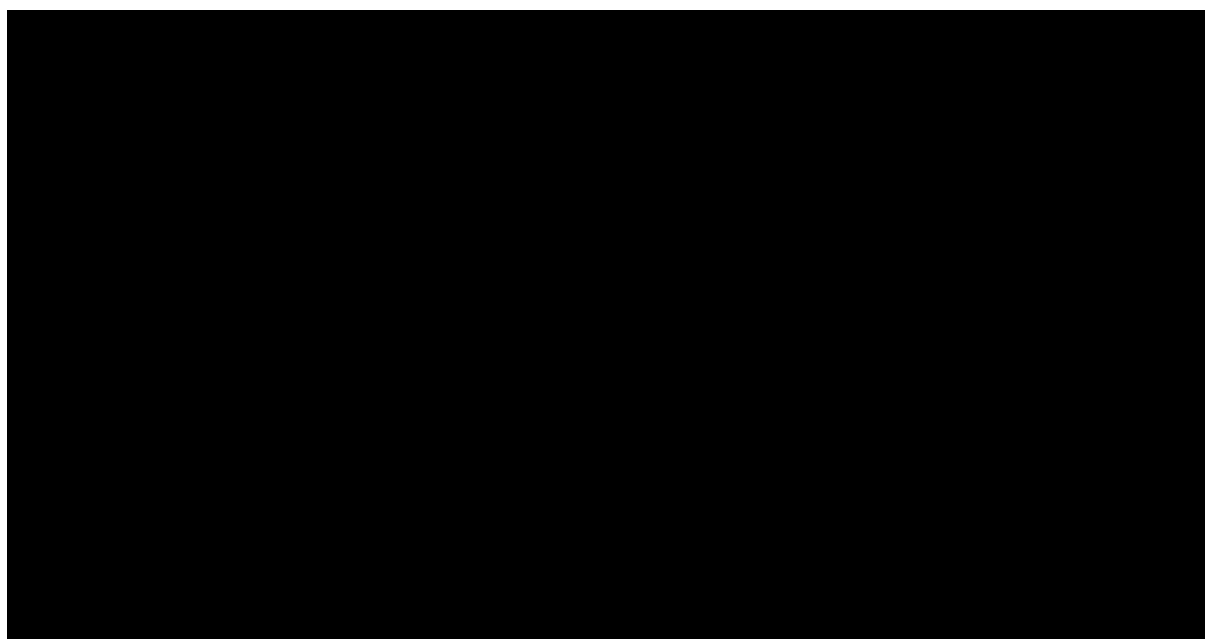
Tabela 64. Wyniki jednokierunkowej AW (Top 10 parametrów o największym wpływie na wyniki) – wariant bez uwzględnienia RSS.

Parametr (zakres wartości testowany w AW)	ICUR (min)	ICUR (max)	zmiana ICUR
Analiza podstawowa			I
Wiek początkowy pacjentów (40,5- 59,8)			
Odsetek otrzymujących HSCT przed nawrotem (CHT) (18,5%- 41,0%)			
Odsetek otrzymujących HSCT przed nawrotem (Blin) (16,6%- 36,9%)			

Parametr (zakres wartości testowany w AW)	ICUR (min)	ICUR (max)	zmiana ICUR
Udział w 2L leczenia: CAR-T (CHT) (55,3%- 46,1%)			
Udział w 2L leczenia: CAR-T (Blin) (66,1%- 55,1%)			
Odsetek otrzymujących HSCT po nawrocie (CHT) (10,0%- 22,2%)			
Odsetek otrzymujących cykl 6 leczenia konsolidującego (Blin) (43,8%- 60,6%)			
Odsetek otrzymujących cykl 4 leczenia konsolidującego (Blin) (46,0%- 62,8%)			
Odsetek mężczyzn (31,0%- 69,0%)			
Odsetek otrzymujących cykl 2 leczenia konsolidującego (Blin) (80,3%- 91,8%)			

Wyniki OWSA przedstawiono na diagramie tornado, gdzie parametry modelu uporządkowano malejąco pod względem wpływu na oszacowanie wartości ICUR; na wykresie pokazano 10 (spośród 153 testowanych) parametrów mających największy wpływ na wyniki.

Wykres 10. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.



Analogicznie jak w wariancie z uwzględnieniem proponowanego RSS (por. Rozdział 10.1.1.1), wyniki analizy były najbardziej wrażliwe na modyfikację wieku początkowego pacjentów, a w każdym z testowanych wariantów wnioskowana technologia pozostawała opłacalna względem komparatora.

10.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

10.1.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. Scenariusze uporządkowano malejąco ze względu na wpływ na zmianę podstawowej wartości ICUR. Opis i numerację testowanych scenariuszy zamieszczono w Rozdziale 8.2.2, Tabela 56.

Tabela 65. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.

Nr scenariusza	Koszty całkowite - Blin	w tym koszt Blin w lec. konsolid.	Koszty całkowite - CHT	Różnica kosztów	QALY- Blin	QALY- CHT	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR [%]	progowa CZN BLINCYTO
AP			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
Scenariusze analizy wrażliwości										
AW 14			708 539 zł		20,081	13,335	6,747			
AW 16			401 130 zł		12,510	8,551	3,959			
AW 1			831 089 zł		12,250	8,394	3,857			
AW 15			682 052 zł		10,628	7,355	3,273			
AW 2			873 751 zł		11,994	6,897	5,097			
AW 13			688 246 zł		11,335	7,817	3,519			
AW 18			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
AW 17			680 552 zł		12,510	8,551	3,959			
AW 20			682 052 zł		11,710	8,051	3,659			
AW 5			675 058 zł		12,415	8,247	4,168			
AW 6			675 058 zł		12,415	8,247	4,168			
AW 3			654 256 zł		12,926	9,230	3,696			
AW 12			682 052 zł		12,293	8,420	3,874			
AW 4			680 970 zł		12,502	8,528	3,974			
AW 8			683 581 zł		12,537	8,556	3,981			
AW 9			683 581 zł		12,537	8,556	3,981			
AW 10			682 052 zł		12,245	8,331	3,914			
AW 19			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
AW 7			672 921 zł		12,595	8,634	3,961			

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

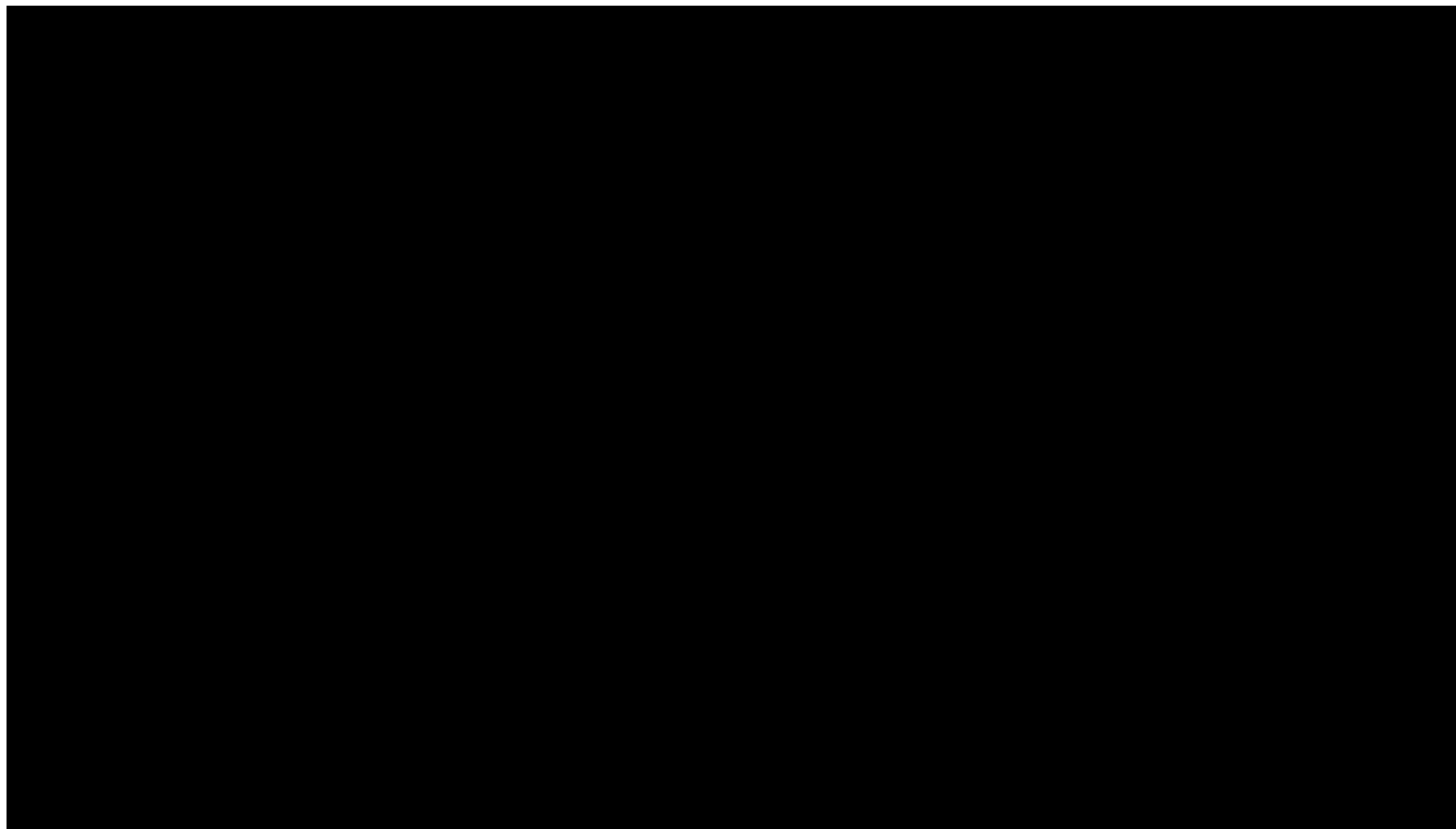
Nr scenariusza	Koszty całkowite - Blin	w tym koszt Blin w lecz. konsolid.	Koszty całkowite - CHT	Różnica kosztów	QALY- Blin	QALY- CHT	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR [%]	progowa CZN BLINCYTO
AW 11			682 052 zł		12,582	8,618	3,964			

Na wykresie poniżej przedstawiono wartości ICUR oraz ich procentowe zmiany względem analizy podstawowej dla każdego z testowanych scenariuszy.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Wykres 11. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z RSS.



