



**Wniosek o objęcie refundacją leku
Blincyto (blinatumomab)
w ramach programu lekowego
B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę
limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.29.2025

Data ukończenia: 23 lipca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Amgen Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ADR	Niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferazy asparaginianowej
ATC	Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BLIN	Blinatumomab
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CeZ	Centrum e-zdrowia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CTH	Chemioterapia
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European public assessment report</i>
EQ-5D	Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen (ang. <i>five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EURD	<i>The European Union reference dates</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
GTIN	Numer identyfikacji jednostek handlowych (ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IV/i.v.	Dożylne podanie leku (ang. <i>intravenous</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2025 poz. 750)
MRD	Choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Parametr wyznaczający liczbę osób, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OW NFZ	Oddział Warszawski Narodowego Funduszu Zdrowia
p.o.	Podanie doustne leku
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency, New Zealand</i>
PICOS	P (populacja), I (interwencja), C (komparator), O (wyniki), S (typ badania)
PL	Program lekowy
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RB	Korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RFS	Przeżycie bez nawrotu choroby (ang. <i>relapse-free survival</i>)
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RoB2	<i>Risk of Bias version 2</i>
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UE	Unia Europejska
UPL	Uzgodniony program lekowy
URPL/URPLWMIPIB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025 r., poz. 907)

Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	29
4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	30
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	33
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	35
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	55
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	55
4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	55
4.3. Komentarz Agencji	62

5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	66
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	66
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	66
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	74
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	74
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	74
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	75
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	76
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	77
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	78
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	78
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	79
5.4.	Komentarz Agencji	79
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	80
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	80
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	80
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	81
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	82
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	83
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	84
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	84
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	86
6.4.	Komentarz Agencji	86
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	87
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	89
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	91
10.	Kluczowe informacje i wnioski	93
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	99
12.	Źródła	100
13.	Załączniki	101

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.04.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.343.2025.14.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
 - Blincyto (blinatumomab), proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod GTIN: 05909991256371.
- Wnioskowane wskazanie:
 - Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie.

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holandia

Wnioskodawca:

Amgen Sp. z o.o.

Villa Metro Business House

ul. Puławska 145

02-715 Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.04.2025 r., znak PLR.4500.343.2025.14.PRU (data wpłynięcia do AOTMiT 04.04.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Blincyto (blinatumomab), proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod GTIN: 05909991256371;

w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”.

Pismem z dnia 01.01.2025 r., znak OT.034.2.1.2025.3.JC AOTMiT zwróciła się z prośbą do Ministra Zdrowia o zgodę na proponowany harmonogram prac nad oceną wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowych cen zbytu leków i innych zleceń MZ, w tym o zaakceptowanie proponowanej daty rozpoczęcia prac dla produktu leczniczego Blincyto na 02.05.2025 r. W toku postępowania Minister Zdrowia pozytywnie rozpatrzył powyższą prośbę.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.05.2025 r., znak OT.423.1.29.2025.12.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.07.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- 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. Wersja 1.0. Kraków 2025.
- 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. Wersja 1.0. Kraków 2025.
- 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 ekonomiczna. Wersja 1.0. Kraków 2025.
- Blincyto (blinatumomab) w ramach 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]. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.0. Kraków 2025.
- 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. Odpowiedzi na Uwagi Minimalne. Wersja 1.0. Kraków 2025.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN*	• Blinicyto (blinatumomab), proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod GTIN: 05909991256371												
Kod ATC	L01FX07 (leki przeciwnowotworowe – inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała z lekiem)												
Substancja czynna	blinatumomab												
Droga podania	infuzja dożylna												
Dawkowanie	Produkt Blinicyto należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej w ciągłym wlewie dożylnym ze stałą prędkością przepływu. Jeden cykl leczenia składa się z 28 dni (4 tygodni) podawania leku w ciągłej infuzji, po których następuje 14 dniowy (2-tygodniowy) okres bez leczenia. Pacjenci mogą otrzymać maksymalnie 4 cykle leczenia konsolidującego produktem Blinicyto. Zalecaną dobową dawkę według masy ciała dla dorosłych przedstawiono w tabeli poniżej. 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.). Zalecane dawkowanie produktu Blinicyto dla dorosłych w ostrej białaczce limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B w fazie konsolidacji. <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Masa ciała</th><th colspan="2">Cykle konsolidacji (cykle 1-4)</th></tr> <tr> <th>Dni 1-28</th><th>Dni 29-42</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Większa lub równa 45 kg (stała dawka)</td><td>28 mikrogramów/dobę</td><td>14-dniowa przerwa w leczeniu</td></tr> <tr> <td>Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)</td><td>15 mikrogramów/m² pc./dobę (nie więcej niż 28 mikrogramów/dobę)</td><td>14-dniowa przerwa w leczeniu</td></tr> </tbody> </table> <i>Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków</i> Dorosłym pacjentom deksametazon w dawce wynoszącej 20 mg należy podać dożylnie w ciągu 1 godziny przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia produktem Blinicyto. Przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem Blinicyto zaleca się profilaktyczną chemioterapię dokanłową w celu uniknięcia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w ośrodkowym układzie nerwowym. <i>Dostosowanie dawki</i> Należy rozważyć czasowe lub definitywne przerwanie podawania produktu Blinicyto, jeśli wystąpią: ciężkie (stopnia 3.) lub groźne dla życia (stopnia 4.) objawy toksyczności (...): zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza, objawy neurotoksyczności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wszelkie inne znaczące klinicznie objawy toksyczności. Jeśli po wystąpieniu działania niepożądanego leczenie przerwano na czas nieprzekraczający 7 dni, należy wznowić ten sam cykl leczenia tak, aby ukończyć podawanie infuzji w ciągu 28 dni łącznie, wliczając w to dni przed przerwaniem i po przerwaniu cyklu. Jeśli przerwa spowodowana działaniem niepożądanym trwała dłużej niż 7 dni, należy rozpocząć nowy cykl. Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu Blinicyto, chyba że w ChPL podano inne zalecenia.		Masa ciała	Cykle konsolidacji (cykle 1-4)		Dni 1-28	Dni 29-42	Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu	Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	15 mikrogramów/m ² pc./dobę (nie więcej niż 28 mikrogramów/dobę)	14-dniowa przerwa w leczeniu
Masa ciała	Cykle konsolidacji (cykle 1-4)												
	Dni 1-28	Dni 29-42											
Większa lub równa 45 kg (stała dawka)	28 mikrogramów/dobę	14-dniowa przerwa w leczeniu											
Poniżej 45 kg (dawka oparta na pc.)	15 mikrogramów/m ² pc./dobę (nie więcej niż 28 mikrogramów/dobę)	14-dniowa przerwa w leczeniu											
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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. 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. Przeciwnowotworowe działanie immunoterapii blinatumomabem nie jest zależne od limfocytów T posiadających swoisty receptor TCR ani od antygenów peptydowych prezentowanych przez komórki nowotworowe, natomiast zachowuje poliklonalną charakterystykę i jest niezależne od antygenów zgodności tkankowej (ang. human leukocyte antigen, HLA) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytym 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+.
Wnioskowane wskazanie	PL B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”
Kryteria kwalifikacji	W ramach części I programu lekowego chorym na ostrą białaczkę limfoblastyczną udostępnia się poniższe terapie: [...] 2) w pierwszej całkowitej remisji: a) blinatumomabem (dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia), [...] zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. 1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej; 2) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 3) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) zgoda pacjenta (dotyczy pacjentów w wieku rozrodczym) na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii [...] 1.2.2. blinatumomab (w pierwszej całkowitej remisji) – dorośli 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 4) brak obecności genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia; 5) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu; 6) 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); 7) brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu. [...] Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii: [...] 2) blinatumomabem (w pierwszej całkowitej remisji) – można zastosować maksymalnie 4 cykle leczenia w schemacie sekwencyjnym ze standardową chemioterapią, tj.: 2 cykle blinatumomabu, następnie 3 cykle chemioterapii konsolidującej, następnie 1 cykl blinatumomabu, następnie 1 cykl chemioterapii konsolidującej, następnie 1 cykl blinatumomabu. Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Chemioterapię konsolidującą należy realizować według aktualnych protokołów PALG. [...]
Kryteria wyłączenia z programu	1) progresja choroby w trakcie leczenia; 2) [...] 3) przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych;

	4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, w tym: [...] b) w przypadku stosowania blinatumomabu u pacjenta w pierwszej całkowitej remisji albo w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 14 dni; 7) okres ciąży lub karmienia piersią zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.
Dawkowanie leków	1.2. blinatumomab 1.2.1. w pierwszej całkowitej remisji Każdy cykl leczenia blinatumomabem trwa 28 dni (4 tygodnie), po którym następuje 14-dniowy (2-tygodniowy) okres bez leczenia. Cykle 1-4: blinatumomab podawany jest w dniach 1-28 w dawce 28 µg/dobę w ciągłej infuzji. W dniach 29-42 każdego cyklu leczenia blinatumomab nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).
Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje	Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz zmniejszania dawki leku zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku. Zalecenia dotyczące premedykacji i dodatkowych leków zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji	1. Badania przy kwalifikacji [...] 1.2. Badania przy kwalifikacji do terapii blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji: 1) Morfologia z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) biopsja szpiku z mielogramem (badanie potwierdzające całkowitą remisję może być wykonane w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do programu lekowego); 3) badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w momencie kwalifikacji do programu: a) badanie ogólne i mikroskopowe, a w razie potrzeby badanie immunofenotypowe płynu mózgowo-rdzeniowego, lub b) badania obrazowe OUN. [...]
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczeniem [...] 2.2. blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji Badanie wykonywane po każdym cyklu leczenia blinatumomabem: 1) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia). Leczenie prowadzone jest w warunkach szpitalnych lub domowych. [...]
Monitorowanie skuteczności leczenia	3. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia należy wykonać zgodnie z aktualnymi rekomendacjami. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. [...] 3.2. blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji Badanie wykonywane po drugim i czwartym cyklu leczenia blinatumomabem: 1) biopsja aspiracyjna szpiku kostnego z mielogramem i oceną mierzalnej choroby resztkowej metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10⁻⁴. [...]
Monitorowanie programu	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących

	wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego lub przez Zespół Koordynacyjny (jeśli dotyczy) dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) całkowita remisja (CR), b) całkowita remisja z obecnością mierzalnej choroby resztkowej (CR MRD+), c) całkowita remisja z ujemną mierzalną chorobą resztkową (CR MRD-), d) nawrót choroby (Rel), e) przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), f) całkowite przeżycie (OS); [...] 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	---

Źródło: ChPL Blinicyto; Uzgodniony program lekowy.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego¹

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopada 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marca 2023 r. Rozszerzenie wskazań dla Blinicyto (blinatumomab) w ramach ocenianego wskazania 23 stycznia 2025 r. (data decyzji wydanej przez Komisję Europejską)².
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Blinicyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) z komórek prekursorowych linii B i z ekspresją antygenu CD19. U pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B z chromosomem Philadelphia musi wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma inhibitorami kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine kinase inhibitors, TKIs) i nie ma alternatywnych metod leczenia. Produkt leczniczy Blinicyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w pierwszej lub drugiej całkowitej remisji ze stwierdzoną minimalną chorobą resztkową (ang. minimal residual disease, MRD) większą lub równą 0,1%. Produkt leczniczy Blinicyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. miesiąca życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 oporną na leczenie lub nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia, albo nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych. Produkt leczniczy Blinicyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. miesiąca życia w pierwszym nawrocie wysokiego ryzyka ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w ramach terapii konsolidującej. Produkt leczniczy Blinicyto w monoterapii jest wskazany do stosowania w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19.
Status leku sierocego	Tak (EU/3/09/650 z dnia 18 grudnia 2024 r.)³
Warunki dopuszczenia do obrotu	Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu - Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) - Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka Przed wprowadzeniem do obrotu produktu Blinicyto w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami w danym kraju treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

¹https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/blinicyto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

²https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/blinicyto-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

³https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/blinicyto-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

	• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: ○ Opis: Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation safety study, PASS): Badanie 20150136: badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu oraz skuteczności, użytkowania i metod leczenia stosowanych w praktyce klinicznej. Termin: Q12025. ○ Opis: Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation safety study, PASS): Badanie 20180130: badanie obserwacyjne mające na celu dalsze scharakteryzowanie długoterminowego bezpieczeństwa produktu Blinicyto, w tym aspektów rozwojowych, HSCT i wtórnego nowotworu złośliwego u dzieci i młodzieży z białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B leczonych blinatumomabem lub chemioterapią, u których następnie dokonano przeszczepienia*. Termin Q42038.
--	--

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Blinicyto (blinatumomab) nie był przedmiotem oceny Agencji w omawianym wskazaniu.

Obecnie w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)” produkt leczniczy Blinicyto jest refundowany w leczeniu:

- od 2. lub kolejnej linii leczenia (u dzieci i dorosłych pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia);
- w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD) (u dorosłych pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące poprzednich ocen wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego oraz ratunkowego dostępu do technologii lekowych).

Tabela 3. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab)

Nr i data stanowiska/rekomendacji	Opinia
Opinia Rady Przejrzystości nr 88/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku do zlecenia 75/2020⁴	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzenia koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, fiolka à 38,5µg, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0).”
Opinia Prezesa AOTMiT nr 40/2020 z dnia 29 kwietnia 2020 roku do zlecenia 75/2020⁵	„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) <u>opiniuje pozytywnie</u> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blinicyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna B-komórkowa z chromosomem Philadelphia oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku do zlecenia 272/2019⁶	„Rada przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod EAN: 05909991256371, w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada przejrzystości nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, który powinien zostać pogłębiony. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.”
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 14/2020 z dnia 11 lutego 2020 roku do zlecenia 272/2019⁷	„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z minimalną chorobą resztkową” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o efekty.”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2019 z dnia 18 listopada 2019 roku do zlecenia 194/2019⁸	„Rada przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod EAN: 05909991256371, w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)”, w ramach

⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/075/ORP/U_17_119_200427_o_88_Blinicyto_blinatumomab_RDTL.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/075/REK/Rdtl_40_2020_Blinicyto_MKP.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

⁶https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/272/SRP/U_6_39_200210_s_14_BLINICYTO_blinatumomabum_w_ref.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

⁷https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/272/REK/RP_14_2020_Blinicyto_MKP_zaczerniona.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

⁸https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/194/SRP/U_46_484_191118_s_105_Blinicyto_blinatumomab_w_ref.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

	istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka redukującego koszty leku dla płatnika publicznego o około 50%. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego."
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 103/2019 z dnia 21 listopada 2019 roku do zlecenia 194/2019⁹	„Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego: „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci)” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od uzyskiwanych efektów.”
Opinia Rady Przejrzystości nr 233/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku do zlecenia 160/2019¹⁰	„Rada Przejrzystości uznaje za <u>zasadne</u> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiołka à 38,5 µg, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (ICD-10: C91.0).”
Opinia Prezesa AOTMiT nr 64/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku do zlecenia 160/2019¹¹	„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) <u>opiniuje pozytywnie</u> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B typu common Ph(-) – leczenie choroby resztkowej (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.”
Opinia Rady Przejrzystości nr 229/2019 z dnia 30 lipca 2019 roku do zlecenia 140/2019¹²	„Rada Przejrzystości uznaje za <u>zasadne</u> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiołka à 38,5 µg we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0).”
Opinia Prezesa AOTMiT nr 60/2019 z dnia 31 lipca 2019 roku do zlecenia 140/2019¹³	„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) <u>opiniuje pozytywnie</u> zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u pacjentów pediatrycznych w wieku 3-18 lat (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.”
Opinia Rady Przejrzystości nr 72/2019 z dnia 18 marca 2019 roku do zlecenia 50/2019¹⁴	„Rada Przejrzystości uznaje za <u>zasadne</u> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, fiołka à 38,5 µg we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0).”
Opinia Prezesa AOTMiT nr 26/2019 z dnia 21 marca 2019 roku do zlecenia 50/2019¹⁵	„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) <u>opiniuje pozytywnie</u> zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) we wskazaniu: wrodzona ostra białaczka limfoblastyczna u niemowląt i dzieci w przypadku wznowy lub braku molekularnej remisji choroby (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.”
Opinia Rady Przejrzystości nr 379/2017 z dnia 27 listopada 2017 roku do zlecenia 159/2017¹⁶	„Rada Przejrzystości uznaje za <u>niezasadne</u> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0). Jednocześnie Rada uważa za <u>zasadne</u> finansowanie ze środków publicznych Blincyto (blinatumomab) w leczeniu dorosłych chorych na nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Philadelphia, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.”
Opinia Prezesa AOTMiT nr 7/2017 z dnia 29 listopada 2017 roku do zlecenia 159/2017¹⁷	„Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) <u>opiniuje negatywnie</u> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Jednocześnie <u>opiniuje pozytywnie</u> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu do infuzji we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym, czyli w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia.”