BLINCYTO® (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

10.1.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli podsumowano wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia proponowanego RSS.

Tabela 66. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.

Nr scenariusza	Koszty całkowite - Blin	w tym koszt Blin w lecz. konsolid.	Koszty całkowite - CHT	Różnica kosztów	QALY- Blin	QALY- CHT	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR [%]	progowa CZN BLINCYTO
AP			682 052 zł		12,510	8,551	3,959		-	
Scenariusze analizy wrażliwości										
AW 14			708 539 zł		20,081	13,335	6,747			
AW 16			401 130 zł		12,510	8,551	3,959			
AW 1			831 089 zł		12,250	8,394	3,857			
AW 15			682 052 zł		10,628	7,355	3,273			
AW 2			873 751 zł		11,994	6,897	5,097			
AW 13			688 246 zł		11,335	7,817	3,519			
AW 18			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
AW 17			680 552 zł		12,510	8,551	3,959			
AW 20			682 052 zł		11,710	8,051	3,659			
AW 5			675 058 zł		12,415	8,247	4,168			
AW 6			675 058 zł		12,415	8,247	4,168			
AW 3			654 256 zł		12,926	9,230	3,696			

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

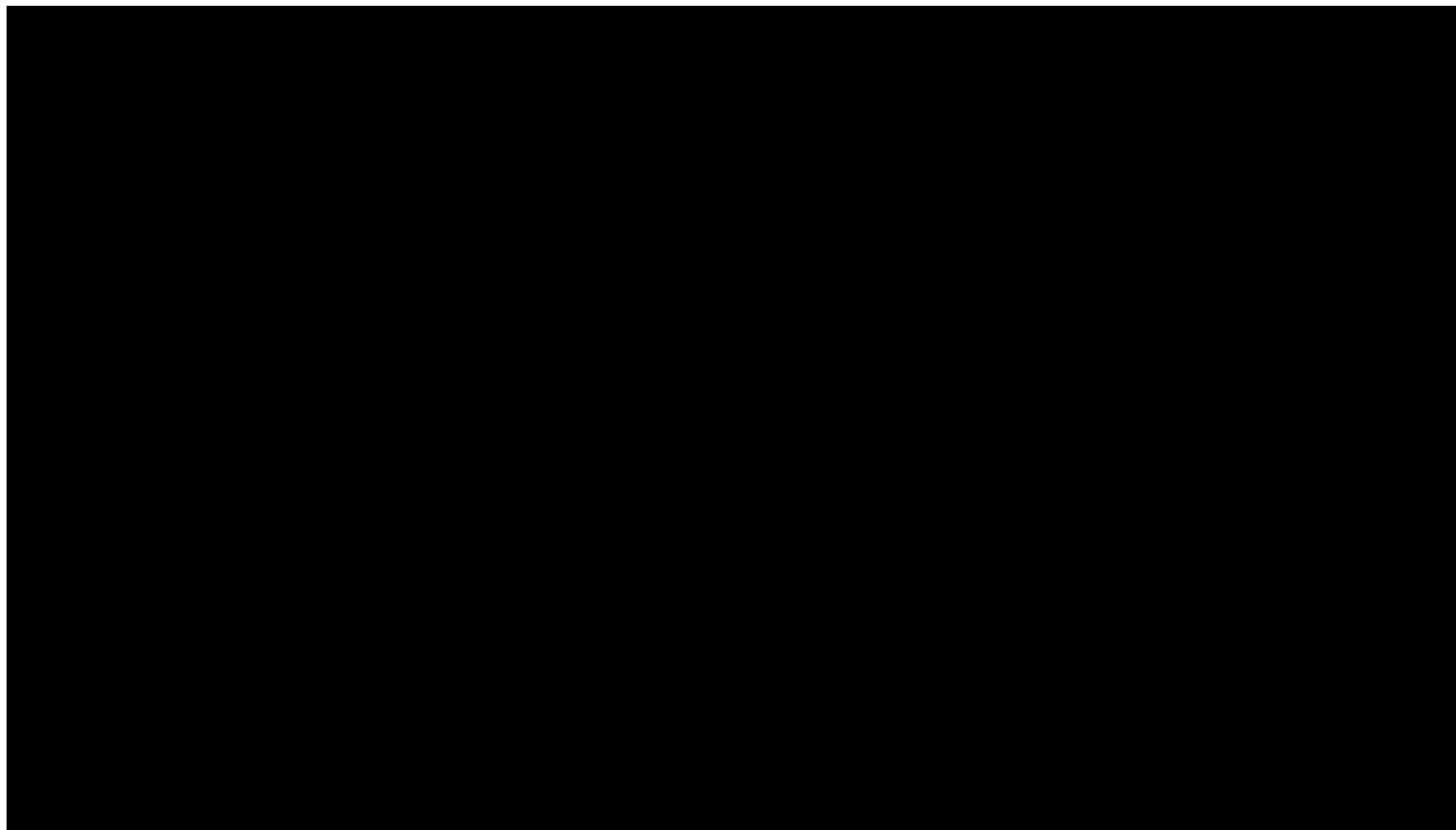
Nr scenariusza	Koszty całkowite - Blin	w tym koszt Blin w lecz. konsolid.	Koszty całkowite - CHT	Różnica kosztów	QALY- Blin	QALY- CHT	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR [%]	progowa CZN BLINCYTO
AW 12			682 052 zł		12,293	8,420	3,874			
AW 4			680 970 zł		12,502	8,528	3,974			
AW 8			683 581 zł		12,537	8,556	3,981			
AW 9			683 581 zł		12,537	8,556	3,981			
AW 10			682 052 zł		12,245	8,331	3,914			
AW 19			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
AW 7			672 921 zł		12,595	8,634	3,961			
AW 11			682 052 zł		12,582	8,618	3,964			

Na wykresie poniżej przedstawiono wartości ICUR oraz ich procentowe zmiany względem analizy podstawowej dla każdego z testowanych scenariuszy.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Wykres 12. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.



BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

10.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 8.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych powtórzeń modelu.

10.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano uśrednione wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości oraz statystyki rozkładu wyników w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu BLINCYTO.

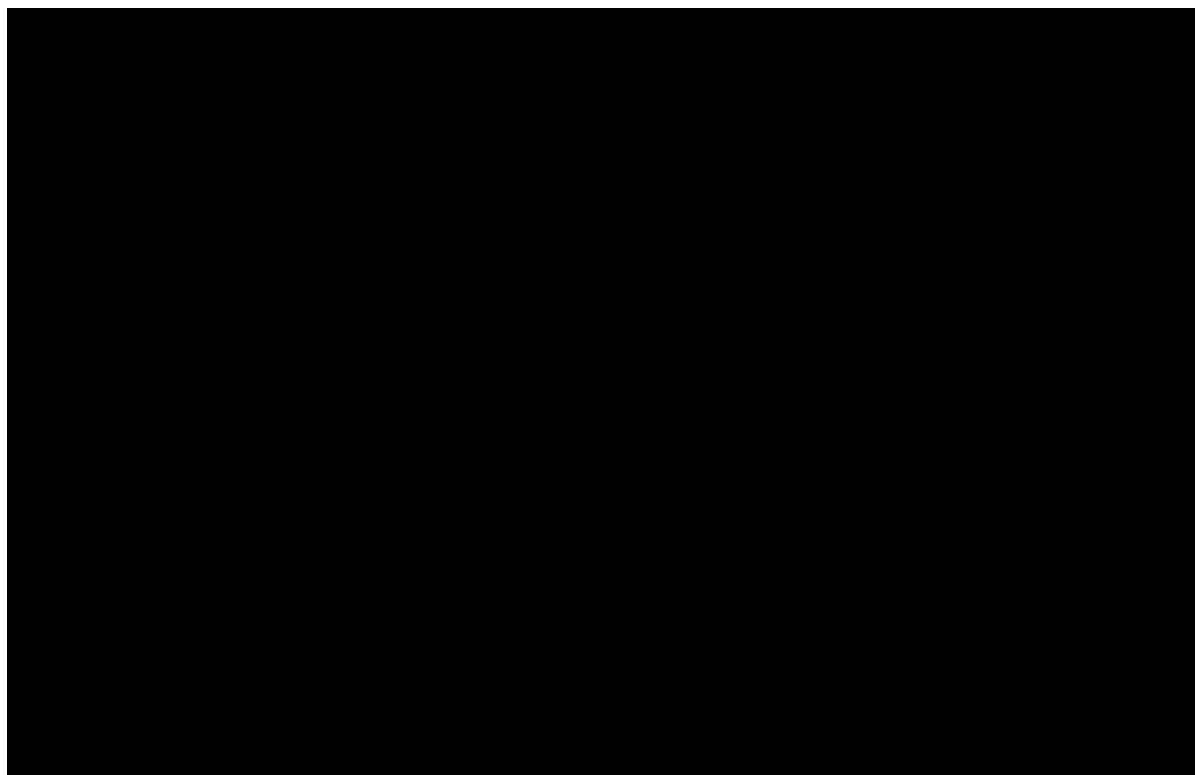
Tabela 67. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Statystyka	Całkowity koszt	Inkrementalny koszt	QALY	Inkrementalne QALY	ICUR
Blin+CHT	średnia	██████████	-	12,28 QALY	-	-
	95% CI	██████████	-	9,99 QALY; 13,43 QALY	-	
CHT	średnia	674 848 zł	██████████	8,41 QALY	3,87 QALY	██████████
	95% CI	550 965 zł; 818 387 zł	██████████	6,23 QALY; 10,03 QALY	2,15 QALY; 5,60 QALY	

Średnie inkrementalne koszty i wyniki uzyskane w ramach analizy wrażliwości są zbliżone do uzyskanych w analizie podstawowej, co przekłada się na zbliżoną wartość punktową ICUR (██████████).

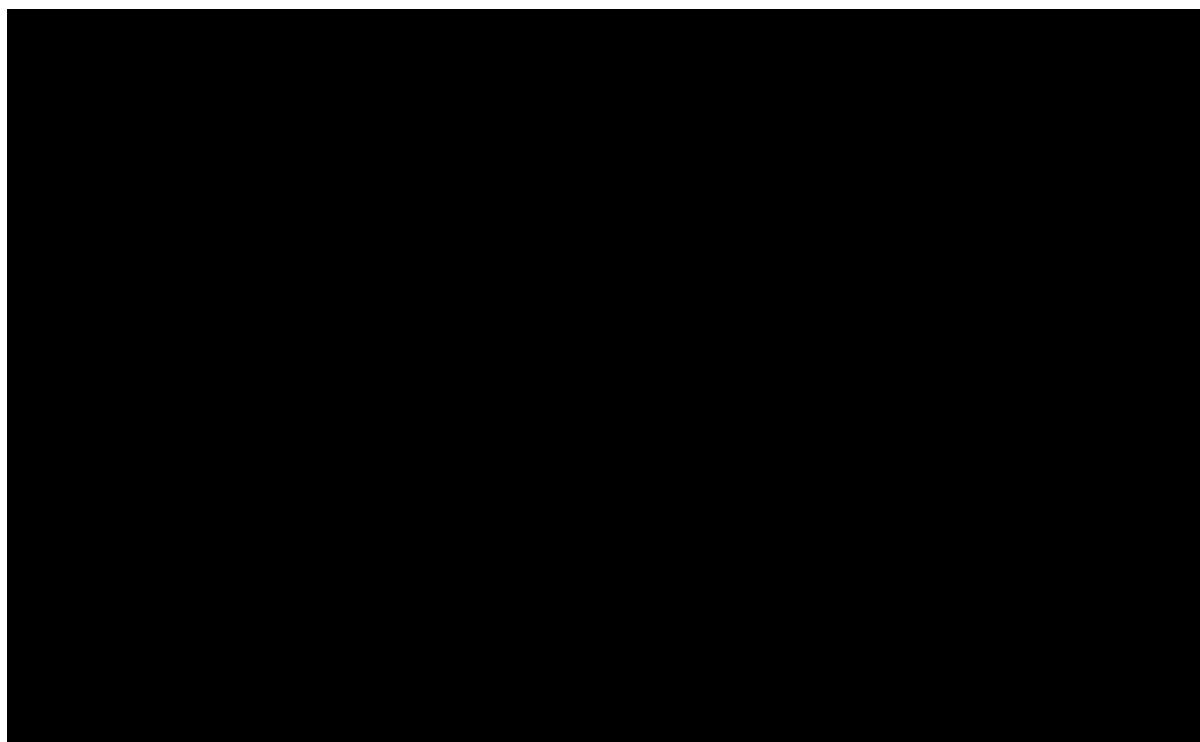
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (Blin+CHT) a komparatorem (CHT). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu BLINCYTO. Punkty znajdujące się pod przerywaną linią wyznaczającą próg opłacalności (217 641 zł/QALY) reprezentują powtórzenia analizy, w których wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo względem komparatora.

Wykres 13. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.



Kolejny wykres przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-efektywności, obrazującą prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności – wariant z uwzględnieniem RSS.



Prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia (Blin+CHT) jest strategią efektywną kosztowo względem standardowej CHT konsolidującej przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie obowiązującego progu opłacalności (217 641 zł/QALY) wynosi [REDACTED] w wariancie uwzględniającym RSS.

10.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli zebrano uśrednione wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości oraz statystyki rozkładu wyników w wariancie bez uwzględnienia RSS dla produktu BLINCYTO.

Tabela 68. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Strategia leczenia	Statystyka	Całkowity koszt	Inkrementalny koszt	QALY	Inkrementalne QALY	ICUR
Blin+CHT	średnia	[REDACTED]	-	12,30 QALY	-	-
	95% CI	[REDACTED]	-	10,14 QALY; 13,43 QALY	-	
CHT	średnia	679 282 zł	[REDACTED]	8,39 QALY	3,90 QALY	[REDACTED]
	95% CI	558 449 zł; 821 169 zł	[REDACTED]	6,73 QALY; 9,95 QALY	2,11 QALY; 5,54 QALY	

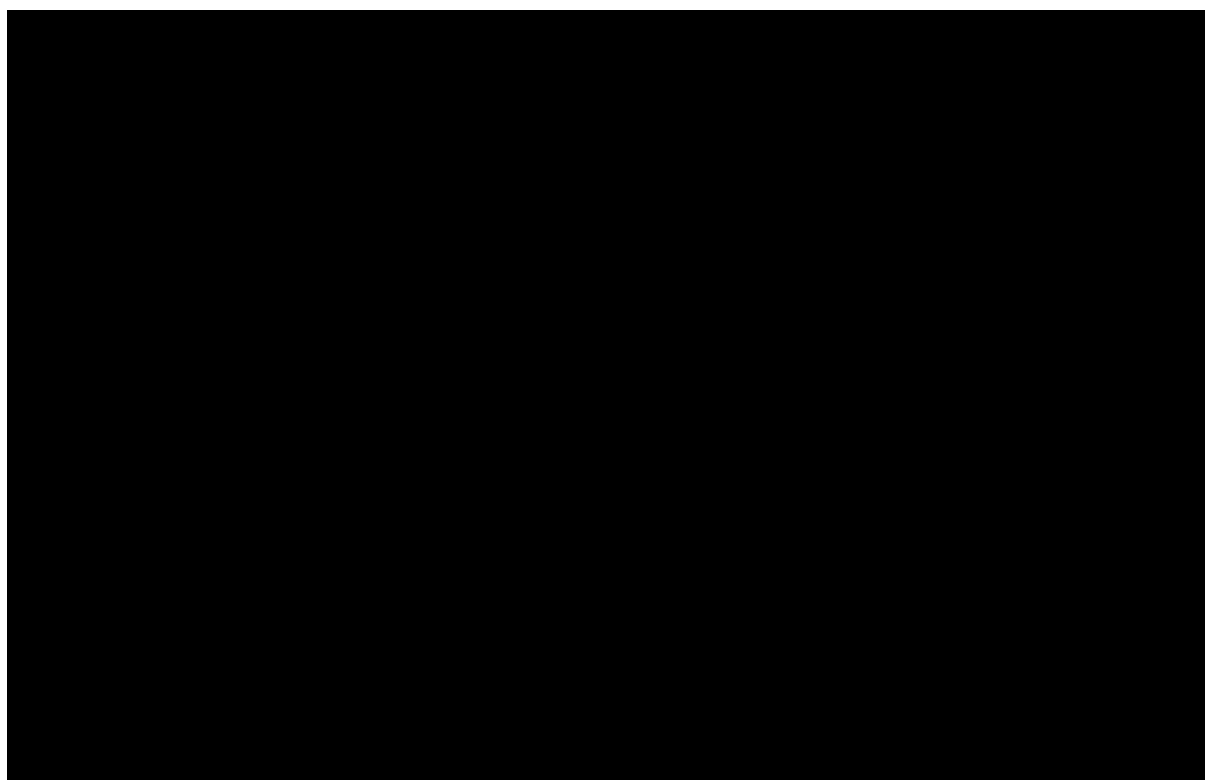
BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Uśrednione wyniki PSA nie odbiegają znacząco od uzyskanych w analizie podstawowej (por. Rozdział 9.2.2).