⁹https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/194/REK/rp_103_2019_blincyto_mkp_zaczerniona.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

¹⁰https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/160/ORP/U_31_303_190805_o_233_BLINCYTO_blinatumomab_RDTL_zacz.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

¹¹https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/160/REK/rdtl_64_2019_blincyto_mkp_reopr.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

¹²https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/140/ORP/U_30_295_190730_o_229_Blincyto_blinatumomab_RDTL_zacz.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

¹³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/140/REK/BP_Rdtl_60_2019_Blincyto.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

¹⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/050/ORP/U_11_90_190318_o_72_Blincyto_blinatumomab_RDTL.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

¹⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/050/REK/BP_Rdtl_26_2019_Blincyto.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

¹⁶https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/159/ORP/U_46_520_opinia_379_Blincyto_RDTL.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

¹⁷https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/159/REK/Rdtl_7_2017_Blincyto.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku do zlecenia 191/2016¹⁸	„<u>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowywania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji oraz 1 fiolka roztworu stabilizującego, kod EAN 5909991256371, w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10: C91.0)”, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku wydawanego bezpłatnie, pod warunkiem takiego instrumentu dzielenia ryzyka, w którym refundowany będzie jedynie koszt terapii u pacjentów osiągających całkowitą remisję. Rada widzi zasadność ograniczenia decyzji refundacyjnej do 1 roku i ponownej oceny technologii po tym okresie.”
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 72/2016 z dnia 29 listopada 2016 roku do zlecenia 191/2016¹⁹	„<u>Prezes Agencji rekomenduje</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowywania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. prosz. + 1 fiol. roztw., w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10: C91.0)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem utworzenia i prowadzenia rejestru oraz zaproponowania mechanizmu podziału ryzyka opartego o uzyskane efekty zdrowotne.”

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1188.0, Blinatumomab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

¹⁸https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/SRP/U_42_460_20161128_stanowisko_121_Blinicyto_w_ref.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

¹⁹https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/REK/RP_72_2016_Blinicyto.pdf [dostęp: 16.06.2025 r.]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Blincyto (blinatumomab) o leczenie dorosłych pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w ramach terapii konsolidującej w pierwszej całkowitej remisji bez obecności chromosomu Filadelfia. Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Blincyto definiowane jest poprzez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Blincyto o szczegółowe kryteria włączenia do programu.

Warto zaznaczyć, że zapisy obecnie funkcjonującego programu lekowego dopuszczają możliwość leczenia pacjentów z ALL w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową, kryteriami włączenia są m.in.:

- stosowanie uprzednio co najmniej trzech schematów standardowego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (przez schemat rozumie się 1-szy, 2-gi cykl leczenia indukującego, 1-szy, 2-gi, 3-ci cykl leczenia konsolidującego oraz cykle reindukujące według obowiązującego protokołu leczenia PALG);
- obecność mierzalnej choroby resztkowej lub jej nawrót (definiowane jako MRD $\geq 10^{-3}$, tj. MRD $\geq 0,1\%$ w badaniu próbki z biopsji szpiku kostnego metodą cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy o czułości co najmniej 10^{-4});

stosowany wówczas schemat leczenia obejmuje jeden cykl leczenia blinatumomabem (podawanym w dniach 1-28 cyklu w dawce 28 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ w ciągłej infuzji). Proponowane zapisy omawiane w poniższej AWA dot. kryteriów kwalifikacji do leczenia nie odnoszą się do obecności mierzalnej choroby resztkowej. Populacja wnioskowana obejmuje pacjentów MRD- jak i MRD+.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Blincyto jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Blincyto w ocenianym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka



Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przedłożonego RSS.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

Definicja i etiopatogeneza

Ostre białaczki: ostra białaczka limfoblastyczną - ALL (ang. acute lymphoblastic leukemia) / chłoniaki limfoblastyczne - LBL (ang. lymphoblastic lymphoma) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów linii limfocytów B lub T – limfoblastów, które naciekają szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T [B-ALL lub T-ALL]) lub (rzadziej) węzły chłonne i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne z linii B lub T [B-LBL lub T-LBL]). Stanowią ~75% wszystkich ostrych białaczek u dzieci, a u dorosłych – ~20%.

Klasyfikacja WHO z 2022 r. w B-ALL/LBL wyróżnia postaci zdefiniowane genetycznie i molekularnie, pozostałe określa się jako „B-ALL/LBL, nieokreślone”.

Klasyfikacja immunofenotypowa:

- B-ALL (CD19+, CD22+, CD79a+) – pro-B, common (CD10+, najczęstsza), pre-B;
- T-ALL (cyCD3+, CD7+) – z wczesnych prekursorów komórek T (ETP; ≥1 wczesny marker linii mieloidalnej), pro-T i pre-T (CD4–, CD8–), korowa (tymocytowa; CD1a+, CD4+, CD8+, stosunkowo lepsze rokowanie), z dojrzałych komórek T (sCD3+, CD4+ albo CD8+).

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy podmiotowe i przedmiotowe: są podobne jak w ostrej białaczce szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML), ale powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony występuje w 50% przypadków, a objawy niedokrwistości i małopłytkowości są mniej nasilone. U 25% pacjentów występuje ból kostno-stawowy. Częściej dochodzi do wczesnego zajęcia OUN – 3% w B-ALL i 8% w T-ALL. W T-ALL/LBL często występuje powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia i duża leukocytoza.

Przebieg naturalny: w fazie początkowej mogą występować tylko nieprawidłowości w badaniach krwi i powiększenie węzłów chłonnych lub śledziony; w stadium zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne lub związane z lokalizacją nacieków w OUN, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do śmierci w ciągu kilku tygodni.

Rozpoznanie

Badania pomocnicze:

- Morfologia krwi obwodowej;
- Biopsja aspiracyjna szpiku;
- Badanie immunofenotypu metodą cytometrii przepływowej (krew lub szpik);
- Badania cytogenetyczne i molekularne;
- Badanie obrazowe;
- Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Kryteria rozpoznania

Badania morfologiczne i immunofenotypowe szpiku mają podstawowe znaczenie: wykazanie obecności limfoblastów białaczkowych, do rozpoznania wymagane stwierdzenie ≥2 antygenów specyficznych liniowo. W ~20% przypadków przeważają cechy chłoniaka limfoblastycznego: nacieki obejmują głównie węzły chłonne, a w szpiku komórki białaczkowe stanowią <20–25%; w takich postaciach może być potrzebne badanie węzła chłonnego. W celu ustalenia pełnego rozpoznania konieczne są badania cytogenetyczne i molekularne.

Rozpoznanie różnicowe

Nisko zróżnicowane postacie AML, mononukleoza zakaźna i inne zakażenia wirusowe, zwłaszcza przebiegające z limfocytozą, małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną, pancytopenia w przebiegu innych chorób, chłoniaki nie-Hodgkina.

Leczenie

Opcje leczenia zależą od obecności chromosomu Filadelfia (Ph), grupy ryzyka, wieku, stanu sprawności i chorób towarzyszących. Poza typowymi lekami cytostatycznymi leczenie obejmuje immunoterapię, leki ukierunkowane

na zmiany molekularne, przeszczepianie komórek krwiotwórczych i inne terapie komórkowe. W Polsce stosuje się program PALG ALL7.

1. Leczenie wstępne (tzw. przedleczenie): cel – zmniejszenie masy nowotworu w celu uniknięcia zespołu rozpadu nowotworu; stosuje się deksametazon, u chorych na ALL Ph+ dodatkowo TKI, a w T-ALL dodatkowo cyklofosfamid.
2. Indukcja remisji: cel – uzyskanie całkowitej remisji hematologicznej (CR, <5% blastów w badaniu cytologicznym szpiku); polichemioterapia (najczęściej winkrystyna, antracyklina, deksametazon i pegaspargaza, ew. rytuksymab; zwykle przez 4 tyg.). Po indukcji określa się stan remisji na podstawie mielogramu, ocenia się MRD metodą cytometrii przepływowej (pożądane <10–3) lub RQ-PCR (obowiązkowo w ALL Ph+). U chorych z CR z MRD $\geq 0,1\%$ stosuje się przed konsolidacją drugą indukcję z użyciem innych leków.
3. Konsolidacja remisji: cel – utrwalenie CR; sekwencyjne podawanie dużych lub średnich dawek leków przeciwnowotworowych.
4. Leczenie pokonsolidacyjne: cel – zmniejszenie ryzyka nawrotu
 - w grupie wysokiego ryzyka ustalonego przed leczeniem oraz w grupie wysokiego ryzyka ustalonego na podstawie odpowiedzi na leczenie (MRD po indukcji $>0,1\%$ lub MRD po konsolidacji $>0,01\%$) → allo-HCT;
 - u pozostałych chorych zaliczanych do grupy standardowego ryzyka i u chorych niekwalifikujących się do allo-HCT → leczenie podtrzymujące (m.in. merkaptopuryna i metotreksat) lub auto-HCT.
5. Leczenie ALL Ph+:
 - indukcja i konsolidacja remisji – TKI (imatynib, dazatynib, ponatynib, ew. nilotynib) w skojarzeniu z chemioterapią (z ograniczeniem liczby i dawek cytostatyków w porównaniu z ALL Ph–) lub z blinatumomabem lub z samymi GKS (u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii);
 - leczenie pokonsolidacyjne – rozważenie allo-HCT u chorych kwalifikujących się do tej procedury, u pozostałych → leczenie podtrzymujące TKI do czasu wystąpienia nawrotu lub nietolerancji.
6. Profilaktyka i leczenie zmian w OUN: dokanałowa terapia trójkowa (cytarabina, metotreksat, deksametazon). W przypadku oporności lub obecności zmian mięszszowych → napromienianie OUN (na podstawie czaszki i rdzeń kręgowy).
7. Chorzy w starszym wieku: leczenie zindywidualizowane w zależności od stanu ogólnej sprawności i chorób współistniejących – leczenie podobne jak w grupie chorych młodszych, programy o mniejszej toksyczności (z ograniczeniem dawek cytostatyków), leczenie objawowe i wspomagające; należy rozważyć allo-HCT ze zredukowanym kondycjonowaniem lub auto-HCT.
8. Postępowanie w razie nieskuteczności leczenia 1. rzutu lub nawrotu:
 - B-ALL Ph– → przeciwciała bispecyficzne blinatumomab lub inotuzumab ozogamycyny, w dalszej kolejności – leczenie komórkami CAR-T. Alternatywnie można rozważyć schematy z lekami niedającymi krzyżowej oporności z pierwszoliniowymi (np. analogi puryn);
 - T-ALL → m.in. leczenie nelarabiną; w późnych nawrotach (po 2 latach) skuteczne może być powtórzenie pierwszoliniowej indukcji;
 - ALL Ph+ → TKI inny niż uprzednio, zgodnie z wynikiem analizy mutacji genu BCR-ABL1. We wszystkich przypadkach po uzyskaniu CR należy dążyć do allo-HCT.
9. Leczenie wspomagające: jak w AML, ponadto: częstszy zespół rozpadu nowotworu, powikłania kortykoterapii, toksyczność asparaginazy (zwłaszcza zaburzenia hemostazy), konieczność stosowania G-CSF.

Rokowanie

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

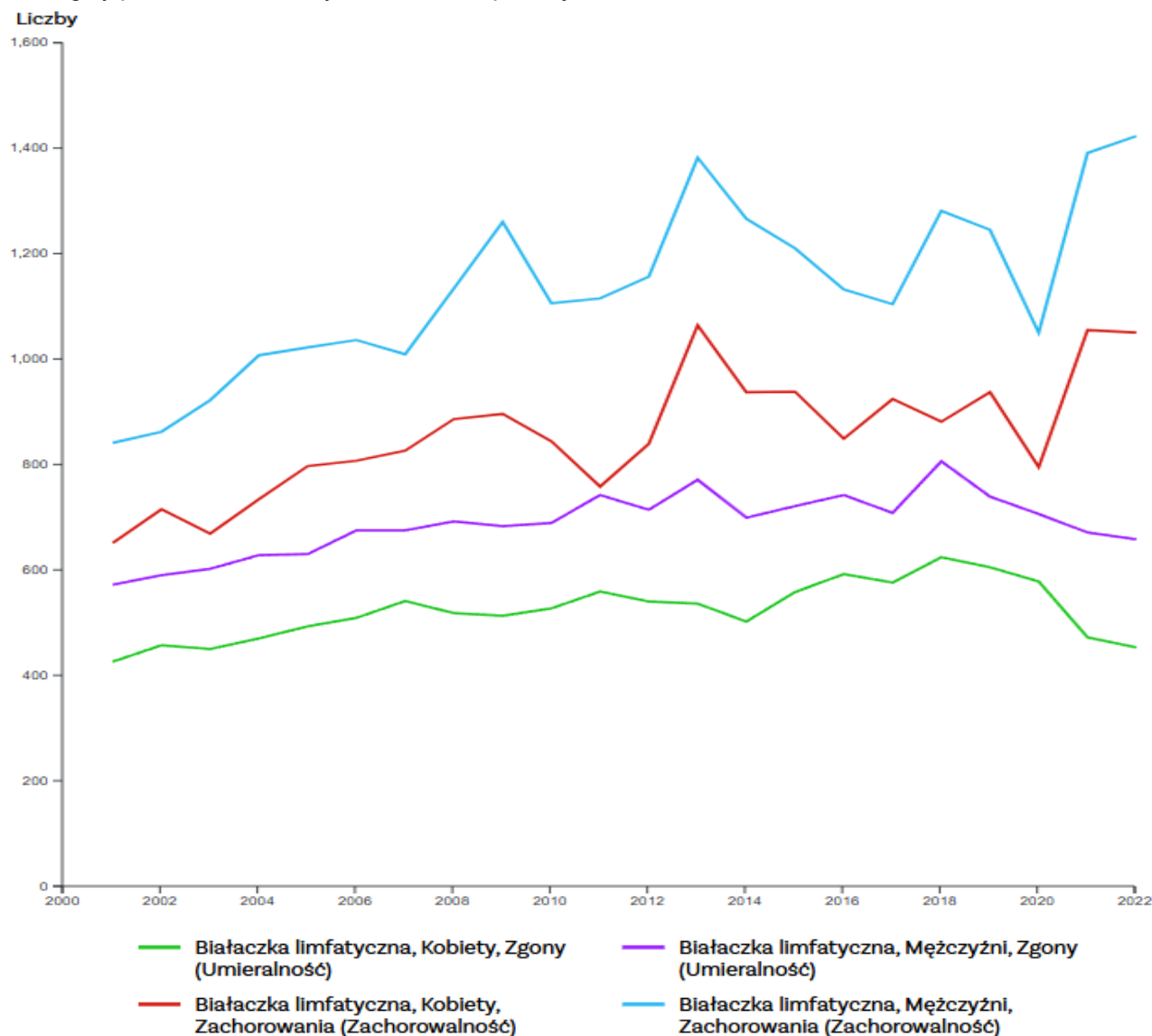
U dorosłych CR uzyskuje się w ALL w >70% przypadków, a u osób młodych >90%. Długoletnie przeżycie uzyskuje się u >50% dorosłych chorych na ALL Ph–. U chorych <35. r.ż. przeżywalność jest większa, a u chorych >55. r.ż. mniejsza. Wprowadzenie TKI do leczenia ALL Ph+ znacznie zwiększyło odsetek CR (>90%), czas trwania CR i odsetek wieloletnich przeżyć (>50%).

Źródła: Medycyna Praktyczna 2024, Klasyfikacja ICD-10 2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane KRN

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2022 roku liczba zachorowań w Polsce na białaczkę limfatyczną (C91) wyniosła 2 473, natomiast liczba zgonów wyniosła 1 111. W 2020 roku obserwowano spadek liczby zachorowań najprawdopodobniej spowodowany pandemią koronawirusa SARS-CoV-2. Szczegóły przedstawiono na rycinie i w tabeli poniżej.



Rycina 1. Zgony i zachorowania – białaczka limfatyczna 2000-2022 wg dany KRN

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 16.06.2025 r.]

Tabela 5. Zgony i zachorowania – białaczka limfatyczna w latach 2017-2022 wg danych KRN

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba zachorowań	2 028	2 162	2 182	1 845	2 446	2 473
Liczba zgonów	1 284	1 430	1 344	1 284	1 143	1 111

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 16.06.2025 r.]

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA Blincyto uzyskano dane z bazy NFZ, dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: C91.0. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) w okresie 2021 r. – 2024 r. (źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ)

Pacjenci (unikalne numery id)		2021	2022	2023	2024	2025*
u których sprawozdano kod główny wg ICD-10: C91.0		1 390	1 407	1 486	1 474	721
nowo rozpoznani u których sprawozdano kod główny wg ICD-10: C91.0	0-17 lat	220	265	257	253	31
	powyżej 18 r.ż.	185	163	173	180	26

*Dane dla I półrocza 2025 r.

Eksperci kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Do dnia publikacji AWA nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych.

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 20-21.05.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dotyczących postępowania w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) po uzyskaniu pierwszej remisji, bez obecności chromosomu Filadelfia (PH(-)) oraz cech minimalnej choroby resztkowej (MRD) w fazie konsolidacji u pacjentów powyżej 18 roku życia.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology <https://www.asco.org/>;
- European Leukemia Net <https://www.leukemia-net.org/>;
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.ptok.pl/>;
- Polska Unia Onkologii <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>;
- Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych <http://palg.pl/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/>;
- TripDataBase <https://www.tripdatabase.com/>.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 4 dokumenty, w których omówiono leczenie konsolidacyjne pierwszej linii ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), bez obecności chromosomu Filadelfia (PH(-)) u pacjentów powyżej 18 roku życia – rekomendacje polskie (PTOK 2020, PALG-ALL7 z 2018 roku), wytyczne europejskie (ESMO 2024) oraz amerykańskie (NCCN 2025).

Wytyczne ESMO 2024 i NCCN 2025 rekomendują zastosowanie blinatumomabu w fazie konsolidacji w połączeniu ze standardową terapią konsolidacyjną.

Należy zauważyć, że ostatnie wytyczne PTOK pochodzą z 2020 roku, a obowiązujący protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej PALG-ALL7 pochodzi z 2018 roku, natomiast badanie rejestracyjne leku Blinicyto w omawianym wskazaniu zostało opublikowane w drugiej połowie 2024 roku.

W odniesieniu do schematów chemioterapii indukcyjnej stosowanych w leczeniu ALL, wytyczne PTOK wskazują, że: „ze względu na brak randomizowanych badań w tej stosunkowo rzadkiej chorobie u dorosłych nie istnieją powszechnie przyjęte standardy chemioterapii, a w poszczególnych krajach stosuje się protokoły terapeutyczne wypracowane przez wieloośrodkowe grupy badawcze. W Europie i na świecie przeprowadza się dwa typy programów chemioterapii: wielolekowe schematy wzorowane na protokołach pediatrycznych oraz program hyper-CVAD (IIA)” (PTOK 2020).

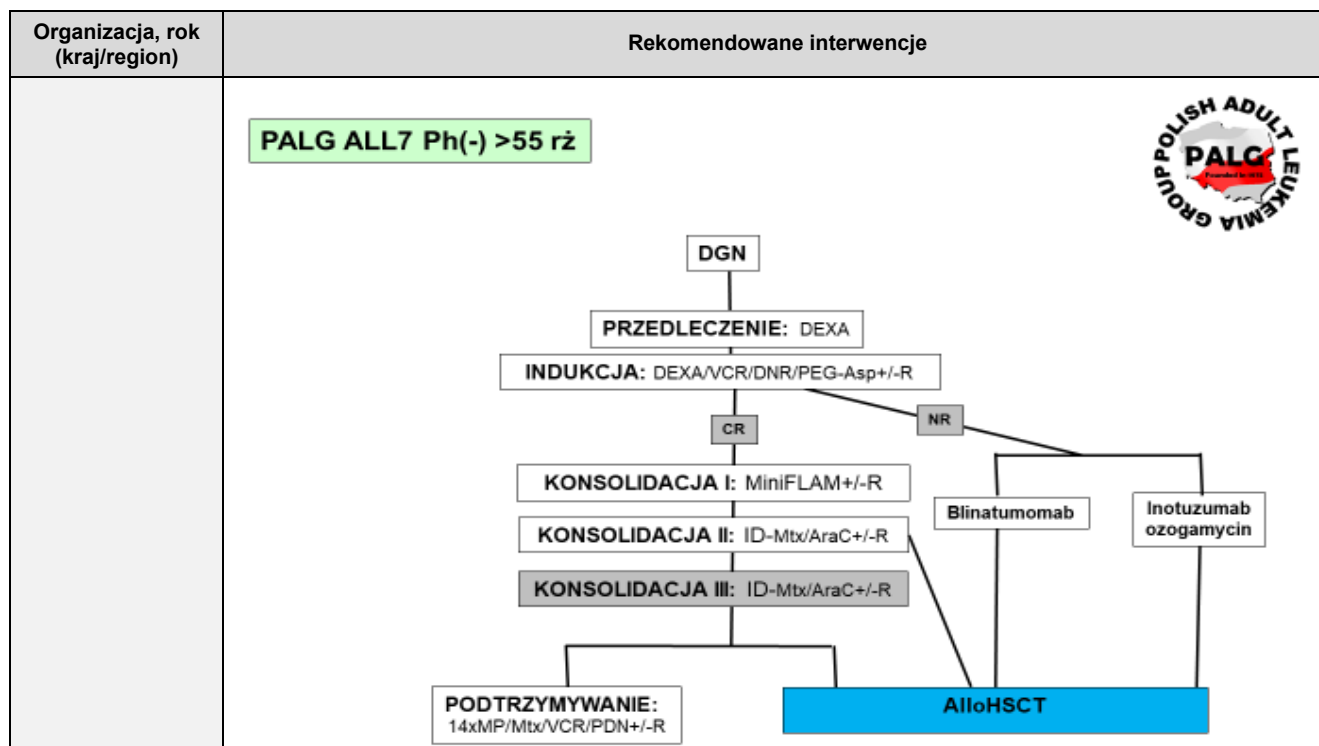
Informacje zawarte w odnalezionych wytycznych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2024 (Europa)	<u>Rekomendacje dotyczą stosowania terapii celowanej w ostrej białaczce limfoblastycznej</u> Rekomendacje: • Konsolidacja z blinatumomabem poprawia odpowiedź MRD i wyniki pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph-ALL i utrzymującą się MRD po indukcji i konsolidacji [I, A]. • Konsolidacja z blinatumomabem poprawia wyniki u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph-ALL z całkowitą odpowiedzią na leczenie (MRD-) po indukcji [II, A; niezatwierdzone przez EMA, niezatwierdzone przez FDA]. Wytyczne z 2023 (przed zakończeniem badania poszerzającego zarejestrowanie nowego wskazania) omawiają zastosowanie leków celowanych w leczeniu ALL. W omawianym wskazaniu w dokumencie zaznaczono, że badanie E1910 wykazało wyższość terapii konsolidacyjnej zawierającej blinatumomab u starszych dorosłych z MRD-ujemną Ph(-) ALL. Mediana OS nie została osiągnięta w grupie leczonej blinatumomabem w porównaniu z 71,4 miesiąca w grupie kontrolnej (p=0,003).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 (USA)	<u>Rekomendacje dotyczą leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną</u> W wytycznych wskazano, że w przypadku leczenia dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym z opisanym w niniejszym opracowaniu, tj. z ostrą białaczką limfoblastyczną (bez obecności chromosomu Filadelfia) w przypadku uzyskania całkowitej remisji (CR) po terapii indukcyjnej i bez obecności minimalnej choroby resztkowej (MRD-), po fazie indukcji należy w fazie konsolidacji zastosować blinatumomab w połączeniu ze standardową terapią konsolidacyjną lub w monoterapii, gdy chemioterapia wielolekowa jest przeciwwskazana lub należy rozważyć allo-HSCT (zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka). Szczegóły przedstawiano na rysunku poniżej.
PTOK 2020 (Polska)	<u>Wytyczne dotyczą leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaków limfoblastycznych</u> Leczenie pierwszej linii w ALL bez obecności genu fuzyjnego BCR-ABL1 - Konsolidacja remisji: Celem leczenia konsolidującego remisję jest pogłębienie odpowiedzi na leczenie — podtrzymanie CR i dalsza redukcja MRD. Leczenie obejmuje zwykle 6–8 bloków chemioterapii opartych na dużych dawkach cytostatyków, przede wszystkim metotreksatu, cytarabiny i cyklofosfamid. Zastosowanie metotreksatu i cytarabiny w dużych dawkach zapewnia ich penetrację do OUN i zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby w tej lokalizacji. W tej fazie stosuje się również kortykosteroidy i L-asparaginazę. Według protokołu PALG ALL7 u pacjentów w wieku do 55 lat, którzy otrzymali tylko jeden cykl indukujący remisję, należy zastosować dwa cykle konsolidacji. Po każdym z nich następuje ocena stanu remisji i MRD. Po drugim cyklu konsolidacji następuje stratyfikacja do grup ryzyka na podstawie oceny stanu MRD na poszczególnych etapach leczenia, wyjściowego zajęcia OUN, wyjściowej leukocytozy oraz obecności t(4;11). U chorych zakwalifikowanych do grupy ryzyka standardowego, u których nie będzie stosowane allo-HSCT, należy podać trzeci cykl konsolidacji. U osób w wieku powyżej 55 lat stosuje się dwa lub trzy cykle konsolidujące remisję o zredukowanej intensywności dawki w porównaniu z chorymi młodszymi.
PALG-ALL7 2018 (Polska)	<u>Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych</u> PALG ALL7 Ph(-) <55 r.ż. – szczegółowy opis protokołu Pierwszy etap terapii – przedleczenie u chorych na B-ALL obejmuje stosowanie deksametazonu, a u chorych na T-ALL dodatkowo cyklofosfamid. Indukcja I jest wspólna dla wszystkich pacjentów, jakkolwiek u chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% komórek blastycznych oprócz chemioterapii stosuje się rytuksymab. Stosowanie rytuksymabu dotyczy w tej grupie chorych również kolejnych etapów leczenia. Po zakończeniu indukcji i następuje ocena stanu remisji i MRD metodą wieloparametrowej cytometrii przepływowej. Chorzy, którzy uzyskują CR z MRD <0,1% przechodzą bezpośrednio do fazy konsolidacji. U chorych, którzy uzyskali CR z MRD ≥0,1% przewidziana jest druga indukcja, FLAM lub miniFLAM, zależnie od wieku. Podobnie chorzy, którzy nie uzyskali CR otrzymują jako drugą indukcję FLAM lub miniFLAM (zależnie od wieku) lub przy dostępności do rozważenia: inotuzumab (B-ALL) lub blinatumomab (B-ALL). Po II kursie indukcji następuje ponowna ocena stanu remisji. Chorzy, którzy utrzymują/uzyskują CR przechodzą do fazy konsolidacji lub transplantacji. Chorzy z T-ALL bez CR po II indukcji otrzymują trzecią indukcję: nelarabina. U chorych, którzy otrzymali tylko jeden cykl indukcji stosuje się dwa cykle konsolidacji. Po każdym z nich następuje ocena stanu remisji i MRD. Po II kursie konsolidacji następuje stratyfikacja do grup ryzyka uzależniona od stanu MRD na poszczególnych etapach leczenia, wyjściowego zajęcia OUN, wyjściowej leukocytozy oraz obecności t(4;11). Chorzy, u których MRD wynosiło <0,1% po indukcji oraz <0,01% po konsolidacji I i konsolidacji II, bez innych czynników ryzyka traktowani są jako grupa standardowego ryzyka (SR), bez wskazań do alloHSCT. U tych chorych stosuje się dodatkowy kurs konsolidacji III, a następnie podtrzymywanie lub autoHSCT + podtrzymywanie, zależnie od preferencji ośrodka. Konieczne jest u nich jednak dalsze monitorowanie MRD w odstępach ok. 2-3 miesięcznych. W przypadku wykrycia MRD >0,01% zachodzą wskazania do alloHSCT w trybie pilnym. Pozostali chorzy są traktowani jako grupa wysokiego ryzyka (HR) i powinni być leczeni alloHSCT, optymalnie po dwóch cyklach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	chemioterapii (1x indukcja + 1x konsolidacja lub 2x indukcja). Wyjątek stanowią chorzy leczeni inotuzumabem lub blinatumomabem. Immunoterapia powinna być traktowana jako bezpośredni pomost do alloH SCT. SCHEMAT IDEOWY PALG ALL7 B Ph(-) <55 r.ż. DGN PRZEDLECZENIE: Dexa INDUKCJA I: DNR/VCR/PEGAsp/Dexa +/- R MRD-I CR, MRD-I < 0.1% CR, MRD-I ≥ 0.1% NR < 40 y ≥ 40 y INDUKCJA II: FLAM +/- R INDUKCJA II: MiniFLAM +/- R KONSOLIDACJA: Mtx/Vep/Dexa KONSOLIDACJA I: Mtx/Vep/Dexa +/- R KONSOLIDACJA II: Cy/HD-AraC/PEGAsp +/- R MRD-II MRD-III SR HR KONSOLIDACJA III: Mtx/Vep/Dexa +/- R PODTRZYMYWANIE: 6dMP/Mtx/DNR/VCR/PDN +/- R 6dMP/Mtx/VCR/PDN +/- R AutoH SCT AlloH SCT INDUKCJA II (opcje) < 40 y FLAM +/- R ≥ 40 y miniFLAM +/- R INO BLINO CR CR/NR INDUKCJA III (zmiana opcji) < 40 y FLAM +/- R ≥ 40 y miniFLAM +/- R INO BLINO High risk - MRD ≥ 0.1% (FC) po indukcji - MRD > 0.01% (FC) w trakcie / po konsolidacji - WBC > 30 G/L - Zajęcie GUN - t(4,11) i rearranżacja MLL
	PALG ALL7 Ph(-) >55 r.ż. – szczegółowy opis protokołu Kryterium włączenia do tego protokołu jest m.in. stan biologiczny pozwalający na przeprowadzenie intensywnego leczenia chemioterapią. Spełnienie tego kryterium, wobec braku uznanych systemów stratyfikacji chorych na ALL >55 r.ż. pozostaje w uznaniu badacza. Wszyscy chorzy otrzymują ten sam program terapii obejmujący przedleczenie, indukcję, 2 lub 3 konsolidacje oraz leczenie podtrzymujące lub allotransplantację komórek krwiotwórczych [wybór zależy od dostępności dawcy i stanu biologicznego chorego kierując się czynnikami ryzyka]. U chorych, u których stwierdza się obecność antygenu CD20 na co najmniej 20% komórek blastycznych w wyjściowym badaniu immunofenotypowym należy zastosować immunochemioterapię z rytuksymabem 375mg/m² iv [w cyklu indukcyjnym w dobie 1 i 8, w kolejnych cyklach w dobie przed rozpoczęciem właściwej chemioterapii]. Przerwa w leczeniu po kursach chemioterapii nie powinna być dłuższa niż 6 tygodni o ile stan chorego pozwala na kontynuację leczenia. Wobec braku istotnej statystycznie korzyści pod względem OS w tej grupie wiekowej u chorych poddanych autotransplantacji hematopoetycznych komórek progenitorowych, nie proponuje się ww. metody leczenia. Monitorowania immunofenotypowego MRD nie wpływa na decyzje terapeutyczne (nie przewiduje się podania II indukcji w razie dodatniej MRD). Równolegle do terapii systemowej należy prowadzić profilaktykę dokanałową / leczenie dokanałowe. W przypadku braku remisji po I cyklu indukującym lub wznowy na którymkolwiek etapie leczenia, chorego należy skierować na leczenie alternatywne programem lekowym [o ile dostępne] lub w ramach dostępnych prób klinicznych.



Skróty: ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukaemia); MRD – choroba resztkowa (ang. minimal residual disease); ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 organizacji reprezentującej pacjentów. Do dnia publikacji AWA otrzymano stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów.