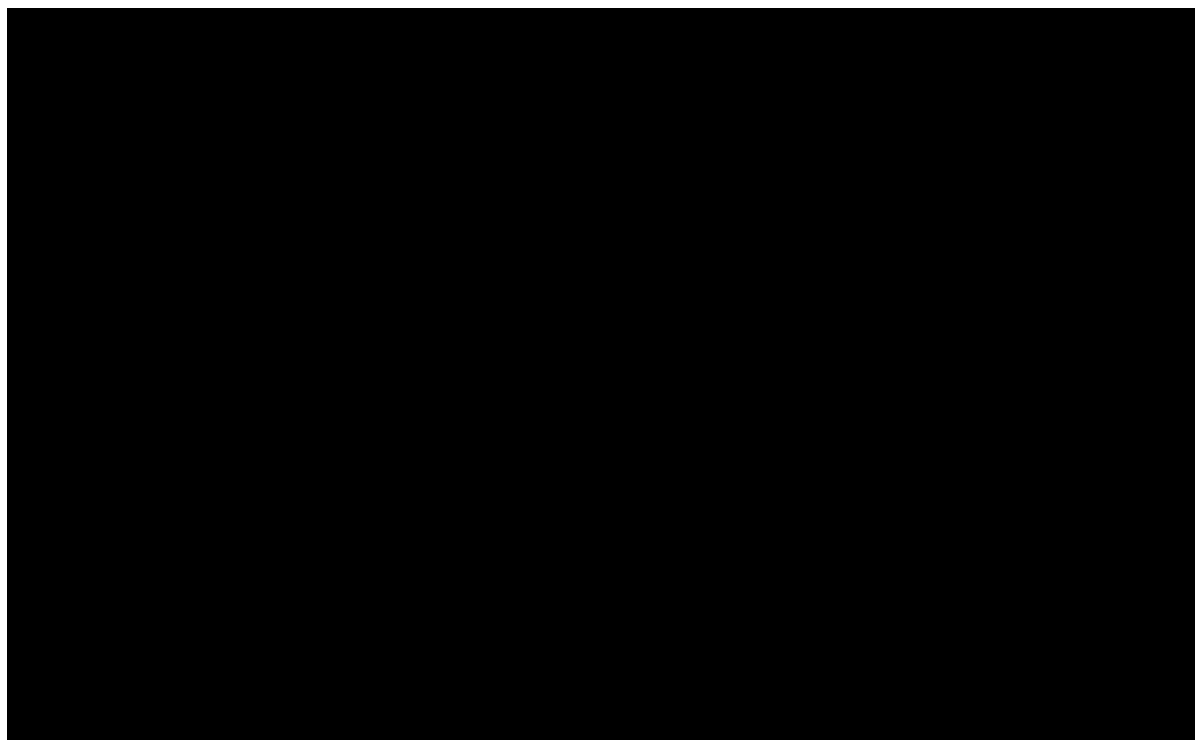
Rozrzut inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 15. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.



Wykres 16 przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-efektywności, obrazującą prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności – wariant bez uwzględnienia RSS.



Prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia (Blin+CHT) jest strategią efektywną kosztowo względem standardowej CHT konsolidującej przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie obowiązującego progu opłacalności (217 641 zł/QALY) wynosi [czarna kropka] w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla produktu BLINCYTO.

11 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na nowo zdiagnozowaną ostrą białaczkę limfoblastyczną. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

Chemioterapia konsolidująca

Jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano standardową chemioterapię (CHT) konsolidującą. Leczenie to w kontekście polskich warunków obejmuje schematy chemioterapeutyczne uwzględnione w protokole PALG-ALL7 objęte finansowaniem: arabinozyd cytozyny, cytarabina, cyklofosfamid,

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

deksametazon, etopozyd, metotreksat (it), rytuksymab, pegylowana asparaginaza (APD BLINCYTO 2025). W niniejszej analizie przyjęto schemat chemioterapii konsolidującej, obejmującej leki zastosowane u chorych na ALL w badaniu klinicznym *E1910*, który tylko częściowo pokrywa się ze schematem PALG-ALL7. Jednak z uwagi na fakt, że chemioterapia konsolidująca była stosowana w zbliżonym zakresie (jednakowy schemat dawkowania i planowana liczba cykli) w ramieniu interwencji jak i komparatora, koszty chemioterapii konsolidującej w modelu nie były w istotnym stopniu różniące.

Struktura leczenia po nawrocie ALL

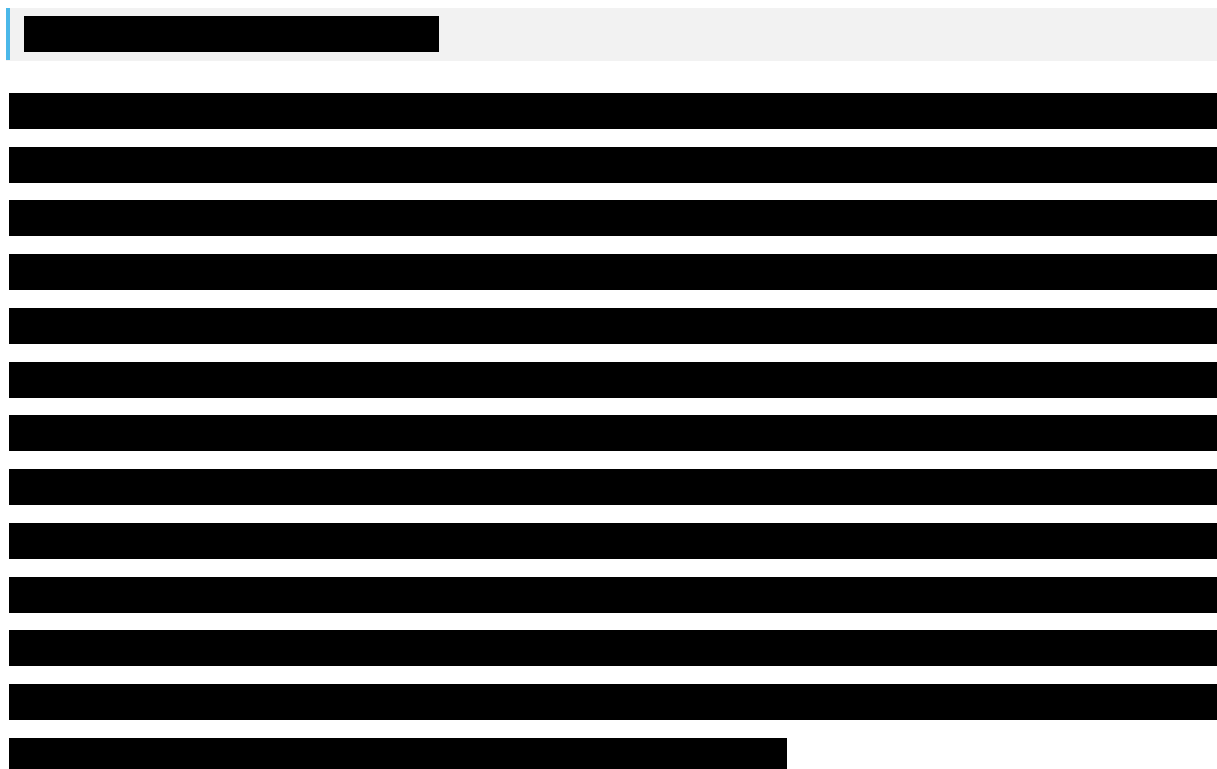
W badaniu *E1910*, stanowiącym źródło danych klinicznych w modelu, nie zbierano informacji dotyczących dalszego leczenia systemowego (dostępne były natomiast informacje dotyczące stosowania HSCT po wystąpieniu nawrotu). W związku z powyższym, w analizie podstawowej oparto się na opinii [REDACTED], która na potrzeby niniejszego opracowania przedstawiła przewidywane udziały schematów drugiej linii leczenia refundowanych w Polsce, w zależności od zastosowanej terapii konsolidującej (Blin+CHT lub CHT). Z przyczyn opisanych powyżej (brak danych nt. dalszego leczenia w badaniu rejestracyjnym), uwzględnienie specyficznej dla warunków polskich struktury dalszego leczenia było możliwe jedynie na poziomie analizy kosztów, tj. bez uwzględnienia ewentualnego wpływu poszczególnych terapii drugiej linii na wyniki zdrowotne.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu

Ponieważ nie odnaleziono opracowań, które zawierałyby wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu ekonomicznym, zaś w badaniu *E1910* nie przeprowadzono oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, w analizie wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników jednoramiennego badania *open-label* II fazy *BLAST* (publikacja główna: *Gökbuğet 2018*), oceniającego efektywność blinatumomabu w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z chorobą resztkową (MRD), oraz wyników badania rejestracyjnego dla produktu BLINCYTO w nawrotowej ALL (badanie *TOWER*; *NICE TA589*). Uwzględnienie danych z obu tych dokumentów pozwoliło na ocenę użyteczności chorych na ALL niezależnie od statusu MRD. Niemniej jednak, przyjęcie użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych z różnych źródeł cechuje się większą niepewnością od zestawu użyteczności opartym na jednym badaniu.

Ograniczenia związane ze źródłem danych klinicznych w modelu

Głównym źródłem danych klinicznych w modelu było badanie rejestracyjne *E1910*, oceniające efektywność blinatumomabu w leczeniu konsolidującym chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, wywodzącą się z: prekursorów limfocytów B, w wieku od 30 do 70 lat. Do badania włączano wstępnie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną niezależnie od statusu choroby resztkowej, jednak ze względu na rejestrację – w okresie rekrutacji pacjentów do badania – produktu BLINCYTO w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD) oparciu o badanie BLAST, w publikacji głównej do próby *E1910* przedstawiono szczegółową ocenę wyłącznie populacji MRD-. Większość wyników dotyczących populacji ogólnej, a więc MRD- i MRD+ oraz populacji MRD+ jest dostępna jedynie w niepublikowanym raporcie klinicznym z badania (*CSR 2023*), dostarczonym przez Podmiot Odpowiedzialny i nie jest dostępny powszechnie – część z nich została również powtórzona w *ChPL BLINCYTO* ze strony Komisji Europejskiej.