Odpowiedzi liderki organizacji reprezentującej pacjentów pani Katarzyny Lisowskiej ze Stowarzyszenia Hematoonkologiczni przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Odpowiedzi przedstawicielki organizacji reprezentującej pacjentów

Pytanie	Katarzyna Lisowska Liderka Stowarzyszenia Hematoonkologiczni
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	„Ostra białaczka limfoblastyczna to choroba, która wymaga natychmiastowego leczenia. Zła diagnoza lub brak leczenia doprowadza do śmierci pacjenta. Pacjent jest bardzo słaby, brakuje mu siły, energii, a niewielki wysiłek to dla niego ogromne wyzwanie. Obniżona odporność powoduje częste infekcje typu przeziębienie, ale to tylko tak wygląda z boku. Infekcją bakteryjnym, wirusowym czy grzybiczym często towarzyszy gorączka, która często nie reaguje na leki. Więc pacjent nie wie co się z nim dzieje. Bóle kości i stawów są nie do zniesienia. Krwawienie, które może pojawić się przy drobnym urazie często jest nie do zatrzymania. Przerost dziąseł i krwawienia często sugerują pacjentowi problemy, które doprowadza go do wizyty u dentysty. Chory ma ból po prawej stronie brzucha (to skutek powiększenia śledziony) oraz wyczuwa liczne guzy (to powiększone węzły chłonne). Generalnie pacjenci skarżą się, że bardzo szybko tracą na wadze (nie odchudzają się, nie przeszli na dietę). Generalnie z dnia na dzień ich życie zmienia się nie do poznania. Pamiętam żonę pacjenta, która opowiadała o zmianach u męża neurologicznych i trafił do neurologa, który pacjenta odesłał do hematologa i tu diagnoza była ogromnym szokiem.”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Lek nie jest dostępny dla wszystkich pacjentów potrzebujących tego leczenia.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Refundację leczenia u chorych w I linii leczenia.”

Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	„Poprawa po zastosowaniu. To szansa na życie dłuższe i lepsze życie. Krótsze leczenie, mniej pobytów w szpitalu. Skrócenie bardzo trudnej drogi leczenia, która może zakończyć się śmiercią pacjenta.”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Nie ma takich informacji od pacjentów.”
Inne uwagi.	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. obecnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach katalogu A. Leki z grupy glikokortykosteroidów.
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego:
 - zgodnie z programem lekowym B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)” (odpłatność: bezpłatnie): blinatumomabum, brexucabtagene autoleucel, inotuzumabum ozogamicini, ponatinibum, tisagenlecleucelum.
- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C91 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie):
 - bleomycin sulphate, carboplatin, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, dacarbazine, dasatinib, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, ifosfamidum, mercaptopurinum, methotrexatum, nelarabinum, pegaspargasum, rituximabum, tioguaninum, vincristinum.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Schemat PALG-ALL7	„[...] Mając na uwadze zalecenia ekspertów towarzystw naukowych krajowych oraz zagranicznych i międzynarodowych opisujących opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na Ph- CD19+ BCP ALL stwierdzono, że komparatorem dla blinatumomabu w monoterapii w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest chemioterapia standardowa stosowana w ramach leczenia konsolidującego po uzyskaniu pierwszej całkowitej remisji. Ze względu na brak powszechnie obowiązującego schematu chemioterapeutycznego obowiązującego we wszystkich regionach jako komparator należy uznać leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu – w warunkach polskich odpowiada mu schemat PALG-ALL7. Jako komparatory w kontekście polskich warunków uznaje się schematy chemioterapeutyczne uwzględnione w protokole PALG-ALL7 objęte finansowaniem: arabinozyd cytozynowy, cytarabina, cyklofosfamid, deksametazon, etopozyd, fludarabina, metotreksat, rytuksymab, pegylowana asparagina.”	Agencja uważa, że nominalnie wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy. Jednakże sposób zaimplementowania wyboru w analizach budzi wątpliwości. Szczegóły przedstawiono w komentarzu pod niniejszą tabelą.

Komentarz analityka Agencji

W ramach kryteriów włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych jako komparator uwzględniono standardową terapię konsolidującą (standardowe protokoły chemioterapii zgodne z regionalną praktyką). W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet za koszty chemioterapii konsolidującej przyjęto koszty chemioterapii konsolidującej uwzględnionej w badaniu E1910 (wg protokołu MRC UKALL XII/ECOG E2993).

Wnioskodawca przyjął, iż badanie E1910 obejmuje bezpośrednie porównanie z właściwym komparatorem, tj. standardową chemioterapią konsolidującą, odpowiadającą polskiej praktyce klinicznej.

Schemat PALG-ALL7 cechuje się większym dostosowaniem leczenia m.in. do wieku pacjenta (powyżej lub poniżej 55 r.ż.), w badaniu E1910 jedynie leczenie pegaspargazą było zależne od wieku pacjenta. Schematy różnią się także niektórymi zastosowanymi substancjami czynnymi oraz dawkowaniem (w tym wielkością zastosowanej dawki i czasem podania). Zgodnie z protokołem PALG-ALL7 przewiduje się możliwość zastosowania maksymalnie trzech cykli chemioterapii konsolidującej, natomiast w badaniu E1910 uwzględniono możliwość zastosowania czterech schematów terapii konsolidującej.

Wnioskodawca nie przeprowadził szczegółowego porównania schematu PALG-ALL7 ze schematem zastosowanym w badaniu E1910 (szczegółowe zestawienie wykonane przez Analityków Agencji przedstawiono jako załącznik nr 6 w rozdz. 13 „Załączniki” niniejszej AWA).

Pod względem zastosowanych substancji czynnych można wskazywać na podobieństwa porównywanych schematów. W toku prac nad AWA nie otrzymano opinii eksperckich, które pomogłyby w weryfikacji założenia Wnioskodawcy.

Formalnie należy wskazać, iż nie przedstawiono dowodów na równorzędność kliniczną schematu PALG-ALL7 z schematem chemioterapii konsolidującej zastosowanym w badaniu E1910.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, w pierwszej całkowitej remisi, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 (Ph- CD19+ BCP ALL).

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badania klinicznego, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. W przeglądzie uwzględniono kryteria włączenia i wykluczenia badań, strategię wyszukiwania dowodów naukowych, przeszukanie źródeł informacji medycznej, odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, selekcję publikacji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy, syntezę danych z badania włączonego do analizy poprzez analizę istotności statystycznej wyników badania oraz porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia badań, zdefiniowanych wg schematu PICOS, w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problemu decyzyjnego. Ocenie poddano prace opublikowane w języku polskim i angielskim. Nie zastosowano ograniczeń czasowych.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- 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).	- dzieci lub młodzież (wiek < 18 lat); - obecność genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia; - nieosiągnięcie pierwszej całkowitej remisji; - obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Brak uwag.
Interwencja	blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego Blinicyto (BLIN+CTH).	blinatumomab stosowany w ramach innej terapii niż konsolidująca lub niestanowiący części terapii konsolidującej.	Schemat zgodny z ChPL Blinicyto. Warto wskazać, iż ChPL Blinicyto nie definiuje szczegółowo chemioterapii stosowanej w ramach konsolidacji.
Komparator	standardowa terapia konsolidująca (standardowe protokoły chemioterapii zgodne z regionalną praktyką) (CTH).	inne schematy leczenia nie wskazane jako komparator.	W opinii analityków Agencji jako komparator należało przyjąć stosowany w Polsce schemat PALG-ALL7. Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.

Punkty końcowe	- Skuteczność kliniczna: - przeżycie całkowite (OS); - przeżycie bez nawrotu choroby (RFS); - odsetek przeszczepień komórek macierzystych szpiku po terapii; - wystąpienie przeciwciał przeciwko blinatumomabowi; - jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta; - Bezpieczeństwo: - zgony; - zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem; - najczęściej występujące AEs; - ciężkie AEs; - zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs); - zdarzenia specjalnej uwagi np. hematologiczne.	- farmakokinetyka i farmakodynamika; - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa).	W kryteriach włączenia brano pod uwagę zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty. Wybrane punkty końcowe są zgodne z uznawanymi przez ekspertów klinicznych istotnymi klinicznie punktami końcowymi.
Typ badań	- badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; - badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; - obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo; - nieopublikowane materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.	- badania wczesnej, I/II fazy - badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - analizy ekonomiczne, badania kosztów - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej.	Dodatkowo wskazano, iż włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Formalnie ograniczeniem może być wykluczenie badań II fazy, gdyż mogło to potencjalnie doprowadzić do niewłączenia randomizowanych badań. Jednakże w ramach przeglądu weryfikacyjnego Agencji nie odnaleziono badań II fazy spełniających kryteriów włączenia zgodnie z przyjętym schematem PICO.

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); BLIN – blinatumomab; CTH – chemioterapia; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); RFS – przeżycie bez nawrotu choroby (ang. relapse-free survival); TEAEs - zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events).

4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono następujące badanie pierwotne:

- E1910 (Litzow 2024 - główna publikacja badania) – badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BLIN+CTH vs CTH u dorosłych pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z prekursorowymi komórkami B i ujemnym wynikiem BCR-ABL, u których nie stwierdzono minimalnej choroby resztkowej (MRD) po chemioterapii indukcyjnej i intensyfikującej, wraz z uzupełnieniem o dane pochodzące z 4 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki do badania E1910: Litzow 2022, Litzow 2023, Luger 2023 i Podoltsev 2024. Uwzględniono również nieopublikowane dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny z dokumentu CSR 2023.

Ponadto Wnioskodawca wskazuje, iż do AKL nie włączono opracowań wtórnych z uwagi na niespełnienie kryteriów przeglądu systematycznego.

4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach AKL Wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej oraz badań wtórnych, dokonano wyszukiwania w następujących źródłach informacji medycznej (elektroniczne bazy główne): bazy Medline, Embase i The Cochrane Library. Ponadto korzystano z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu) oraz przeszukano abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych.

Ostatnie wyszukiwanie w powyżej wymienionych bazach Wnioskodawca przeprowadził 11.02.2025 r. W strategii wyszukiwania Wnioskodawcy uwzględniono hasła odnoszące się zarówno do wnioskowanej interwencji, jak i bezpośrednio do ocenianej populacji chorych, które połączono operatorami logicznymi Boole’a. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w głównych bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł dla populacji, interwencji oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 07.05.2025 r. w bazach Medline (przez Pubmed), Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę głównego badania pierwotnego E1910 włączonego do AKL Wnioskodawcy. Szczegółową charakterystykę badania E1910 przedstawiono w załączniku 13.10. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 11. Charakterystyka pierwotnego badania klinicznego dla wnioskowanej interwencji włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy [E1910]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
E1910 <i>Litzow 2024</i> <u>NCT02003222</u> <u>Źródło finansowania:</u> Granty the National Cancer Institute of the National Institutes of Health, the National Institute of General Medical Sciences of the National Institutes of Health, the Canadian Cancer Society oraz częściowo przez firmę Amgen.	Randomizowane, wieloośrodkowe, badanie kliniczne III fazy. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BLIN+CTH vs CTH u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z prekursorowymi komórkami B i ujemnym wynikiem BCR-ABL, po chemioterapii indukcyjnej i intensyfikującej. W publikacji Litzow 2024 skupiono się na podgrupie pacjentów, u których nie stwierdzono minimalnej choroby resztkowej (MRD). Pierwotnie próba obejmowała pacjentów z minimalną chorobą resztkową i bez minimalnej choroby resztkowej na etapie randomizacji (przed rozpoczęciem konsolidacji).* Randomizacja: tak, przeprowadzono randomizację do konsolidacji (grupa BLIN+CTH – pacjenci z dodatnim MRD byli również przypisani do tej grupy vs grupa wyłącznie CTH). Randomizacja była stratyfikowana według wieku pacjenta (30–54 lat lub ≥ 55 lat), statusu CD20, stosowania rytuksymab oraz zamiaru przeszczepienia.	Kryteria włączenia (randomizacja do grupy BLIN+CTH lub CTH): • Pacjenci z oceną sprawności ECOG 0-2; • Pacjenci z utrzymującą się remisją we krwi obwodowej i CR lub CRi potwierdzone w ponownym badaniu aspiracyjnym szpiku kostnego i biopsji; • Pacjenci z wyleczonymi wszelkimi poważnymi powikłaniami infekcyjnymi związanymi z terapią; • Brak poważnych komplikacji medycznych związanych z terapią; • Bilirubina bezpośrednia lub całkowita < 1,5 x GGN (chyba, że jest związana z zespołem Gilberta lub Meulengrachta) - wartości uzyskane w ciągu 48 godzin przed randomizacją; • Stężenie kreatyniny w surowicy < 1,5 x GGN - wartości uzyskane w ciągu 48 godzin przed randomizacją; • Aspiraty szpiku kostnego przekazane do scentralizowanej oceny minimalnej choroby resztkowej (MRD) wykonywanej	I-rzędowy PK: • przeżycie całkowite (OS) w populacji MRD-; II-rzędowe PK: • przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) w populacji MRD-; • ocenę OS i RFS u pacjentów z MRD+; • analiza post-hoc dla populacji ogólnej próby, czyli MRD- i MRD+; • ocena bezpieczeństwa (w tym ocena bezpieczeństwa zmodyfikowanego schematu E2993); • opis wyników u pacjentów, u których zostało przeprowadzone allo-HSCT lub przeczepienie szpiku.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Schemat: badanie równoległe, w schemacie 1:1. Zaślepienie: brak. Interwencja: BLIN+CTH Pacjenci przydzieleni do grupy BLIN otrzymali 2 cykle BLIN w dawce 28 µg na dobę przez 4 tygodnie z 2-tygodniową przerwą między cyklami, a następnie 4 cykle CTH i 2 dodatkowe cykle BLIN. Pacjenci przydzieleni do grupy wyłącznie CTH otrzymali te same 4 cykle chemioterapii konsolidacyjnej. Komparator: CTH Schemat CTH (wg protokołu MRC UKALL XII/ECOG E2993) ustalono na podstawie wcześniejszego badania E2993 (Goldstone 2008, Rowe 2005). Wprowadzono modyfikacje mające na celu upodobnienie schematu do terapii stosowanych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. Polegały one na: zmniejszeniu dawki daunorubicyny, zastąpieniu asparaginazy pochodzącej od Escherichia coli pegaspargazą (z pominięciem jej w 2 cyklach terapii indukcyjnej i zmniejszeniem dawki w fazach intensyfikacji i konsolidacji u pacjentów w wieku ≥ 5 lat), stosowanie deksametazonu zamiast prednizonu, wydłużeniu 2 cyklu terapii indukcyjnej z 28 do 42 dni, a w kolejnej poprawce do protokołu opcjonalne dodanie terapii rytuksymabem, jeśli pacjent był CD20-dodatni. Indukcja: Leczenie indukcyjne składało się z 2 cykli CTH. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita remisja morfologiczna z całkowitą regeneracją liczby komórek na koniec indukcji lub bez niej, przechodzili do fazy intensyfikacji, która obejmowała 28-dniowy cykl dożylnego podawania dużych dawek metotreksatu i pegaspargazy w ramach profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego. Konsolidacja: Począwszy od 2 cyklu BLIN (pacjenci przydzieleni losowo do grupy BLIN) lub po terapii intensyfikującej (pacjenci nieprzydzieleni losowo do grupy BLIN), pacjenci otrzymywali cytarabinę dożylnie przez 30 minut lub podskórnie w dniach 1–5, etopozyd dożylnie przez 1 godzinę w dniach 1–5, metotreksat dożylnie w 1 dniu oraz pegaspargazę domięśniowo lub dożylnie w 5 dniu, a pacjenci CD20-dodatni mogli opcjonalnie otrzymać rytuksymab dożylnie w 5 dniu. Począwszy od 4 tygodni od 1 dnia 1 cyklu pacjenci otrzymali cytarabinę, etopozyd, metotreksat, a pacjenci CD20-dodatni mogli otrzymać rytuksymab jak w 1 cyklu. Począwszy od 4 tygodni od 1 dnia 2 cyklu pacjenci otrzymali chlorowodorek	przez ECOG-ACRIN Leukemia Translational Research Laboratory; - Wyniki MRD przekazane instytucji składającej wniosek. Kryteria wykluczenia (początkowe do badania ogółem): - Dojrzała B ALL (białaczka podobna do Burkitta), biopsja szpiku kostnego i aspiracja przed badaniem muszą zostać wykonane ≤ 1 tydzień przed rejestracją; - Pacjenci z jednocześnie aktywną leczoną chorobą nowotworową; - Pacjenci z współistniejącymi uszkodzeniami narządów lub problemami medycznymi, które mogłyby zagrozić wynikowi terapii (np. zaburzenia psychiczne, nadużywanie leków, ciąża); - Pacjenci z wcześniejszymi zaburzeniami hematologicznymi; - Pacjenci z klinicznie istotnymi patologiami ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takimi jak: padaczka, drgawki, niedowład, afazja, udar, ciężkie urazy mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdzku, organiczny zespół mózgowy, psychoza lub inne istotne nieprawidłowości OUN. - Pacjenci z aktywną, niekontrolowaną infekcją. Liczebność populacji ogólnej: BLIN+CTH: n = 152 (w tym MRD- n=112); CTH: n = 134 (w tym MRD- n=112).	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	daunorubicyny dożylnie przez 10–15 minut w dniach 1, 8, 15 i 22; siarczan winkrystyny dożylnie w dniach 1, 8, 15 i 22; deksametazon doustnie codziennie w dniach 1–7 (i 15–21 dla pacjentów w wieku <55 lat); metotreksat w dniu 2; cyklofosfamid dożylnie w ciągu 30 minut w dniu 29; cytarabine dożylnie w ciągu 30 minut lub podskórnie w dniach 30–33 i 37–40; merkaptopuryny doustnie w dniach 29–42, a pacjenci CD20-pozytywni mogli otrzymać rytuksymab w dniu 8. Począwszy od 8 tygodni od 1 dnia 3 cyklu pacjenci otrzymali cytarabinę, etopozyd, metotreksat, a pacjenci CD20-pozytywni mogli opcjonalnie otrzymać rytuksymab jak w 1 cyklu. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej BLIN powtarzali 4 cykl, a następnie otrzymali BLIN dożylnie w sposób ciągły w dniach 1–28. Terapia podtrzymująca: Po otrzymaniu leczenia konsolidującego pacjenci przechodzili na terapię podtrzymującą, która była kontynuowana przez 2,5 roku od rozpoczęcia fazy intensyfikacji. Planowany czas trwania badania był taki sam w obu wyodrębnionych grupach. Okres obserwacji: mediana 58 miesięcy (najdłuższy dostępny okres obserwacji dla daty odcięcia danych 23 czerwca 2023 r.). Hipoteza: <i>superiority</i>.		