12 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na potrzeby oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego BLINCYTO (blinatumomab) w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, z ang. *acute lymphoblastic*

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

leukaemia) z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL].

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. (MZ 24/10/2023).

Analiza ekonomiczna przyjęła formę analizy koszty-użyteczności, której główny wynik stanowi koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję. Ocenianą interwencją był blinatumomab stosowany w ramach terapii konsolidującej, natomiast jako komparator przyjęto schemat standardowej chemioterapii konsolidującej (spośród substancji uwzględnionych w protokole PALG-ALL7: arabinozyd cytozyny, cytarabina, cyklofosfamid, deksametazon, etopozyd, metotreksat [it], rytuksymab, pegylowana asparaginaza).

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywnym. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe/zdrowia mogące wystąpić w rozważanej populacji: „stan wolny od nawrotu ALL”, „stan po nawrocie”, „zgon”. Modelowanie wyników zdrowotnych wykonano w oparciu o model MCM (*mixture cure model*), stanowiący rozszerzenie standardowej parametrycznej analizy przeżycia, który umożliwia jednocześnie modelowanie przeżycia w dwóch grupach pacjentów: wyleczonych i niewyleczonych i estymację odsetka wyleczeń. Modele MCM znalazły szerokie zastosowanie przede wszystkim w modelowaniu skuteczności terapii, które mogą potencjalnie prowadzić do wyleczenia, tj. w populacji, w której rokowanie różni się diametralnie w zależności od wystąpienia wczesnego efektu zdrowotnego (np. brak wczesnego nawrotu w ALL).

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców,

ze względu na niewielki udział pacjentów w kosztach całkowitych leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez RSS. W analizie kosztów uwzględniono wszystkie najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia nowotworów hematologicznych: koszty nabycia i podania leków w terapii konsolidującej, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie, koszty oceny skuteczności chemioterapii, koszty terapii podtrzymującej oraz leczenia po nawrocie ALL, koszty przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. [REDACTED]

Pozostałe składowe kosztu całkowitego miały znacznie mniejszy wpływ na inkrementalne koszty. W oszacowaniu kosztów jednostkowych wykorzystano najbardziej aktualne katalogi leków i świadczeń NFZ, a zużycie najważniejszych zasobów (długość leczenia, intensywność dawki, częstość AEs) określono w oparciu o badanie *E1910*.

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie blinatumomabu w ramach terapii konsolidującej [REDACTED] [REDACTED] względem postępowania standardowego (chemioterapia konsolidująca). Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla wnioskowanej technologii lekowej jest [REDACTED] od obowiązującego progu opłacalności technologii lekowych w Polsce wynoszącego 217 641 zł/QALY.

[REDACTED]

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono żadnych dokumentów, które spełniałyby zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do analizy. Również w

ramach przeglądu HTA nie odnaleziono publikacji dotyczących produktu leczniczego BLINCYTO w leczeniu nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki limfoblastycznej. Na stronie brytyjskiej agencji NICE oraz kanadyjskiej CDA-AMC odnaleziono natomiast informacje dotyczące oceny w toku. Planowana data publikacji oceny NICE została ustalona na marzec 2025 roku¹, natomiast CDA-AMC – na kwiecień 2025 roku.

13 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że blinatumomab w terapii konsolidującej jest [REDACTED] [REDACTED] w porównaniu ze standardową chemioterapią konsolidującą, stosowaną w ramach obecnej praktyki klinicznej w leczeniu ALL. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla wnioskowanej technologii jest [REDACTED] od obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (218 tys. zł/QALY) i wynosi [REDACTED] w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla BLINCYTO i [REDACTED] w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wskazują jednoznacznie na wysoki inkrementalny efekt zdrowotny wnioskowanej interwencji, zarówno w zakresie poprawy jakości życia pacjentów, jak i przedłużenia okresu przeżycia całkowitego, [REDACTED] względem obecnego standardu leczenia w rozważanej populacji docelowej.

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11571>; <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11518>;

14.2 Analiza dodatkowa – z uwzględnieniem rozliczania pełnych fiolek BLINCYTO (z *wastage*)

14.2.1 Analiza inkrementalna

Analizę inkrementalną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT (*AOTMiT 2016*) formie analizy kosztów-użyteczności (dla zyskanych lat życia skorygowanych o jakość – QALY).

14.2.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy porównującej Blin+CHT vs CHT, w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywnym w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka dla produktu BLINCYTO.

Tabela 70. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Blin+CHT	CHT	Inkrementalne
Całkowite koszty		689 121 zł	
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	12,510 QALY	8,551 QALY	3,959 QALY
ICUR			

Zastosowanie blinatumomabu w terapii konsolidującej zamiast obecnie stosowanej standardowej chemioterapii wiąże się przez płatnika publicznego w wysokości w przeliczeniu na jednego pacjenta. Jednocześnie dzięki wyższej skuteczności blinatumomabu w terapii konsolidującej CHT (vs standardowej CHT konsolidującej), przeciętnie u jednego pacjenta można oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci **3,96 QALY**.

Otrzymana w analizie wartość ICUR, czyli inkrementalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora wynosi i znajduje się obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 217 641 zł/QALY.

14.2.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 71. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Blinatumomab w terapii konsolidującej	Standardowa CHT konsolidująca	Inkrementalne
Całkowite koszty		689 121 zł	
Uzyskane QALY	12,510 QALY	8,551 QALY	3,959 QALY
ICUR [za QALY]			

Bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka koszty leczenia produktem leczniczym BLINCYTO wzrastają do . Wartość wskaźnika ICUR w wariantcie bez uwzględnienia RSS wyniosła obowiązującego progu opłacalności dla technologii lekowych.

14.2.2 Analiza progowa

Tabela 72. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego BLINCYTO.

Cena progowa	Progowa cena BLINCYTO
Wariant z uwzględnieniem RSS	
zbytu netto (CZN)	
hurtowa brutto (CHB)	

Cena zbytu netto produktu leczniczego BLINCYTO, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastosowaniu wnioskowanej technologii zamiast komparatora jest równy wartości progu opłacalności technologii lekowych w Polsce, wynosi i jest o od ceny wnioskowanej.

14.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

14.3.1 Metodyka

14.3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

14.3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 73. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na nowo zdiagnozowaną ostrą białaczkę limfoblastyczną	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy BLINCYTO (blinatumomab)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim	Niezgodna z kryteriami włączenia

14.3.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji, pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **30 stycznia 2025 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *PubMed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Tabela 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku BLINCYTO w leczeniu ALL – PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 274 728
#2	BLINCYTO OR blinatumomab	1 065
#3	acute lymphoblastic leukaemia OR "ALL"	53 527
#4	#1 AND #2 AND #3	46

Tabela 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku BLINCYTO w leczeniu ALL – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	104 935
#2	BLINCYTO OR blinatumomab	141
#3	acute lymphoblastic leukaemia OR "ALL"	556 360
#4	#1 AND #2 AND #3	11

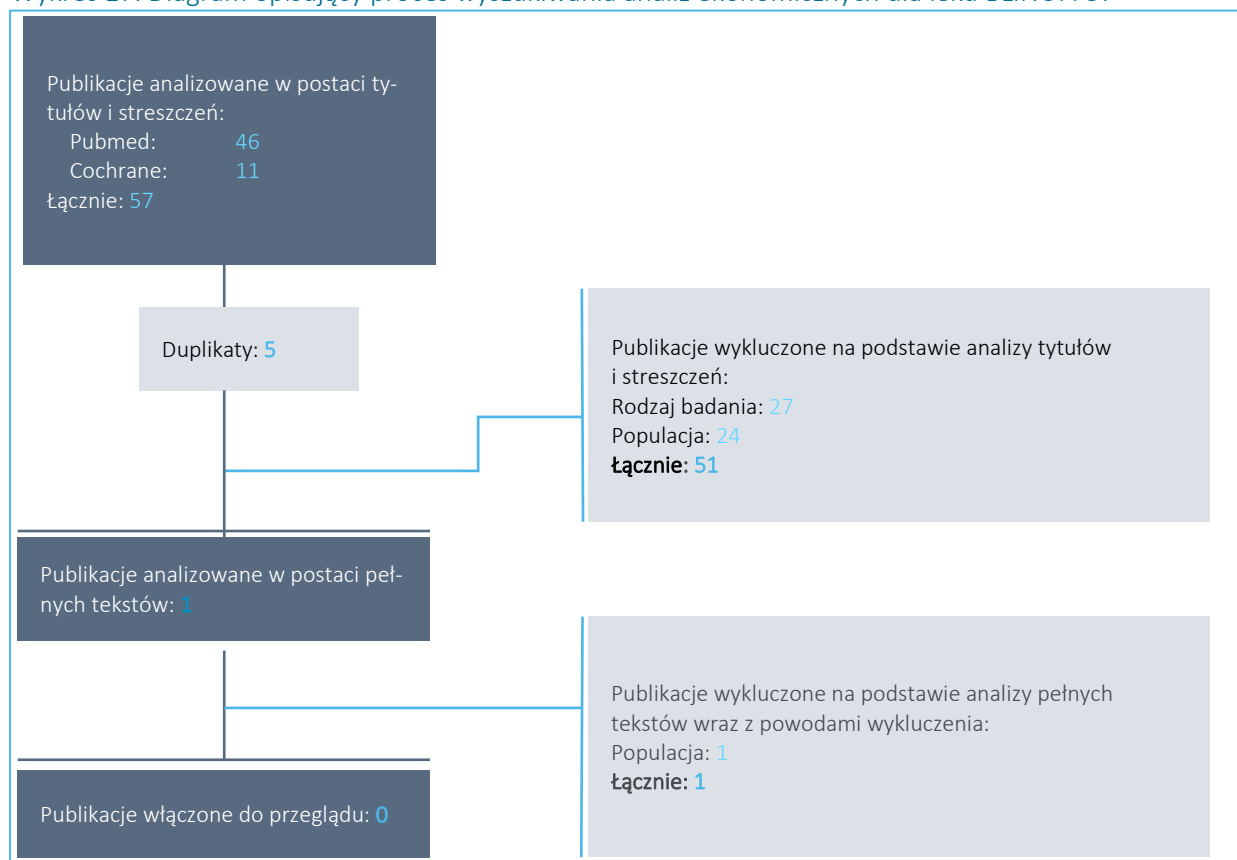
W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych uzyskano łącznie **57 trafień**, które zostały poddane analizie na dalszych etapach przeglądu.

14.3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 57 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku BLINCYTO.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania **nie odnaleziono** żadnych analiz, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do analizy.

14.3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Dodatkowo **30 stycznia 2025 r.** wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu BLINCYTO w leczeniu nowo zdiagnozowanych chorych na ALL, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD BLINCYTO 2025):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTCC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zasobów internetowych wymienionych powyżej agencji HTA nie odnaleziono publikacji dotyczących produktu leczniczego BLINCYTO w leczeniu nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki limfoblastycznej. Na stronie brytyjskiej agencji NICE oraz kanadyjskiej CDA-AMC odnaleziono natomiast informacje dotyczące oceny w toku. Planowana data publikacji oceny NICE została ustalona na marzec 2025 roku², natomiast CDA-AMC – na kwiecień 2025 roku³.

² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11571>; <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11518>;

³ <https://www.cda-amc.ca/blinatumomab-0>; <https://www.cda-amc.ca/blinatumomab-1>.

14.4 Tablice trwania życia

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystano tablice trwania życia (*GUS 2023*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2022 roku. Roczne prawdopodobieństwo wykorzystane w analizie ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 76. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2023*).

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,0005	0,0003	61	0,0175	0,0073
19	0,0006	0,0003	62	0,0192	0,0081
20	0,0007	0,0003	63	0,0210	0,0089
21	0,0008	0,0003	64	0,0229	0,0098
22	0,0009	0,0003	65	0,0250	0,0108
23	0,0009	0,0003	66	0,0271	0,0118
24	0,0010	0,0003	67	0,0292	0,0129
25	0,0010	0,0003	68	0,0314	0,0141
26	0,0011	0,0003	69	0,0336	0,0154
27	0,0011	0,0003	70	0,0359	0,0169
28	0,0012	0,0004	71	0,0384	0,0186
29	0,0013	0,0004	72	0,0410	0,0205
30	0,0014	0,0004	73	0,0439	0,0227
31	0,0015	0,0004	74	0,0472	0,0250
32	0,0016	0,0005	75	0,0508	0,0277
33	0,0017	0,0005	76	0,0548	0,0307
34	0,0019	0,0006	77	0,0593	0,0340
35	0,0020	0,0006	78	0,0644	0,0379
36	0,0021	0,0007	79	0,0701	0,0423
37	0,0023	0,0007	80	0,0766	0,0475
38	0,0024	0,0008	81	0,0840	0,0536
39	0,0025	0,0008	82	0,0924	0,0607
40	0,0027	0,0009	83	0,1020	0,0691
41	0,0029	0,0010	84	0,1126	0,0787
42	0,0031	0,0011	85	0,1242	0,0895
43	0,0034	0,0012	86	0,1365	0,1015
44	0,0037	0,0013	87	0,1495	0,1145
45	0,0040	0,0014	88	0,1627	0,1283

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
46	0,0044	0,0016	89	0,1763	0,1429
47	0,0049	0,0018	90	0,1903	0,1583
48	0,0054	0,0019	91	0,2045	0,1744
49	0,0059	0,0021	92	0,2191	0,1913
50	0,0065	0,0024	93	0,2342	0,2089
51	0,0071	0,0026	94	0,2495	0,2272
52	0,0078	0,0029	95	0,2652	0,2460
53	0,0086	0,0032	96	0,2810	0,2651
54	0,0094	0,0036	97	0,2969	0,2843
55	0,0103	0,0039	98	0,3128	0,3036
56	0,0113	0,0043	99	0,3286	0,3226
57	0,0123	0,0048	100	0,3442	0,3413
58	0,0134	0,0053			
59	0,0147	0,0059			
60	0,0160	0,0065			

14.1 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 77. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Parametry związane z kosztami leków			
Koszt leku BLINCYTO = 0 zł	Arkusz 'Koszty PL', komórki C19, C20	Koszty lekowe w ramieniu BLINCYTO równe 0 zł	Potwierdzenie
Koszty komparatora = 0 zł	Arkusz 'Koszty PL', zakres komórek L28-L48	Koszty leków (leczenie konsolidujące) w ramieniu SoC (CHT) równe 0 zł	Potwierdzenie
Koszty komparatora x 2	Arkusz 'Koszty PL', zakres komórek L28-L48	Dwukrotny wzrost kosztów leków (leczenie konsolidujące) w ramieniu SoC (CHT)	Potwierdzenie
Parametry związane z horyzontem analizy			
Horyzont czasowy równy 10 lat	Arkusz 'Controls', komórka I6	Spadek QALY, wzrost wskaźnika ICUR	Potwierdzenie
Horyzont czasowy równy 1 rok	Arkusz 'Controls', komórka I6	Spadek kosztów całkowitych terapii, spadek QALY, wzrost wskaźnika ICUR	Potwierdzenie

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Horyzont czasowy równy 0 lat	Arkusz 'Controls', komórka I6	Spadek kosztów całkowitych terapii, spadek QALY, wzrost wskaźnika ICUR	Potwierdzenie
Parametry związane z innymi kosztami			
Koszt HSCT przed nawrotem równy 0 zł (odsetek poddanych HSCT = 0%)	Arkusz 'Drug Costs', komórki F221, F222	Koszt alloHSCT przed nawrotem równy 0 zł	Potwierdzenie
Koszt HSCT po nawrocie równy 0 zł (odsetek poddanych HSCT = 0%)	Arkusz '2L Treatment', komórki D27, F27	Koszt alloHSCT po nawrocie równy 0 zł	Potwierdzenie
Parametry związane z użytecznością stanów zdrowia			
Użyteczności związane ze stanami zdrowotnymi = 0	Arkusz 'Utilities', zakres komórek E17-E22; arkusz 'Controls', lista w komórce I52, wybór 'No'; arkusz 'Controls', lista w komórce I54, wybór 'No'	Uzyskane QALY równe 0	Potwierdzenie
Użyteczności związane ze stanami zdrowotnymi = 1	Arkusz 'Utilities', zakres komórek E17-E22; arkusz 'Controls', lista w komórce I52, wybór 'No'; arkusz 'Controls', lista w komórce I54, wybór 'No'	Uzyskane QALY równe LYG	Potwierdzenie
Brak korekty użyteczności ze względu na wiek	Arkusz 'Controls', lista w komórce I52, wybór 'No'	Nieznacznie wyższe QALY	Potwierdzenie
Brak utraty użyteczności związanej z AEs	Arkusz 'Controls', lista w komórce I54, wybór 'No'	Nieznacznie wyższe QALY	Potwierdzenie

14.2 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Tabela 78. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, wariant z uwzględnieniem RSS.

Parametr AW	wartość parametru	Koszty całkowite- Blin	w tym koszt Blin w lecz. konsolid.	Koszty całkowite- CHT	Różnica kosztów	QALY- Blin	QALY- CHT	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN BLINCYTO
Podstawowy				682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
Warianty analizy wrażliwości											
Wiek początkowy pacjentów (40,5-59,8)	min			696 703 zł		9,882	6,904	2,978			
	max			676 318 zł		14,696	9,908	4,788			
Odsetek otrzymujących HSCT przed nawrotem (CHT) (18,5%- 41,0%)	min			744 582 zł		12,510	8,483	4,027			
	max			626 344 zł		12,510	8,611	3,899			
Odsetek otrzymujących HSCT przed nawrotem (Blin) (16,6%- 36,9%)	min			682 052 zł		12,449	8,551	3,898			
	max			682 052 zł		12,564	8,551	4,013			
Udział w 2L leczenia: CAR-T (CHT) (55,3%- 46,1%)	min			654 527 zł		12,510	8,551	3,959			
	max			719 710 zł		12,510	8,551	3,959			
Udział w 2L leczenia: CAR-T (Blin) (66,1%- 55,1%)	min			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
	max			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
Odsetek otrzymujących HSCT po nawrocie (CHT) (10,0%- 22,2%)	min			699 217 zł		12,510	8,532	3,978			
	max			667 406 zł		12,510	8,567	3,943			
Odsetek otrzymujących cykl 6 leczenia konsolidującego (Blin) (43,8%- 60,6%)	min			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
	max			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
Odsetek otrzymujących cykl 4 leczenia konsolidującego (Blin) (46,0%- 62,8%)	min			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
	max			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Parametr AW	wartość parametru	Koszty całkowite- Blin	w tym koszt Blin w lecz. konsolid.	Koszty całkowite- CHT	Różnica kosztów	QALY- Blin	QALY- CHT	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN BLINCYTO
Odsetek mężczyzn (31,0%- 69,0%)	min			683 742 zł		12,222	8,369	3,853			
	max			680 360 zł		12,797	8,731	4,065			
Odsetek otrzymujących cykl 2 leczenia konsolidującego (Blin) (80,3%- 91,8%)	min			682 021 zł		12,510	8,551	3,959			
	max			682 089 zł		12,510	8,551	3,959			

Tabela 79. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, wariant bez uwzględnienia RSS.