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); ALL - ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukaemia); BLIN – blinatumumab; CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); CTH – chemioterapia; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; MRD - minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; RFS – przeżycie bez nawrotu choroby (ang. relapse-free survival); TEAEs - zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events).

*W związku z przyspieszonym zatwierdzeniem blinatumomabu w leczeniu dzieci i dorosłych chorych z ALL, którzy są w remisji, ale nadal MRD+, przez FDA 29 marca 2018 r., 18 pacjentów z obecną minimalną chorobą resztkową zostało przydzielonych bezpośrednio do terapii BLIN+CTH bez randomizacji. Wiązało się to z wysokim wskaźnikiem nieprzestrzegania zaleceń przez pacjentów MRD+ i przewidywaniami, że wzrósłby on po decyzji FDA, co spowodowałoby brak możliwości oceny blinatumomabu w tej populacji zgodnie z pierwotnym protokołem próby. Spowodowało to też skupienie się autorów badania na ocenie w populacji MRD- i takie właśnie wyniki zaprezentowano w populacji głównej do opisywanej próby - Litzw 2024. Niemniej jednak, rejestracja EMA odnośnie blinatumomabu w monoterapii w ramach terapii konsolidującej, jak i analiza EPAR dotyczą populacji bez względu na status MRD, co ma również wpływ na zapisy wnioskowanego programu lekowego. Dlatego w niniejszej analizie najpierw opisano wyniki w populacji ogółem (które prezentowano w danych źródłowych do badania jako analizy post-hoc) na podstawie dokumentu CSR 2023, jak i informacji przedstawionych w ChPL Blincyto 2025 oraz EPAR Blincyto 2025 na stronie EMA., a następnie z podziałem na status minimalnej choroby resztkowej.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka pacjentów ogółem w badaniu E1910

Parametr		BLIN+CTH (n = 152)	CTH (n = 134)
Wiek [lata]			
Mediana (zakres), średnia (SD)		51,0 (30-69), 49,6 (11,0)	50,5 (30-70), 50,2 (12,0)
Podgrupa wiekowa, n (%)	<55	92 (60,5%)	76 (56,7%)
	≥55	60 (39,5%)	58 (43,3%)
Płeć, n (%)			
Kobiety		83 (54,6%)	64 (47,8%)
Mężczyźni		69 (45,4%)	70 (52,2%)

Stan sprawności w skali ECOG, n (%)		
0	57 (37,5%)	49 (36,6%)
1	87 (57,2%)	81 (60,4%)
2	8 (5,3%)	4 (3,0%)
Wzrost [cm]		
Mediana (zakres)	170,20 (62,7-1193,0)	170,00 (117,9-193,0)
Średnia (SD)	169,47 (13,03)	170,00 (10,82)
Masa ciała [kg]		
Mediana (zakres)	85,60 (35,5-157,4)	83,20 (49,2-182,4)
Średnia (SD)	86,44 (22,47)	87,38 (21,90)
Zaangażowanie szpiku kostnego		
Tak	10 (6,6%)	1 (0,7%)
Nie	137 (90,1%)	132 (98,5%)
Nieokreślone	5 (3,3%)	1 (0,7%)
Status MRD (%)		
+	40 (26,3%)	22 (16,4%)
-	112 (73,7%)	112 (83,6%)
Wcześniejsza operacja (%)		
Tak	6 (3,9%)	7 (5,2%)
Nie	146 (96,1%)	127 (94,8%)
Wcześniejsza radioterapia (%)		
Tak	4 (2,6%)	4 (3,0%)
Nie	148 (97,4%)	130 (97,0%)

Skróty: BLIN – blinatumomab; CTH – chemioterapia; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; MRD - minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease); n – liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania E1910 włączonego do analizy klinicznej za pomocą narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 (ang. Risk of Bias version 2) zaproponowanego przez Cochrane Collaboration. Wnioskodawca wskazuje, że dla wszystkich pięciu analizowanych domen (procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanej interwencji, brakujących danych dla punktów końcowych, pomiaru punktu końcowego, wyboru prezentowanych wyników) uzyskano ogólne średnie ryzyko popełnienia błędu systematycznego w randomizowanym badaniu E1910. Ponadto badanie E1910 oceniono na 3 z 5 pkt możliwych do uzyskania w skali Jadad.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badania dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń co do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Odnaleziono tylko jedno badanie oceniające blinatumomab w monoterapii w ramach leczenia konsolidującego (E1910), ale jest to badanie z randomizacją porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną blinatumomabu w odniesieniu do standardowej chemioterapii konsolidującej, poprawne metodologicznie, przeprowadzone na odpowiednio dużej liczbie pacjentów, charakteryzujące się akceptowalną jakością metodologiczną, a co za tym idzie wiarygodnością otrzymanych wyników. Należy przy tym zaznaczyć, że Blincyto posiada status leku sierocznego (EU/3/09/650), stosowanego w chorobie rzadkiej (ALL).”;
- „Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych, które spełniłyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.”.

Ograniczenia odnalezionych badań zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Badanie E1910 pierwotnie obejmowało pacjentów z minimalną chorobą resztkową i bez minimalnej choroby resztkowej na etapie randomizacji (przed rozpoczęciem konsolidacji). Najpierw 488 chorych otrzymało leczenie indukcyjne, które składało się z dwóch cykli chemioterapii. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita remisja morfologiczna z całkowitą regeneracją liczby komórek na koniec indukcji lub bez niej, przechodzili do fazy intensyfikacji (333 chorych), która obejmowała 28-dniowy cykl dożylnego podawania dużych dawek metotreksatu i pegaspargazy w ramach profilaktyki zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Następnie, w fazie terapii konsolidującej uwzględniono 286 pacjentów. W ramach tej fazy następowała randomizacja, w wyniku której włączono 224 (78,3%) pacjentów MRD- (112 zostało przypisanych do Blin+CTH i 112 do CTH) oraz 44 (15,4%) chorych MRD+ (22 zostało przypisanych do Blin+CTH i 22 do CTH). W związku z przyspieszonym zatwierdzeniem blinatumomabu w leczeniu dzieci i dorosłych chorych z ALL, którzy są w remisji, ale nadal MRD+, przez FDA 29 marca 2018 r., 18 pacjentów z obecną minimalną chorobą resztkową zostało przydzielonych bezpośrednio do terapii Blin+CTH już bez randomizacji. Wiązało się to z wysokim wskaźnikiem nieprzestrzegania zaleceń przez pacjentów MRD+ i przewidywaniami, że wzrósłby on po decyzji FDA, co spowodowałoby brak możliwości oceny blinatumomabu w tej populacji zgodnie z pierwotnym protokołem próby. Spowodowało to też skupienie się autorów badania na ocenie w populacji MRD- i takie właśnie wyniki zaprezentowano w populacji głównej do opisywanej próby - Litzow 2024. Niemniej jednak, rejestracja EMA odnośnie blinatumomabu w monoterapii w ramach terapii konsolidującej, jak i analiza EPAR dotyczą populacji bez względu na status MRD, co ma również wpływ na zapisy wnioskowanego programu lekowego. Dlatego w niniejszej analizie najpierw opisano wyniki w populacji ogółem (które prezentowano w danych źródłowych do badania jako analizy post-hoc) na podstawie dokumentu CSR 2023, jak i informacji przedstawionych w ChPL Blinicyto 2025 oraz EPAR Blinicyto 2025 na stronie EMA., a następnie z podziałem na status minimalnej choroby resztkowej.”;
- „Ze względu na wspomnianą powyżej zmianę protokołu dane na temat populacji MRD+ są ograniczone – randomizacji poddano tylko łącznie 44 pacjentów, a 18 włączono bezpośrednio na blinatumomab. Niemniej w populacji ogólnej pacjentów z minimalną chorobą resztkową i bez minimalnej choroby resztkowej wyniki dotyczące OS i RFS wskazują na znamiennej statystycznie i klinicznie korzyść ze stosowania blinatumomabu w monoterapii w ramach leczenia konsolidującego, a wyniki w podgrupie MRD+ choć ze względu na niską jej liczebność nie przekroczyły progu znamienności statystycznej to są spójne z wynikami w podgrupie MRD-, a nawet wskazują liczbowo na większą korzyść kliniczną.”;
- „Do badania włączono pacjentów w wieku od 30 do 70 lat, co utrudnia wnioskowanie o skuteczności Blin+CTH w populacji chorych w wieku 18-29 lat. Należy jednak podkreślić, że proponowany program lekowy dotyczy populacji dorosłych, a ostra białaczka szpikowa ma dwa szczyty wiekowe występowania, w większości dotyczy dzieci (75%), gdzie mediana wieku wynosi 14 lat, natomiast dorośli stanowią około 20%, a zapadalność na ALL wzrasta ponownie >55 r.ż. (Hołowiecki 2024).”;
- „W badaniu E1910 blinatumomab w monoterapii w ramach terapii konsolidującej porównywano ze standardową terapią konsolidującą, którą stanowiła chemioterapia w oparciu o zmodyfikowany protokół MRC UKALL XII/ECOG E2993 stosowany w poprzednich badaniach autorów próby E1910. Należy zaznaczyć, że szczegółowe protokoły chemioterapii są często opracowywane lokalnie, w zależności od praktyki krajowej, preferencji, wcześniejszych doświadczeń i dostępności poszczególnych leków, w Polsce opracowano protokół PALG ALL7, obejmujący podobne chemioterapeutyki jak protokół zastosowany w E1910.”.

Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie klinicznej Wnioskodawcy nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów MRD+ z badania E1910 (mimo, iż dane takie przedstawiono w EPAR Blinicyto 2025). Biorąc pod uwagę zaburzony proces randomizacji w tej podgrupie pacjentów, należało dokonać analizy potencjalnych różnic wyjściowych między pacjentami przypisanymi do BLIN+CTH i przypisanymi do CTH.
- W badaniu E1910 nie zbierano informacji dotyczących dalszego leczenia systemowego. Istnieje niepewność, co do terapii stosowanej przez pacjentów na późniejszych etapach leczenia i ich wpływu na przeżycie całkowite.
- Jednym z kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego jest brak cech aktywnej choroby ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w momencie kwalifikacji do programu. Z badania E1910 wykluczono pacjentów, u których w danym momencie lub w przeszłości występowały znaczące klinicznie, nieprawidłowe zmiany w OUN (np. padaczka, napady drgawkowe, porażenie, afazja, udar mózgu, poważne urazy mózgu, otępienie, choroba Parkinsona, choroby mózdzku, organiczny zespół mózgowy i psychoza). Na tej podstawie w ChPL Blinicyto wskazano, iż doświadczenia związane z leczeniem tych osób są ograniczone.

- Zastosowany w badaniu E1910 schemat chemioterapii konsolidującej nie jest jednakowy ze stosowanym w Polsce schematem PALG-ALL7 (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”). Wnioskodawca nie podjął próby przedstawienia dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność stosowanego w Polsce schematu PALG-ALL7 i schematu chemioterapii konsolidującej z badania E1910. Istnieją także różnice w ramach zastosowanej w badaniu E1910 terapii podtrzymującej, a schematem terapii podtrzymującej wg schematu PALG-ALL7.
- W badaniu E1910 nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych dot. jakości życia pacjentów, objawów choroby zgłaszanych przez pacjentów (tzw. PRO - Patient-Reported Outcomes) oraz wpływu ocenianej terapii na częstotliwość hospitalizacji pacjentów z omawianej populacji docelowej.
- Uzgodniony program lekowy, jak i zapisy ChPL Blinicyto, dopuszczają leczenie pacjentów z populacji docelowej bez względu na status MRD. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania E1910 było przeżycie całkowite w populacji MRD-. Natomiast hazard względny dla OS w populacji ogólnej badania pochodzi z analizy post-hoc. Dodatkowo w suplemencie do pracy Litzow 2024 podano, iż wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych (w tym hazard względny dla RFS w populacji MRD-) nie zostały skorygowane względem wielokrotnego testowania.

Kwestie związane z realizacją badania i przyspieszonym zatwierdzeniem blinatumomabu w leczeniu dzieci i dorosłych z ALL, którzy są w remisji, ale nadal MRD+, przedstawiono w rozdziale 4.1.4. „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” niniejszej AWA.

- W ramach analizy bezpieczeństwa nie przedstawiono danych dotyczących przerwania leczenia (w tym ogółem z jakiegokolwiek przyczyny, jak i z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). Dane te przedstawiono w EPAR Blinicyto 2025²⁰.
- Istnieje ryzyko błędu systematycznego ze względu na otwarty charakter badania E1910.
- Nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej omawianej technologii medycznej. Powyższe wynika najprawdopodobniej ze względu na niedawną rejestrację leku w ocenianym wskazaniu.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Odnaleziono jedno pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające wnioskowaną terapię z komparatorem przyjętym przez Wnioskodawcę. Nie przeprowadzono ilościowej syntezy wyników.

4.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z głównego badania RCT E1910 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BLIN+CTH względem CTH w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, w pierwszej całkowitej remisji, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 (Ph- CD19+ BCP ALL). Szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania E1910 zawarto odpowiednio w rozdziałach 5.5. oraz 5.6. AKL Wnioskodawcy.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite (OS)

OS zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana okresu obserwacji w analizie wyniosła 4,5 roku dla obu grup leczenia. Odnaleziono także informacje na temat oceny OS w populacji chorych z MRD-, MRD+ oraz (w ramach analizy post-hoc) w populacji ogólnej badania E1910, czyli chorych MRD- i MRD+. Dla pierwszej z nich mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 roku dla grupy BLIN+CTH i 5,0 lat dla grupy samej chemioterapii, a dla drugiej 4,5 roku dla obu wyróżnionych w badaniu grup leczenia.