Parametr AW	wartość parametru	Koszty całkowite- Blin	w tym koszt Blin w lecz. konsolid.	Koszty całkowite- CHT	Różnica kosztów	QALY- Blin	QALY- CHT	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN BLINCYTO
Podstawowy				682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
Warianty analizy wrażliwości											
Wiek początkowy pacjentów (40,5- 59,8)	min			696 703 zł		9,882	6,904	2,978			
	max			676 318 zł		14,696	9,908	4,788			
Odsetek otrzymujących HSCT przed nawrotem (CHT) (18,5%- 41,0%)	min			744 582 zł		12,510	8,483	4,027			
	max			626 344 zł		12,510	8,611	3,899			
Odsetek otrzymujących HSCT przed nawrotem (Blin) (16,6%- 36,9%)	min			682 052 zł		12,449	8,551	3,898			
	max			682 052 zł		12,564	8,551	4,013			
Udział w 2L leczenia: CAR-T (CHT) (55,3%- 46,1%)	min			654 527 zł		12,510	8,551	3,959			
	max			719 710 zł		12,510	8,551	3,959			
Udział w 2L leczenia: CAR-T (Blin) (66,1%- 55,1%)	min			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
	max			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
	min			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Parametr AW	wartość parametru	Koszty całkowite- Blin	w tym koszt Blin w lecz. konsolid.	Koszty całkowite- CHT	Różnica kosztów	QALY- Blin	QALY- CHT	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	zmiana ICUR [%]	progowa CZN BLINCYTO
Odsetek otrzymujących HSCT po nawrocie (CHT) (10,0%- 22,2%)	max			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
Odsetek otrzymujących cykl 6 leczenia konsolidującego (Blin) (43,8%- 60,6%)	min			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
	max			682 052 zł		12,510	8,551	3,959			
Odsetek otrzymujących cykl 4 leczenia konsolidującego (Blin) (46,0%- 62,8%)	min			699 217 zł		12,510	8,532	3,978			
	max			667 406 zł		12,510	8,567	3,943			
Odsetek mężczyzn (31,0%- 69,0%)	min			683 742 zł		12,222	8,369	3,853			
	max			680 360 zł		12,797	8,731	4,065			
Odsetek otrzymujących cykl 2 leczenia konsolidującego (Blin) (80,3%- 91,8%)	min			682 021 zł		12,510	8,551	3,959			
	max			682 089 zł		12,510	8,551	3,959			

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

Spis Tabel

Tabela 1. Schemat podania blinatumomabu i CHT w ramach terapii konsolidującej (<i>Litzow 2024</i>).	17
Tabela 2. Schemat podania standardowej chemioterapii konsolidującej (<i>Litzow 2024</i>).	19
Tabela 3. Obecne warunki finansowe refundacji leku BLINCYTO (<i>MZ 18/12/2024</i>).	21
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego BLINCYTO (blinatumomab).	22
Tabela 5. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (<i>BLINCYTO CSR 2023</i>).	29
Tabela 6. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla OS wg kryteriów AIC i BIC (Blin+CHT vs CHT); niezależne dopasowanie krzywych.	33
Tabela 7. Odsetek wyleczeń w modelu MCM (dla OS).	34
Tabela 8. Estymowane długookresowe projekcje przeżycia całkowitego – modele log-normalny, wykładniczy, log- logistyczny (Blin+CHT i CHT).	36
Tabela 9. Parametry podstawowych modeli Weibulla, dopasowanych do krzywych OS dla Blin+CHT i CHT.	36
Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla RFS wg kryteriów AIC i BIC (Blin+CHT vs CHT); niezależne dopasowanie krzywych.	36
Tabela 11. Odsetek wyleczeń w modelu MCM (dla RFS).	37
Tabela 12. Estymowane długookresowe projekcje przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) – modele log-normalny, wykładniczy, log-logistyczny (Blin+CHT i CHT).	38
Tabela 13. Parametry podstawowych modeli log-normalnych, dopasowanych do krzywych RFS dla Blin+CHT i CHT.	39
Tabela 14. Schemat podania blinatumomabu w leczeniu nawrotu ALL (<i>ChPL BLINCYTO</i>).	40
Tabela 15. Schemat stosowania terapii FLAG-IDA.	40
Tabela 16. Procedury uwzględnione w ramach terapii CAR-T w leczeniu nawrotu ALL.	41
Tabela 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę).	42
Tabela 18. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki limfoblastycznej.	44
Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z nowo zdiagnozowaną białaczką limfoblastyczną (<i>MEDLINE przez PubMed</i>).	45
Tabela 20. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.	47
Tabela 21. Oszacowania parametrów regresji w oparciu o wartości użyteczności EQ-5D z badania <i>BLAST</i> (<i>BLINCYTO Technical Report 2024</i>).	48
Tabela 22. Wartości użyteczności przyjęte w analizie.	49
Tabela 23. Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wiekiem (<i>Golicki 2021</i>).	49

Tabela 24. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs, uwzględnione w modelu (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę).	50
Tabela 25. Wartości użyteczności przyjęte w analizie.	52
Tabela 26. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT WT.543.5.2024).	53
Tabela 27. Koszt jednostkowy refundacji opakowania jednostkowego BLINCYTO dla płatnika w wariantach z/bez RSS.	54
Tabela 28. [REDACTED]	54
Tabela 29. Scenariusze rozliczania opakowań leku BLINCYTO, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 µg.	56
Tabela 30. Średnia intensywność dawki (RDI) blinatumomabu w kolejnych cyklach terapii (dane niejawnie, dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem).	56
Tabela 31. Ceny jednostkowe substancji czynnych podawanych w ramach terapii konsolidującej.	57
Tabela 32. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w ramieniu Blin+CHT lub CHT (dane z badania E1910).	57
Tabela 33. Koszt całkowity leków stosowanych w terapii konsolidującej na 1 pacjenta, Blin+CHT vs CHT.	58
Tabela 34. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia ALL, stosowanych w programie lekowym oraz chemioterapii (NFZ 9/2025/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).	59
Tabela 35. Liczba świadczeń związanych z podaniem Blin+CHT i CHT.	60
Tabela 36. Cykliczny koszt administracji leczenia (NFZ 9/2025/DGL, NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).	61
Tabela 37. Koszt diagnostyki w trakcie leczenia we wnioskowanym programie lekowym (NFZ 9/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).	61
Tabela 38. Koszt diagnostyki w trakcie terapii konsolidującej (NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).	62
Tabela 39. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii konsolidującej w ramieniu komparatora (CHT).	62
Tabela 40. Schemat chemioterapii w ramach leczenia podtrzymującego (Litzow 2024).	62
Tabela 41. Ceny jednostkowe substancji czynnych podawanych w ramach terapii konsolidującej.	63
Tabela 42. Koszt leczenia podtrzymującego w tygodniowym cyklu.	63
Tabela 43. Koszty przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych (statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024).	64
Tabela 44. Koszty związane z monitorowaniem po alloHSCT (AE Iclusig® 2015).	65
Tabela 45. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl, AOTMiT WT.543.5.2024).	66
Tabela 46. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na jednego pacjenta.	67
Tabela 47. Odsetek chorych otrzymujących leczenie 2. linii (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę).	67
Tabela 48. Koszty terapii CAR-T.	68
Tabela 49. Koszty leczenia 2. linii ostrej białaczki limfoblastycznej.	69

Tabela 50. Całkowity koszt leczenia nawrotu ALL (na jednego pacjenta z nawrotem).	70
Tabela 51. Koszt leczenia u schyłku życia.	71
Tabela 52. Ocena długoterminowa OS u chorych na ALL – walidacja zewnętrzna	73
Tabela 53. Ocena długoterminowa RFS u chorych na ALL.	74
Tabela 54. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	74
Tabela 55. Parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości, o największym wpływie na wartość ICUR.....	78
Tabela 56. Parametry i założenia modelu testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.	79
Tabela 57. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	81
Tabela 58. Zestawienie dyskontowanych kosztów otrzymanych w modelu (analiza podstawowa).....	83
Tabela 59. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).	84
Tabela 60. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS (analiza podstawowa).	84
Tabela 61. Wyniki analizy użyteczności kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS (analiza podstawowa).	85
Tabela 62. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego BLINCYTO (analiza podstawowa).	86
Tabela 63. Wyniki jednokierunkowej AW (Top 10 parametrów o największym wpływie na wyniki) – wariant z uwzględnieniem RSS.....	87
Tabela 64. Wyniki jednokierunkowej AW (Top 10 parametrów o największym wpływie na wyniki) – wariant bez uwzględnienia RSS.	88
Tabela 65. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.	91
Tabela 66. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.	94
Tabela 67. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	97
Tabela 68. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	99
Tabela 69. Autorzy analizy ekonomicznej	107
Tabela 70. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	108
Tabela 71. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant bez uwzględnienia RSS.....	109
Tabela 72. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego BLINCYTO.	109
Tabela 73. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	110
Tabela 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku BLINCYTO w leczeniu ALL – <i>PubMed</i>	111
Tabela 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku BLINCYTO w leczeniu ALL – <i>Cochrane Library</i>	111
Tabela 76. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (<i>GUS 2023</i>).	114
Tabela 77. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.	115
Tabela 78. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, wariant z uwzględnieniem RSS.	117
Tabela 79. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, wariant bez uwzględnienia RSS.....	118

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat graficzny modelu PSM.	26
Wykres 2. Przyporządkowanie kohorty modelu do stanów zdrowotnych zgodnie z modelowaniem przeżycia podzielonego.	27
Wykres 3. Modele MCM wybrane w analizie podstawowej: Weibulla (OS) i log-normalne (RFS).....	33
Wykres 4. Krzywa Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne OS dla Blin+CHT.	34
Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne OS dla CHT.....	35
Wykres 6. Krzywa Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne RFS dla Blin+CHT.	37
Wykres 7. Krzywa Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne RFS dla CHT.	38
Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem ALL.....	46
Wykres 9. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS.	88
Wykres 10. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.	89
Wykres 11. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant z RSS.	93
Wykres 12. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.....	96
Wykres 13. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.....	98
Wykres 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności – wariant z uwzględnieniem RSS.	99
Wykres 15. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.	100
Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności – wariant bez uwzględnienia RSS.....	101
Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku BLINCYTO.	112

Piśmiennictwo

- AE Iclusig® 2015** Ponatynib (Iclusig®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I. Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Wersja .1.0. Kraków, grudzień 2015. Dostęp online pod adresem: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4567-104-2016-zlc>. Data ostatniego dostępu: 07.02.2025 r.
- AKL BLINCYTO 2025** Aestimo s.c. BLINCYTO® (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19. Analiza kliniczna. Kraków 2025.
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 2020** AOTMiT. Propozycja modelu szacowania kosztów funkcjonowania szpitala tymczasowego. Opracowanie nr WT.541.12.2020
- AOTMiT 2024** Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.521.5.2022 [data ukończenia 23.01.2024]
- AOTMiT WT.541.38.2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Świadczenia gwarantowane obejmujące badanie antygenów zgodności tkankowej przy typowaniu dawców komórek krwiotwórczych albo żywych dawców wątroby lub nerki finansowane w ramach produktu rozliczeniowego NFZ z katalogu świadczeń odrębnie kontraktowanych. Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń. 14.04.2017
- AOTMiT WT.543.5.2024** AOTMiT. Dokonanie analizy oraz przygotowanie raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej i wydanie rekomendacji, w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r., poz. 1352). Dostęp online pod adresem: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc>. Data ostatniego dostępu: 03.12.2024 r.
- APD BLINCYTO 2025** Aestimo s.c. BLINCYTO® (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2025.
- AusPAR BLINCYTO®** Australian Public Assessment Report. (BLINCYTO) blinatumomab Product Information. Dostęp online pod adresem: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-blinatumomab-190930-pi.pdf>. Data ostatniego dostępu: 20.01.2025 r.
- BLINCYTO CSR 2023** A Phase 3 Randomized Trial of Blinatumomab (IND#117467, NSC 765986) for Newly Diagnosed BCR-ABL Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. E1910 (Amgen Study No: 20129152). 18 October 2023. Dokument niepublikowany, dostarczony przez Wnioskodawcę.
- BLINCYTO Technical Report 2024** Lumanity. Blinatumomab as Part of Consolidation Therapy in Adult Patients with Newly Diagnosed (Frontline) Ph- B-Cell ALL: Cost-Effectiveness Model Technical Report. Final version 1.0 – June 14, 2024. Prepared for Amgen. Dokument niepublikowany, dostarczony przez Wnioskodawcę.

BLINCYTO® (blinatumomab)

w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19

- ChPL Besponsa** Charakterystyka Produktu Leczniczego Besponsa. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa>. Data ostatniego dostępu: 09.12.2024 r.
- ChPL BLINCYTO** Charakterystyka Produktu Leczniczego BLINCYTO. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>. Data ostatniego dostępu: 09.12.2024 r.
- DGL 27/01/2025** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2024 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- Domagała 2019** Domagała K, Blacharska-Krzanowska K, Strzępek K. Parenteral nutrition in a patient with advanced cancer. *mp*. 2019;11(4):184-187. doi:10.5114/pm.2019.93187
- E1910 Study Protocol** Protocol for: Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. Blinatumomab for MRD-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2024;391:320-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2312948
- Ganzel 2020** Ganzel C, Wang XV, Rowe JM, et al. At three years, patients with acute lymphoblastic leukaemia are still at risk for relapse. Results of the international MRC UKALLXII/ECOG E2993 trial. *Br J Haematol*. 2020;191(1):37-43. doi:10.1111/bjh.16616
- Gidman 2019** Gidman W, Shah S, Zhang L, et al. Clinicians' Perspectives on Cure in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia with Minimal Residual Disease: A Delphi Study. *Adv Ther*. 2019;36:3017-3029.
- Gökbuget 2018** Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-1531. doi:10.1182/blood-2017-08-798322
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2022 roku. Data publikacji 28.07.2023 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>, data ostatniego dostępu: 29.07.2023 r.
- Howell 2022** Howell TA, Matza LS, Jun MP, Garcia J, Powers A, & Maloney DG. Health state utilities for adverse events associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Pharmacoecon Open*. 2022;6:367-376.
- Kantarjian 2018** Kantarjian HM, Su Y, Jabbour EJ, Bhattacharyya H, Yan E, Cappelleri JC, Marks DI. Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2018 May 15;124(10):2151-2160. doi: 10.1002/cncr.31317. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29508899.
- Kumar 2016** Kumar AJ, Gimotty PA, Gelfand J, et al. Delays in postremission chemotherapy for Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia are associated with inferior outcomes in patients who undergo allogeneic transplant: An analysis from ECOG 2993/MRC UK ALLXII. *American J Hematol*. 2016;91(11):1107-1112. doi:10.1002/ajh.24497
- Litzow 2024** Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2024;391(4):320-333. doi:10.1056/NEJMoa2312948
- Lloyd 2006** Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, & Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95:683-690.

Longworth 2014	Longworth L, Yang Y, Young T, 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. <i>Health Technol Assess.</i> 2014;18:1-224.
Martin 2010	Martin PJ, Counts GW, Jr., Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. <i>J Clin Oncol.</i> 2010;28:1011-1016.
Maurer 2014	Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. <i>J Clin Oncol.</i> 2014;32:1066-1073.
MZ 18/12/2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
MZ 24/10/2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, & Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2008;6:84.
NFZ 10/2024/DGL	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
NFZ 107/2024/DSOZ	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 107/2024/DSOZ z dnia 28.10.2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
NFZ 9/2025/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30.01.2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
NICE TA450	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Blinatumomab for treating Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia [ID804]. Committee Papers. Published: 29 May 2017. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta450/history . Data ostatniego dostępu: 15.11.2024 r.
NICE TA520	National Institute for Health and Care Excellence. TA520 Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta520 .
NICE TA554	National Institute for Health and Care Excellence. TA554 Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta554 .
NICE TA567	National Institute for Health and Care Excellence. TA567 Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta567 .
NICE TA589	National Institute for Health and Care Excellence. TA589 Blinatumomab for treating acute lymphoblastic leukaemia in remission with minimal residual disease activity. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta589 .
NICE TA642	National Institute for Health and Care Excellence. TA642 Gilteritinib for treating relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta642 .

NICE TA653	National Institute for Health and Care Excellence. TA653 Osimertinib for treating EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta653
NICE TA783	National Institute for Health and Care Excellence. TA783 Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta783 .
NICE TA893	National Institute for Health and Care Excellence. TA893 Brexucabtagene autoleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta893 .
NICE TA895	National Institute for Health and Care Excellence. TA895 Axicabtagene ciloleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 1 systemic treatment 2022a. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta895 .
Poltransplant 2024	Poltransplant. Biuletyn Informacyjny. Nr 1 (33) 2024. ISSN 1428-0825. Dostęp online pod adresem: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2024_www.pdf?utm_source=Poltransplant&utm_medium=biuletyn&utm_campaign=Biuletyn+Informacyjny+Poltransplantu+2024 . Data ostatniego dostępu: 05.12.2024 r.
Rowe 2005	Rowe JM. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. <i>Blood</i> . 2005;106(12):3760-3767. doi:10.1182/blood-2005-04-1623
Rutherford 2020	Rutherford M, Lambert P, Sweeting M, et al. TSD 21 – Flexible methods for survival analysis 2020.
Sullivan 2011	Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, & Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. <i>Med Decis Making</i> . 2011;31:800-804.
Sung 2003	Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, & Detsky AS. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: a decision analysis. <i>Cancer</i> . 2003;97:592-600.
Swinburn 2010	Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, & Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2010;26:1091-1096.
Tolley 2013	Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, & Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. <i>Eur J Health Econ</i> . 2013;14:749-759.
UR 29/2024/IV	NFZ Uchwała Rady NFZ nr 29/2024/IV z dnia 17.10.2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.