Pacjenci, którzy pozostawali przy życiu w momencie przeprowadzania analizy, byli cenzorowani. Wnioskodawca przeprowadził obliczenia z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera. Do porównania OS między wyróżnionymi grupami użyto dwustronnego testu log-rank z wiekiem, statusem CD20, stosowaniem rytuksymabu

²⁰ Str. 58/276 EPAR Blinicyto 2025

lub nie oraz planowaniem otrzymania przeszczepienia bądź nie jako czynnikami stratyfikacji. Mediana OS nie została osiągnięta w analizowanych grupach chorych.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie OS między analizowanymi grupami [HR=0,47 (95% CI: 0,30; 0,74), dla populacji ogółem]; [HR=0,44 (95% CI: 0,25; 0,76), p=0,001, dla populacji MRD-]. Dla populacji MRD+ hazard względny dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,40 (95% CI: 0,14; 1,12).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej badania [E1910]

Punkt końcowy	BLIN+CTH	CTH	HR (95% CI)
Populacja ogólna (MRD- i MRD+; N = 152 vs N = 134)			
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (CSR 2023 i EPAR Blinicyto 2025)			
Mediana OS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.); [REDACTED]	no. (4,2.; no.); [REDACTED]	0,47 (0,30; 0,74), [REDACTED] &
Liczba zdarzeń:	30 (19,7%)	53 (39,6%)	
Półroczne OS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	
1-letnie OS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	
2-letnie OS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	
3-letnie OS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	
4-letnie OS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	
5-letnie OS (95% CI)	79,1% (71,4%; 85,0%)	58,3% (48,8%; 66,7%)	
6-letnie OS (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	
7-letnie OS (95% CI)^	[REDACTED]	[REDACTED]	
Populacja MRD- (N = 112 vs N = 112)			
Mediana okresu obserwacji: 43 mies. (Litzow 2024)			
Mediana OS (95% CI) [lata]	b.d.	b.d.	0,41 (0,23; 0,73), p = 0,002 [#]
Liczba zdarzeń:	17 (15,2%*)	40 (35,7%*)	
3-letnie OS	85%	68%	
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (Litzow 2024, CSR 2023 i EPAR Blinicyto 2025)			
Mediana OS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.); min: 0,1, max: 3,5	no. (5,5; no.); min: 0,1, max: 6,0	0,44 (0,25; 0,76), p = 0,001 ^{^^}
Liczba zdarzeń:	19 (17,0%)	40 (35,7%)	
Półroczne OS (95% CI)	98,2% (93,0%; 99,5%)	99,1% (93,8%; 99,9%)	
1-letnie OS (95% CI)	96,4% (90,7%; 98,6%)	90,0% (82,6%; 94,3%)	
2-letnie OS (95% CI)	90,1% (82,8%; 94,4%)	81,5% (72,8%; 87,6%)	
3-letnie OS (95% CI)	85,5% (77,5%; 90,9%)	70,0% (60,3%; 77,7%)	
4-letnie OS (95% CI)	82,4% (73,7%; 88,4%)	64,1% (53,9%; 72,7%)	
5-letnie OS (95% CI)	82,4% (73,7%; 88,4%)	62,5% (52,0%; 71,3%)	
6-letnie OS (95% CI)	82,4% (73,7%; 88,4%)	53,3% (37,8%; 66,5%)	
7-letnie OS (95% CI)^	82,4% (73,7%; 88,4%)	53,3% (37,8%; 66,5%)	
Populacja MRD+ (N = 40 vs N = 22)			
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (CSR 2023 i EPAR Blinicyto 2025)			
Mediana OS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.); [REDACTED]	1,9 (0,6; no.); [REDACTED]	0,40 (0,14; 1,12), [REDACTED] **

Liczba zdarzeń:	11 (27,5%)	13 (59,1%)	
Półroczne OS (95% CI)			
1-letnie OS (95% CI)			
2-letnie OS (95% CI)			
3-letnie OS (95% CI)			
4-letnie OS (95% CI)			
5-letnie OS (95% CI)	70,1% (52,0%; 82,5%)	37,8% (17,8%; 57,7%)	
6-letnie OS (95% CI)			
7-letnie OS (95% CI)^			

* Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

** W doniesieniu konferencyjnym Litzow 2023 podano, że HR wyniósł 0,39 (95% CI: 0,14; 1,10), p=0,066, a mediana OS odpowiednio nie osiągnięta vs 22,4 miesiąca.

^ Przeżycie całkowite 8-, 9- i 10-letnie nie zostało oszacowane.

^^ W ChPL Blincyto 2025 i EPAR Blincyto 2025 podano na wykresie wartość p=0,001, natomiast we wcześniejszej publikacji Litzow 2024 podano wartość p = 0,003.

W doniesieniach konferencyjnych Litzow 2022 i Litzow 2023 podano wartość HR wynoszącą 0,42 (95% CI: 0,24; 0,75), p=0,003, przy liczbie zdarzeń odpowiednio 17 i 39; dodatkowo w abstrakcie Litzow 2023 podano, że mediana OS odpowiednio nie została osiągnięta vs 71,4 miesiąca.

& Należy mieć na uwadze, iż oszacowane wartości p pochodzą z analizy post-hoc. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w EPAR Blincyto, wyniki te należy traktować jako eksploracyjne (przyp. Analityka Agencji).

Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach, populacja pacjentów MRD-

Wyniki przedstawione w wyodrębnionych podgrupach były spójne z wynikiem odnotowanego dla całej populacji chorych z MRD- [HR=0,41 (95% CI: 0,23; 0,73)]. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść terapii BLIN+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku < 55 lat [HR=0,16 (95% CI: 0,05; 0,47)], z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym [HR=0,39 (95% CI: 0,19; 0,78)], z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1 [HR=0,40 (95% CI: 0,22; 0,74)], jak i bez planowanego przeszczepienia allogenicznego [HR=0,37 (95% CI: 0,18; 0,75)].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przeżycie całkowite (OS) – ocena w podgrupach, populacja MRD- [E1910]

Podgrupa	BLIN+CTH (N = 112)	CTH (N = 112)	HR (95% CI)
Ogółem	17/112	40/112	0,41 (0,23; 0,73)
Wiek [lata]			
< 55 lat^	4/66	21/65	0,16 (0,05; 0,47)^#
≥ 55 lat^^	13/46	19/47	0,66 (0,33; 1,35)^#
Łączone ryzyko molekularne (post-hoc)			
Sprzyjające	0/19	6/28	0,00
Średnie	2/22	5/19	0,32 (0,06; 1,65)
Niekorzystne	12/50	24/45	0,39 (0,19; 0,78)
Genotyp podobny do BCR::ABL1			
Tak	2/16	7/15	0,28 (0,06; 1,36)
Nie	15/96	33/97	0,40 (0,22; 0,74)
Planowane przeszczepienie			
Tak	6/36	13/35	0,40 (0,15; 1,05)
Nie	11/76	27/77	0,37 (0,18; 0,75)
Status CD20			
Dodatni	7/45	16/46	0,43 (0,18; 1,04)
Ujemny	1/26	7/26	0,13 (0,02; 1,05)
Stosowanie rytuksymabu			
Tak	5/33	14/36	0,38 (0,14; 1,06)

Nie	3/38	9/36	0,28 (0,08; 1,03)
MRD w momencie randomizacji*			
Niewykrywalna (n =187)	b.d.	b.d.	0,51 (0,27; 0,97), p = 0,038**
Między niewykrywalną, a 0,01% (n = 37)	b.d.	b.d.	0,35 (0,06; 1,94), p = 0,16**

* Dane z doniesienia konferencyjnego Litzow 2023.
** W pierwszej podgrupie mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup interwencji, a w drugiej nie została osiągnięta w grupie BLIN+CTH, w grupie kontrolnej wyniosła 38,0 miesiąca.
^ 3-letnie OS w tej podgrupie wyniosło 95% dla BLIN+CTH i 70% dla CTH.
^^ 3-letnie OS w tej podgrupie wyniosło 70% dla BLIN+CTH i 65% dla CTH.
W doniesieniu konferencyjnym Litzow 2023 podano, że HR dla podgrupy <55 lat (n=132) wyniósł 0,18 (95% CI: 0,06; 0,52), p<0,001, a dla podgrupy >55 lat (n=92) 0,77 (95% CI: 0,37; 1,58), p=0,47; w pierwszej podgrupie mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup interwencji, a w drugiej nie została osiągnięta w grupie BLIN+CTH, a w grupie kontrolnej wyniosła 71,4 miesiąca.

Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS)

Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) zdefiniowano jako czas od włączenia pacjenta do trzeciego etapu badania (randomizacji) aż do momentu wystąpienia nawrotu choroby lub śmierci bez udokumentowanego nawrotu. Pacjenci bez takich zdarzeń w dniu analizy byli cenzorowani.

Ocenę wykonano zarówno w populacji ogólnej badania, czyli chorych MRD- i MRD+ (mediana okresu obserwacji wyniosła 4,5 roku w obu grupach leczenia), pacjentów MRD- (mediana okresu obserwacji wyniosła 4,5 roku zarówno dla BLIN+CTH, jak i CTH) oraz chorych MRD+ (mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 roku dla grupy BLIN+CTH i 5,0 lat dla grupy samej chemioterapii). Mediana RFS nie została osiągnięta w analizowanych grupach chorych.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie RFS między analizowanymi grupami [HR=0,53 (95% CI: 0,35; 0,81), p=0,003]; [HR=0,53 (95% CI: 0,32; 0,88), p=0,013, dla populacji MRD-]. Dla populacji MRD+ hazard względny dla RFS wyniósł 0,37 (95% CI: 0,13; 1,03), p=0,056.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) w populacji ogólnej [E1910]

Punkt końcowy	BLIN+CTH	CTH	HR (95% CI)
Populacja ogólna (MRD- i MRD+; N = 152 vs N = 134)			
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (CSR 2023 i EPAR Blincyto 2025)			
Mediana RFS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.); ██████████	no. (3,7; no.); ██████████	0,53 (0,35; 0,81), p = 0,003
Liczba zdarzeń:	36 (23,7%), ██████████ ██████████	56 (41,8%), ██████████ ██████████	
Półroczne RFS (95% CI)	██████████	██████████	
1-roczone RFS (95% CI)	██████████	██████████	
2-letnie RFS (95% CI)	██████████	██████████	
3-letnie RFS (95% CI)	██████████	██████████	
4-letnie RFS (95% CI)	██████████	██████████	
5-letnie RFS (95% CI)	75,6% (67,8%; 81,8%)	57,2% (47,9%; 65,4%)	
6-letnie RFS (95% CI)	██████████	██████████	
7-letnie RFS (95% CI)^	██████████	██████████	
Populacja MRD- (N = 112 vs N = 112)			
Mediana okresu obserwacji: 43 mies. (Litzow 2024)			
Mediana RFS (95% CI) [miesiące]	bd.	bd.	0,53 (0,32; 0,87)**,&
Liczba zdarzeń	24 (21,4%*)	43 (38,4%*)	
3-letnie RFS	80%	64%	

Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (Litzow 2024, CSR 2023 i EPAR Blincyto 2025)				
Mediana RFS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.);	no. (5, 1; no.);	0,53 (0,32; 0,88)^, p = 0,013	
Liczba zdarzeń:	25 (22,3%),	43 (38,4%),		
Półroczne RFS (95% CI)				
1-roczone RFS (95% CI)				
2-letnie RFS (95% CI)				
3-letnie RFS (95% CI)				
4-letnie RFS (95% CI)				
5-letnie RFS (95% CI)	77,0% (67,8%; 83,8%)	60,5% (50,1%; 69,4%)		
6-letnie RFS (95% CI)				
7-letnie RFS (95% CI)^^				
Populacja MRD+ (N = 40 vs N = 22)				
Mediana okresu obserwacji: 58 mies.; data odcięcia danych: 23 czerwca 2023 r. (CSR 2023 i EPAR Blincyto 2025)				
Mediana RFS (95% CI) [lata]	no. (no.; no.);	0,6 (0,2; no.);	0,37 (0,13; 1,03), p = 0,056	
Liczba zdarzeń:	11 (27,5%),	13 (59,1%),		
Półroczne RFS (95% CI)				
1-roczone RFS (95% CI)				
2-letnie RFS (95% CI)				
3-letnie RFS (95% CI)				
4-letnie RFS (95% CI)				
5-letnie RFS (95% CI)	71,8% (54,8%; 83,3%)	39,4% (19,3%; 59,0%)		
6-letnie RFS (95% CI)				
7-letnie RFS (95% CI)^^				

* Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

** W doniesieniu konferencyjnym Litzow 2023 podano, że HR wyniósł 0,46 (95% CI: 0,27; 0,78), p=0,004, a mediana RFS odpowiednio nie osiągnięta vs 71,4 miesiąca.

[^] W dokumencie CSR 2023, jak i ChPL Blincyto 2025 oraz EPAR Blincyto 2025 podano, że wartość ta wyniosła 0,53 (95% CI: 0,32; 0,88), w dwóch pierwszych podano wartość p=0,013, a w ostatnim p=0,006; w publikacji Litzow 2024 podano wartość 0,53 (95% CI: 0,31; 0,89), dla której odnaleziono wartość p=0,015 na stronie clinicaltrials.gov.

^{^^} Przeżycie bez nawrotu choroby 8-, 9- i 10-letnie nie zostało oszacowane.

[§] Oszacowane przedziały ufności nie zostały skorygowane względem wielokrotnego testowania i nie mogą być stosowane zamiast testowania hipotez (ang. may not be used in place of hypothesis testing) – przyp. Analityka Agencji.

Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) – analiza w podgrupach, populacja pacjentów MRD-

Wyniki przedstawione w wyodrębnionych podgrupach były zbliżone do rezultatu odnotowanego dla populacji ogólnej chorych z MRD- [HR=0,53 (95% CI: 0,32; 0,87)]. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść terapii BLIN+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku <55 lat [HR=0,31 (95% CI: 0,14; 0,69)], z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym [HR=0,46 (95% CI: 0,24; 0,88)], z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1 [HR=0,52 (95% CI: 0,30; 0,89)], jak i bez planowanego przeszczepienia [HR=0,47 (95% CI: 0,25; 0,87)].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) – ocena w podgrupach [E1910]

Podgrupa	BLIN+CTH (N = 112)	CTH (N = 112)	HR (95% CI)
Ogółem	24/112	43/112	0,53 (0,32; 0,87)
Wiek [lata]			
< 55 lat^	8/66	22/65	0,31 (0,14; 0,69)
≥ 55 lat^^	16/46	21/47	0,74 (0,39; 1,43)
Łączone ryzyko molekularne (post-hoc)			
Sprzyjające	1/19	6/28	0,23 (0,03; 1,90)
Średnie	3/22	8/19	0,29 (0,08; 1,08)
Niekorzystne	14/50	24/45	0,46 (0,24; 0,88)
Genotyp podobny do BCR::ABL1			
Tak	3/16	7/15	0,38 (0,10; 1,49)
Nie	21/96	36/97	0,52 (0,30; 0,89)
Planowane przeszczepienie			
Tak	9/36	14/35	0,56 (0,24; 1,29)
Nie	15/76	29/77	0,47 (0,25; 0,87)
Status CD20			
Dodatni	10/45	19/46	0,52 (0,24; 1,12)
Ujemny	4/26	7/26	0,49 (0,14; 1,68)
Stosowanie rytuksymabu			
Tak	8/33	15/36	0,58 (0,25; 1,37)
Nie	6/38	11/36	0,44 (0,16; 1,19)

^ 3-letnie RFS w tej podgrupie wyniosło 87% dla BLIN+CTH i 70% dla CTH.

^^ 3-letnie RFS w tej podgrupie wyniosło 69% dla BLIN+CTH i 57% dla CTH.

Przeciwciała przeciwko BLIN

W analizie immunogenności blinatumomabu uwzględniono 147 pacjentów, spośród których 107 chorych miało wyniki w trakcie badania – wśród nich znaleźli się pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę blinatumomabu zgodnie z protokołem, z wyłączeniem tych, którzy otrzymali taką terapię poza protokołem. U 101 z tych 107 chorych był dostępny co najmniej jeden wynik po rozpoczęciu badania. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wystąpienia przeciwciał przeciwko temu lekowi [EPAR Blincyto 2025].

Przeszczepienie allogeniczne

W poniższej tabeli zamieszczono informacje o odsetkach chorych bez MRD, u których wykonano przeszczepienie allogeniczne. Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji. Mediana czasu do przeszczepienia allogenicznego od momentu rozpoczęcia terapii konsolidacyjnej wyniosła 3,7 (zakres: 3-27) miesiąca w grupie BLIN+CTH i 2,3 (zakres: 1-65) miesiąca w grupie CTH.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przeszczepienie allogeniczne w populacji MRD- [E1910]

Przeszczepienie allogeniczne	BLIN+CTH (N = 112)	CTH (N = 112)	RR/RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 43 mies. (Litzow 2024)				
Brak	84 (75,0%)	80 (71,4%)	1,05 (0,90; 1,23) p = 0,5465	0,04 (-0,08; 0,15) p = 0,5458

Przeszczepienie zgodnie z protokołem (podczas trwania badania)	22 (19,6%)	22 (19,7%)	1,00 (0,59; 1,70) p = 1,0000	0,00 (-0,10; 0,10) p = 1,0000
Przeszczepienie niezgodne z protokołem**	6 (5,4%)	10 (8,9%)	0,60 (0,23; 1,59) p = 0,3058	-0,04 (-0,10; 0,03) p = 0,2982

* Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.
** Po zaprzestaniu leczenia stosowanego w badaniu i przejściu na terapię alternatywną.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poszczególne kategorie AEs

W dokumencie przedstawionym przez Podmiot Odpowiedzialny CSR 2023 odnaleziono dane na temat poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas terapii konsolidującej w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), jak i u pacjentów z MRD- oraz MRD+.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Poszczególne kategorie AEs w populacji ogólnej badania [E1910]

AEs	BLIN+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 147 vs N = 128)				
Jakiegokolwiek AEs				
Przyspieszone AEs^				
AEs w ≥ 3. stopniu nasilenia				
AEs w ≥ 4. stopniu nasilenia				
AEs prowadzące do zgonu				
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Jakiegokolwiek AEs				
Przyspieszone AEs^				
AEs w ≥ 3. stopniu nasilenia				
AEs w ≥ 4. stopniu nasilenia				
AEs prowadzące do zgonu				
Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Jakiegokolwiek AEs				
Przyspieszone AEs^				
AEs w ≥ 3. stopniu nasilenia				

AEs w ≥ 4. stopniu nasilenia				
AEs prowadzące do zgonu				

* Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

^ Przyspieszone AEs to ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane wymagające przyspieszonego zgłoszenia za pośrednictwem *Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System*.

Poszczególne AEs

Do najczęstszych AEs 3-5 stopnia nasilenia, które stwierdzono u co najmniej 3% pacjentów MRD- w którejkolwiek z grup należały: anemia, leukopenia, neutropenia i trombocytopenia. Odnotowano, że podczas terapii BLIN+CTH ryzyko występowania anemii [RR=0,56 (95% CI: 0,36; 0,87), NNT=7 (4; 2), p=0,0097], leukopenii [RR=0,57 (95% CI: 0,41; 0,79), NNT=5 (3; 10), p=0,0007], neutropenii [RR=0,67 (95% CI: 0,56; 0,80), NNT=4 (3; 6), p<0,0001], limfopenii [RR=0,46 (95% CI: 0,25; 0,87), NNT=8 (5; 36), p=0,0165] i trombocytopenii [RR=0,71 (95% CI: 0,57; 0,90), NNT=6 (4; 15), p=0,0035] było istotnie mniejsze w porównaniu do leczenia samą chemioterapią. Jedno z wymienionych zdarzeń doprowadziło do zgonu pacjentów – było to po jednym przypadku posocznicy w obu grupach interwencji.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Poszczególne AEs 3-5 stopnia nasilenia w populacji MRD- [E1910]

AEs	BLIN+CTH (N = 112)^	CTH (N = 112)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 43 mies. (Litzow 2024)				
Anemia	23 (20,5%)*	41 (36,6%)*	0,56 (0,36; 0,87) p = 0,0097	-0,16 (-0,28; -0,04) NNT = 7 (4; 23) p = 0,0068
Leukopenia	34 (30,4%)*	60 (53,6%)*	0,57 (0,41; 0,79) p = 0,0007	-0,23 (-0,36; -0,11) NNT = 5 (3; 10) p = 0,0003
Neutropenia	65 (58,0%)*	97 (86,6%)*	0,67 (0,56; 0,80) p < 0,0001	-0,29 (-0,40; -0,17) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Limfopenia	12 (10,7%)*	26 (23,2%)*	0,46 (0,25; 0,87) p = 0,0165	-0,13 (-0,22; -0,03) NNT = 8 (5; 36) p = 0,0115
Trombocytopenia	55 (49,1%)*	77 (68,8%)*	0,71 (0,57; 0,90) p = 0,0035	-0,20 (-0,32; -0,07) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0023
Gorączka neutropeniczna	19 (17,0%)*	26 (23,2%)*	0,73 (0,43; 1,24) p = 0,2464	-0,06 (-0,17; 0,04) p = 0,2416
Sepsa^^	5 (4,5%)*	8 (7,1%)*	0,63 (0,21; 1,85) p = 0,3964	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3905
Hiperglikemia	4 (3,6%)*	9 (8,0%)*	0,44 (0,14; 1,40) p = 0,1663	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1512
Zmęczenie	3 (2,7%)*	4 (3,6%)*	0,75 (0,17; 3,27) p = 0,7020	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7009
Zwiększona aktywność ALT	3 (2,7%)*	7 (6,3%)*	0,43 (0,11; 1,62) p = 0,2107	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1939
Zwiększona aktywność AST	1 (0,9%)*	3 (2,7%)*	0,33 (0,04; 3,16) p = 0,3381	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3118
Hipertriglicerydemia	3 (2,7%)*	4 (3,6%)*	0,75 (0,17; 3,27) p = 0,7020	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7009
Nudności	3 (2,7%)*	1 (0,9%)*	3,00 (0,32; 28,41) p = 0,3381	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3118
Wymioty	2 (1,8%)*	3 (2,7%)*	0,67 (0,11; 3,91) p = 0,6534	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6509
Ból głowy	3 (2,7%)*	6 (5,4%)*	0,50 (0,13; 1,95) p = 0,3182	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,3063
Zawroty głowy	3 (2,7%)*	3 (2,7%)*	1,00 (0,21; 4,85) p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000
Inne zakażenia	3 (2,7%)*	3 (2,7%)*	1,00 (0,21; 4,85) p = 1,0000	0,00 (-0,04; 0,04) p = 1,0000

Zakażenie związane z cewnikiem	1 (0,9%)*	4 (3,6%)*	0,25 (0,03; 2,20) p = 0,2117	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1730
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,9%)*	3 (2,7%)*	0,33 (0,04; 3,16) p = 0,3381	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3118

* Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.
^ Przyjęto liczebność podaną w tabeli 2 z publikacji Litzow 2024, choć zgodnie z opisem przepływu pacjentów z dokumentu EPAR Blinicyto 2025 populacja oceny bezpieczeństwa (Safety Analysis Set) grupa BLIN+CTH obejmowała 111 chorych, jak zaznaczono w innych rozdziałach dotyczący analizy bezpieczeństwa niniejszego raportu.
^^ Sepsa doprowadziła do zgonu u jednego chorego w każdej z grup.

Poszczególne TEAEs

W dokumencie CSR 2023 przedstawionym przez Podmiot Odpowiedzialny odnaleziono informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs, ang. Treatment Emergent Adverse Events). Przedstawiono dane na temat TEAEs, które stwierdzono u ≥ 30% chorych w którejkolwiek z grup.



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Poszczególne TEAEs bez względu na stopień nasilenia w populacji ogólnej [E1910]

AEs	BLIN+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 147 vs N = 128)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Anemia				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Wymioty				
Biegunka				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Obniżona liczba płytek				
Obniżona liczba białych krwinek				
Obniżona liczba leukocytów				

Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy				
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Anemia				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Wymioty				
Biegunka				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Obniżona liczba płytek				
Obniżona liczba białych krwinek				
Obniżona liczba limfocytów				
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy				
Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Anemia				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Wymioty				
Biegunka				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Obniżona liczba płytek				

Obniżona liczba białych krwinek				
Obniżona liczba limfocytów				
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy				

* Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Poszczególne TEAEs w ≥ 3. stopniu nasilenia

W dokumencie CSR 2023 przedstawionym przez Podmiot Odpowiedzialny odnaleziono informacje na temat częstości występowania TEAEs w ≥ 3. stopniu nasilenia. Przedstawiono dane na temat TEAEs, które stwierdzono u ≥ 20% chorych w którejkolwiek z grup.

--

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Poszczególne TEAEs w ≥ 3. stopniu nasilenia w populacji ogólnej badania [E1910]

AEs	BLIN+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 147 vs N = 128)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Anemia				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Obniżona liczba płytek				
Obniżona liczba białych krwinek				
Obniżona liczba leukocytów				
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Anemia				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Obniżona liczba płytek				

Obniżona liczba białych krwinek				
Obniżona liczba leukocytów				
Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Anemia				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Obniżona liczba płytek				
Obniżona liczba białych krwinek				
Obniżona liczba leukocytów				

* Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Przyspieszone AEs

W dokumencie CSR 2023 przedstawionym przez Podmiot Odpowiedzialny odnaleziono dane dotyczące poszczególnych przyspieszonych AEs, czyli ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych, które wymagają przyspieszonego zgłoszenia za pośrednictwem Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przyspieszone AEs w populacji ogólnej badania [E1910]

AEs	BLIN+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 147 vs N = 128)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka				
Zakażenia i zarażenia				
Posocznica				
Zakażenia związane z urządzeniem				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				

Obniżona liczba neutrofilów				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe				
Zaburzenia układu nerwowego				
Afazja				
Zaburzenia psychiatryczne				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Nudności				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Gorączka				
Zakażenia i zarażenia				
Posocznica				
Zakażenia związane z urządzeniem				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Zaburzenia układu nerwowego				
Afazja				
Zaburzenia psychiatryczne				

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zaburzenia naczyniowe				
Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego				
Gorączka neutropeniczna				
Zaburzenia sercowe				
Tachykardia zatokowa				
Zatrzymanie akcji serca				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Objawy grypopodobne				
Zakażenia i zarażenia				
Posocznica				
Zakażenia związane z urządzeniem				
Zapalenie płuc				
Zakażenie górnych dróg oddechowych				
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych				
Obniżona liczba neutrofilów				
Obniżona liczba płytek				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe				
Zaburzenia układu nerwowego				
Drżenie				
Zaburzenia nerek i układu moczowego				
Ciężkie uszkodzenie nerek				

* Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

AEs specjalnego zainteresowania

W dokumencie CSR 2023 przedstawionym przez Podmiot Odpowiedzialny odnaleziono dane dotyczące AEs specjalnego zainteresowania. Przedstawiono informacje dla zdarzeń niepożądanych odnotowanych u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup danej populacji próby, w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- i MRD+.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. AEs specjalnego zainteresowania [E1910]

AEs	BLIN+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 147 vs N = 128)				
Jakiegokolwiek AEs specjalnego zainteresowania				
Zespół uwalniania cytokin				
Zdarzenia neurologiczne				
Ból głowy				
Drżenie				
Zawroty głowy				
Bezsennaść				
Niepokój				
Afazja				
Stan splątania				
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii				
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Jakiegokolwiek AEs specjalnego zainteresowania				
Zespół uwalniania cytokin				
Zdarzenia neurologiczne				
Ból głowy				
Drżenie				
Zawroty głowy				
Bezsennaść				
Niepokój				
Afazja				
Stan splątania				
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii			-	-

Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Jakiegolwiek AEs specjalnego zainteresowania				
Zespół uwalniania cytokin				
Zdarzenia neurologiczne				
Ból głowy				
Drżenie				
Zawroty głowy				
Bezsenna				
Niepokój				
Afazja				
Stan splątania				
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii				

* Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN

W dokumencie CSR 2023 przedstawionym przez Podmiot Odpowiedzialny odnaleziono informacje na temat AEs odnotowanych w trakcie terapii BLIN (w cyklu 1., 2., 4. lub 6. leczenia konsolidującego) lub w ciągu 30 dni od ostatniej dawki blinatumomabu w danym cyklu. Dane zaprezentowano dla wszystkich trzech populacji wyróżnionych w próbie: MRD-, MRD+ oraz MRD- i MRD+ łącznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN [E1910]

AEs	BLIN+CTH MRD- + MRD+ (N = 147)	BLIN+CTH MRD- (N = 111)	BLIN+CTH MRD+ (N = 36)
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)			
AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH			
Przyspieszone AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH			
AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH w ≥ 3 . stopniu nasilenia			
AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH w ≥ 4 . stopniu nasilenia			
AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH prowadzące do zgonu			
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			
Anemia			
Zaburzenia sercowe			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			
Biegunka			

Ból brzucha			
Wymioty			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Gorączka			
Zmęczenie			
Zaburzenia układu immunologicznego			
Zespół uwalniania cytokin			
Zakażenia i zarażenia			
Zakażenia związane z urządzeniem			
Kontuzje, zatrucie i komplikacje procedur			
Zaburzenia laboratoryjne			
Obniżona liczba neutrofilów			
Obniżona liczba płytek			
Obniżona liczba limfocytów			
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej			
Obniżona liczba białych krwinek			
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej			
Zaburzenia metaboliczne i dotyczące odżywiania			
Hiperglikemia			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból pleców			
Ból mięśni			
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy			
Drżenie			
Afazja			
Zawroty głowy			
Obwodowa neuropatia czuciowa			
Zaburzenia psychiatryczne			
Stan splątania			
Zaburzenia nerek i układu moczowego			

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka plamisto-grudkowa			
Zaburzenia naczyniowe			
Zator			
Nadciśnienie			

W poniższej tabeli przedstawiono AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH związane z blinatumomabem. Uwzględniono wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowanych u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek z grup w populacji ogólnej badania (MRD- i MRD+), MRD- oraz MRD+.

Tabela 25. AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH związane z blinatumomabem [E1910]

AEs	BLIN+CTH MRD- i MRD+ (N = 147)	BLIN+CTH MRD- (N = 111)	BLIN+CTH MRD+ (N = 36)
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)			
AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH związane z blinatumomabem ogółem			
Przyspieszone AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH związane z blinatumomabem			
AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH związane z blinatumomabem w ≥ 3 . stopniu nasilenia			
AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH związane z blinatumomabem w ≥ 4 . stopniu nasilenia			
AEs odnotowane w trakcie leczenia BLIN+CTH związane z blinatumomabem prowadzące do zgonu			
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			
Anemia			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			
Biegunka			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Gorączka			
Zmęczenie			
Zaburzenia układu immunologicznego			
Zespół uwalniania cytokin			
Zaburzenia laboratoryjne			
Obniżona liczba neutrofilów			

Obniżona liczba płytek			
Obniżona liczba limfocytów			
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej			
Zaburzenia metaboliczne i dotyczące odżywiania			
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy			
Drżenie			
Afazja			
Zawroty głowy			
Zaburzenia psychiatryczne			

AEs prowadzące do zgonu

W dokumencie CSR 2023 przedstawionym przez Podmiot Odpowiedzialny odnaleziono dane na temat poszczególnych AEs prowadzących do zgonu. W żadnej z analizowanych populacji nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami leczenia w ocenie AEs prowadzących do zgonu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. AEs prowadzące do zgonu w populacji ogólnej badania [E1910]

AEs	BLIN+CTH	CTH	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Mediana okresu obserwacji: 58 mies. (CSR 2023)				
Populacja MRD- i MRD+ (N = 147 vs N = 128)				
Zaburzenia serca				
Zatrzymanie akcji serca				
Zakażenia i zarażenia				
Sepsa				
Zaburzenia układu nerwowego				
Krwotok wewnątrzczaszkowy				
Populacja MRD- (N = 111 vs N = 112)				
Zaburzenia serca			-	-
Zatrzymanie akcji serca			-	-
Zakażenia i zarażenia				
Sepsa				
Zaburzenia układu nerwowego				
Krwotok wewnątrzczaszkowy				

Populacja MRD+ (N = 36 vs N = 16)				
Zaburzenia serca				
Zatrzymanie akcji serca				
Zakażenia i zarażenia			-	-
Sepsa			-	-
Zaburzenia układu nerwowego			-	-
Krwotok wewnątrzczaszkowy			-	-

*Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Zgony

Przyczyny zgonów odnotowanych u pacjentów z niewykrywalną chorobą resztkową ogółem oraz w podziale na kategorie wiekowe przedstawiono w poniższej tabeli. W większości rozpatrywanych przypadków nie odnotowano istotnych różnic między BLIN+CTH, a grupą kontrolną. Jedynie w populacji ogólnej z MRD- oraz w podgrupie pacjentów starszych stwierdzono, że wśród wszystkich odnotowanych zgonów w grupie pacjentów otrzymujących BLIN w porównaniu do chorych otrzymujących wyłącznie CTH częstsze były zgony niezwiązane z nawrotem choroby, odpowiednio [RR=3,03 (95% CI: 1,35; 6,79), p=0,0073, NNH=3 (95% CI: 2; 12)] i [RR=5,12 (95% CI: 1,26; 20,83), p=0,0227, NNH=3 (95% CI: 2; 8)].

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Zgony w populacji MRD- [E1910]

Zgony	BLIN+CTH (%)	CTH (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Pacjenci z MRD- ogółem (Litzow 2024)				
Związane z nawrotem choroby	8/17 (47,1%)	31/40 (77,5%)	0,61 (0,36; 1,03) p = 0,0656	-0,30 (-0,57; -0,03) p = 0,0273
Niezwiązane z nawrotem choroby	9/17 (52,9%)	7/40 (17,5%)	3,03 (1,35; 6,79) p = 0,0073	0,35 (0,09; 0,62) NNH = 3 (2; 12) p = 0,0087
Nieokreślone	0/17 (0%)	2/40 (5,0%)	0,46 (0,02; 9,02) p = 0,6057	-0,05 (-0,16; 0,06) p = 0,3529
Pacjenci z MRD- w wieku < 55 lat (Litzow 2024)				
Związane z nawrotem choroby	2/4 (50,0%)	15/21 (71,4%)	0,70 (0,25; 1,93) p = 0,4917	-0,21 (-0,74; 0,31) p = 0,4252
Niezwiązane z nawrotem choroby	2/4 (50,0%)	5/21 (23,8%)	2,10 (0,61; 7,28) p = 0,2421	0,26 (-0,26; 0,78) p = 0,3261
Nieokreślone	0/4 (0%)	1/21 (4,8%)	1,47 (0,07; 30,96) p = 0,8056	-0,05 (-0,33; 0,24) p = 0,7418
Pacjenci z MRD- w wieku ≥ 55 lat (Litzow 2024)				
Związane z nawrotem choroby	6/13 (46,2%)	16/19 (84,2%)	0,55 (0,30; 1,02) p = 0,0567	-0,38 (-0,70; -0,06) p = 0,0185
Niezwiązane z nawrotem choroby	7/13 (53,8%)	2/19 (10,5%)	5,12 (1,26; 20,83) p = 0,0227	0,43 (0,13; 0,74) NNH = 3 (2; 8) p = 0,0052
Nieokreślone	0/13 (0%)	1/19 (5,3%)	0,48 (0,02; 10,86) p = 0,6419	-0,05 (-0,20; 0,10) p = 0,4943

* Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Blincyto):

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zaburzenia neurologiczne, w tym ICANS (zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego)

Obserwowano zaburzenia neurologiczne, w tym zakończone zgonem. Do zaburzeń neurologicznych stopnia 3. (wg klasyfikacji CTCAE wersja 4.0) lub cięższych (poważne lub groźne dla życia), w tym ICANS, występujących po rozpoczęciu podawania blinatumomabu zalicza się: encefalopatię, napady drgawkowe, zaburzenia mowy, zaburzenia świadomości, splątanie i dezorientację oraz zaburzenia koordynacji i równowagi. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neurologiczne, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia zawierała się w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Większość zaburzeń ustąpiła i rzadko prowadziła do zaprzestania leczenia produktem Blincyto. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie.

U pacjentów z występującymi w przeszłości przedmiotowymi i podmiotowymi objawami neurologicznymi (takimi jak: zawroty głowy, niedoczulica, osłabienie odruchów, drżenie, zaburzenia czucia, parestezje i pogorszenie pamięci) wykazano wzrost częstości występowania zaburzeń neurologicznych (takich jak drżenie, zawroty głowy, stan splątania, encefalopatia i ataksja). Wśród tych pacjentów mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia neurologicznego zawierała się w pierwszym cyklu leczenia.

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów, u których w danym momencie lub w przeszłości występowały znaczące klinicznie, nieprawidłowe zmiany w OUN (np. padaczka, napady drgawkowe, porażenie, afazja, udar mózgu, poważne urazy mózgu, otępienie, choroba Parkinsona, choroby mózdzku, organiczny zespół mózgowy i psychoza), dlatego doświadczenia związane z leczeniem tych osób są ograniczone. W tej grupie pacjentów ryzyko wystąpienia zaburzeń neurologicznych może być zwiększone. W przypadku stosowania Blincyto u tych pacjentów należy zachować większą ostrożność i starannie rozważyć stosunek korzyści wynikających z leczenia do ryzyka wystąpienia zaburzeń neurologicznych.

Doświadczenia związane ze stosowaniem blinatumomabu u pacjentów z potwierdzonymi czynnymi zmianami w OUN lub płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) są ograniczone. Jednak w badaniach klinicznych pacjenci leczeni byli blinatumomabem po wyeliminowaniu komórek blastycznych z płynu mózgowo-rdzeniowego w wyniku zastosowania wybiórczego leczenia zmian w OUN (np. chemioterapii dokanałowej). Dlatego możliwe jest rozpoczęcie leczenia produktem Blincyto po usunięciu komórek nowotworowych z płynu mózgowo-rdzeniowego.

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii produktem Blincyto wykonać badanie neurologiczne u pacjentów i monitorować ich w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych, w tym ICANS (np. wykonując próbę pisania, która może być częścią kompleksowej oceny neurologicznej). W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych, aby osiągnąć ich ustąpienie może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto i (lub) leczenia kortykosteroidami. W przypadku wystąpienia napadu drgawek zaleca się zastosowanie odpowiednich przeciwdrgawkowych produktów leczniczych (np. lewetyracetamu) w ramach profilaktyki wtórnej.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących blinatumomab obserwowano występowanie poważnych zakażeń, w tym: posocznicy, zapalenia płuc, bakteriemii, zakażeń oportunistycznych oraz zakażeń w miejscu wprowadzenia cewnika. Niektóre z tych zakażeń były groźne dla życia lub śmiertelne. U dorosłych pacjentów, u których stopień

sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił początkowo 2, poważne zakażenia występowały częściej niż u chorych, których wynik oceny sprawności wg ECOG wynosił < 2. Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Blincyto u pacjentów z czynnym, niekontrolowanym zakażeniem jest ograniczone.

Pacjentów otrzymujących produkt Blincyto należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, a w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku rozwoju zakażenia może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto.

Zespół uwalniania cytokin i reakcja na infuzję

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków zespołu uwalniania cytokin (stopień ≥ 4 .) u pacjentów otrzymujących Blincyto.

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą być przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zespołu uwalniania cytokin, zalicza się: gorączkę, osłabienie, ból głowy, niedociśnienie, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej oraz nudności; niezbyt często zdarzenia te powodowały konieczność definitywnej rezygnacji ze stosowania produktu Blincyto. Czas upływający do momentu wystąpienia zespołu uwalniania cytokin wynosił średnio 2 dni. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów tych zaburzeń.

Z zespołem uwalniania cytokin często wiązał się zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) i zespół prześlania włósniczek (ang. capillary leak syndrome, CLS) (np. niedociśnienie, hipalbuminemia, obrzęki i zagęszczenie krwi). U pacjentów z zespołem prześlania włósniczek należy niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Niezbyt często u osób z zespołem uwalniania cytokin zgłaszano histiocytozę hemofagocytarną/zespół aktywacji makrofagów (ang. macrophage activation syndrome, MAS).

Reakcje na infuzję mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów zespołu uwalniania cytokin. Reakcje na infuzję zwykle występowały szybko, w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu wlewu. Jednak niektórzy pacjenci zgłaszali opóźnienie wystąpienia reakcji na infuzję lub jej wystąpienie w późniejszych cyklach leczenia. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów reakcji na infuzję, zwłaszcza na początku pierwszego i drugiego cyklu leczenia, a w razie wystąpienia reakcji zastosować odpowiednie leczenie. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych (np. paracetamolu) pomocniczo w celu obniżenia gorączki w okresie pierwszych 48 godzin każdego cyklu leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu uwalniania cytokin ważne jest, aby rozpocząć leczenie produktem Blincyto (1. cykl, dni 1.-7.) dawką początkową.

W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto.

Zespół rozpadu guza

Istnieją doniesienia dotyczące występowania potencjalnie groźnych dla życia lub śmiertelnych przypadków (stopień ≥ 4 .) zespołu rozpadu guza u pacjentów otrzymujących Blincyto.

Aby uniknąć wystąpienia zespołu rozpadu guza podczas leczenia produktem Blincyto, należy zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze i lecznicze, w tym intensywne nawodnienie pacjenta i podanie leków przeciwdnawych (takich jak allopuryinol lub rasburykaza), zwłaszcza u pacjentów ze znaczną leukocytozą lub z rozległymi zmianami nowotworowymi. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zespołu rozpadu guza, kontrolując między innymi czynność nerek i równowagę płynów w okresie pierwszych 48 godzin po zakończeniu pierwszej infuzji. W badaniach klinicznych wykazano zwiększenie częstości występowania zespołu rozpadu guza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami lub prawidłową czynnością nerek. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto.

Neutropenia i gorączka neutropeniczna

U pacjentów otrzymujących Blincyto obserwowano występowanie neutropenii i gorączki neutropenicznej, w tym także przypadków zagrażających życiu. Podczas podawania produktu Blincyto w infuzji, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 9 dni pierwszego cyklu, należy stale kontrolować parametry laboratoryjne (w tym m. in. liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych), a w przypadku nieprawidłowości zmian zastosować odpowiednie leczenie.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Leczenie produktem Blincyto wiązało się z przemijającym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych. Większość zdarzeń tego rodzaju odnotowano w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu stosowania i nie było konieczności przerwania ani zaprzestania leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania produktu Blincyto należy kontrolować aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia bilirubiny całkowitej, szczególnie w ciągu pierwszych 48 godzin w pierwszych 2 cyklach leczenia. W przypadku wystąpienia tego rodzaju zdarzeń może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto.

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki, zagrażające życiu lub zakończone zgonem, było zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt Blincyto w badaniach klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Leczenie wysokimi dawkami steroidów może przyczynić się, w niektórych przypadkach, do wystąpienia zapalenia trzustki.

Pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów zapalenia trzustki. Do oceny stanu pacjenta można zastosować badanie fizykalne, laboratoryjną ocenę aktywności amylazy i lipazy w surowicy, obrazowanie jamy brzusznej, np. badanie USG, oraz inne odpowiednie metody diagnostyczne. W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki może być konieczne tymczasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem Blincyto.

Leukoencefalopatia, w tym postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów otrzymujących produkt Blincyto, a zwłaszcza u osób, u których wcześniej stosowano napromienianie czaszki i chemioterapię przeciwbiałaczkową (w tym ogólnoustrojowo metotreksat w wysokich dawkach lub cytarabinę dokanałowo), w badaniach obrazowych czaszki metodą rezonansu magnetycznego obserwowano zmiany wskazujące na leukoencefalopatię. Znaczenie kliniczne tych zmian w badaniach obrazowych jest nieznane.

Ze względu na możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) należy monitorować pacjentów w celu wykrycia jej objawów podmiotowych i przedmiotowych. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zdarzeń należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Nawrót bez ekspresji antygenu CD19

U pacjentów z nawrotem otrzymujących produkt Blincyto zgłaszano ALL z komórek prekursorowych linii B bez ekspresji antygenu CD19. Należy zwrócić szczególną uwagę na ocenę ekspresji antygenu CD19 podczas badania szpiku kostnego.

Konwersja ALL w ostrą białaczkę szpikową (AML)

Konwersja ALL w AML była rzadko zgłaszana w przypadku pacjentów z nawrotem otrzymujących produkt Blincyto, włączając tych bez nieprawidłowości immunofenotypowych i/lub cytogenetycznych stwierdzonych przy wstępnej diagnozie. Wszystkich pacjentów z nawrotem należy monitorować pod kątem wystąpienia AML.

Szczepienia ochronne

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa szczepień ochronnych szczepionkami zawierającymi żywe wirusy w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Blincyto. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe wirusy co najmniej przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Blincyto, w czasie leczenia i do czasu powrotu liczby limfocytów B do wartości prawidłowych po ostatnim cyklu leczenia produktem Blincyto.

Ze względu na możliwość zmniejszenia liczby komórek B u noworodków po ekspozycji na blinatumomab podczas życia płodowego, należy monitorować noworodki w tym zakresie i szczepienia ochronne szczepionkami zawierającymi żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba komórek B we krwi powróci do stanu prawidłowego.

Zapobieganie ciąży

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia produktem Blincyto i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu.

Błędne podanie leku

Podczas leczenia produktem Blincyto zdarzały się przypadki błędnego podania leku. Aby zminimalizować ryzyko błędnego podania leku (w tym przedawkowania i podania za małej dawki), należy ściśle przestrzegać instrukcji przygotowywania (w tym rekonstytucji i rozcieńczania) oraz podawania leku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w czasie 24-godzinnej infuzji, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji. Wyniki badań in vitro na ludzkich hepatocytach wskazują na to, że blinatumomab nie wpływa na aktywność enzymów układu CYP450.

W ciągu pierwszych dni po rozpoczęciu leczenia produktem Blincyto obserwuje się krótkotrwałe uwalnianie cytokin, które mogą hamować aktywność enzymów układu CYP450. U pacjentów otrzymujących produkty lecznicze będące substratami CYP450 i nośnika o wąskim indeksie terapeutycznym należy w tym czasie monitorować występowanie objawów niepożądanych (np. po podaniu warfaryny) albo stężenie leku (np. cyklosporyny). W razie potrzeby należy dostosować dawkę przyjmowanego jednocześnie produktu leczniczego.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia blinatumomabem i co najmniej przez 48 godzin po jego zakończeniu.

Ciaża

Nie przeprowadzono badań nad toksycznym wpływem blinatumomabu na rozrodczość. W badaniu nad toksycznym wpływem na zarodek i płód, przeprowadzonym u myszy wykazano, że zastosowany w badaniu mysi substytut cząsteczki przenikał przez łożysko i nie wywierał działania embriotoksycznego ani teratogennego. U ciężarnych myszy obserwowano oczekiwane zmniejszenie liczby komórek B i T, jednakże nie badano u płodów skutków hematologicznych.

Nie ma danych dotyczących stosowania blinatumomabu u kobiet w ciąży.

Blinatumomab nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

W przypadku ekspozycji w okresie ciąży, można oczekiwać, że u niemowląt dojdzie do niedoboru limfocytów B spowodowanego farmakologicznymi właściwościami produktu. W konsekwencji należy skontrolować u noworodków liczbę limfocytów B, a podanie szczepionek zawierających żywe wirusy należy odroczyć do czasu, gdy liczba limfocytów B powróci do wartości prawidłowych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy blinatumomab lub jego metabolity wydzielane są do mleka kobiecego. Biorąc pod uwagę właściwości farmakologiczne produktu, nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. W konsekwencji, zapobiegawczo, karmienie piersią jest przeciwwskazane w czasie leczenia blinatumomabem i co najmniej 48 godzin po jego zakończeniu.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących oceny wpływu stosowania blinatumomabu na płodność. W trwających 13 tygodni badaniach toksyczności u myszy prowadzonych z zastosowaniem mysiego substytutu cząsteczki nie wykazano niekorzystnego wpływu na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze u zwierząt.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Blinatumomab wywiera poważny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą wystąpić: splątanie i dezorientacja, zaburzenia równowagi i koordynacji, ryzyko napadów drgawkowych oraz zaburzenia świadomości. Ze względu na możliwość występowania zaburzeń neurologicznych pacjenci otrzymujący blinatumomab powinni w czasie podawania leku powstrzymać się od wykonywania niebezpiecznych prac i czynności, takich jak prowadzenie pojazdów albo obsługa ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn. Pacjentów należy bezwzględnie poinformować o możliwości wystąpienia zaburzeń neurologicznych.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas cytrynowy jednowodny (E330), trehaloza dwuwodna, lizyny chlorowodorek, polisorbát 80 (E433), sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH), woda do wstrzykiwań.

Przedawkowanie

Odnotowano przypadki przedawkowania produktu Blincyto, w tym u jednego pacjenta, który w krótkim czasie otrzymał lek w dawce przekraczającej 133-krotnie zalecaną dawkę terapeutyczną. Po przedawkowaniu występowały działania niepożądane odpowiadające objawom obserwowanym u osób przyjmujących produkt w zalecanej dawce terapeutycznej, takie jak gorączka, drżenie i ból głowy. W razie przedawkowania należy wstrzymać podawanie leku w infuzji i monitorować stan pacjenta. Należy rozważyć wznowienie leczenia produktem Blincyto we właściwej dawce terapeutycznej po ustąpieniu wszystkich objawów toksyczności, ale nie wcześniej niż 12 godzin po przerwaniu podawania infuzji dożylniej.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane w tym punkcie działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (n = 1 045).

Do najpoważniejszych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia blinatumomabem, zalicza się: zakażenia (22,6%), zaburzenia neurologiczne (12,2%), neutropenię/gorączkę neutropeniczną (9,1%), zespół uwalniania cytokin (2,7%) i zespół rozpadu guza (0,8%).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: gorączka (70,8%), zakażenia - drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone (41,4%), reakcje związane z infuzją (33,4%), ból głowy (32,7%), nudności (23,9%), niedokrwistość (23,3%), małopłytkowość (21,6%), obrzęk (21,4%), neutropenia (20,8%), gorączka neutropeniczna (20,4%), biegunka (19,7%), wymioty (19,0%), wysypka (18,0%), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (17,2%), kaszel (15,0%), zakażenia bakteryjne (14,1%), drżenie (14,1%), zespół uwalniania cytokin (13,8%), leukopenia (13,8%), zaparcia (13,5%), obniżenie poziomu immunoglobulin (13,4%), zakażenia wirusowe (13,3%), niedociśnienie (13,0%), ból pleców (12,5%), dreszcze (11,7%), ból brzucha (10,6%), tachykardia (10,6%), bezsenność (10,4%), bóle kończyn (10,1%) i zakażenia grzybicze (9,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Klasy częstości występowania określono na podstawie przybliżonej wartości wskaźnika zachorowalności podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w badaniach klinicznych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (n = 1 045). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Opis wybranych działań niepożądanych szczegółowo przedstawiono w ChPL Blincyto.

Tabela 28. Działania niepożądane zidentyfikowane w przypadku produktu leczniczego Blincyto [ChPL Blincyto]

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne ^{a, b}	Posocznica	-
	Zakażenia wirusowe ^{a, b}	Zapalenie płuc	
	Zakażenia ^b - drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone ^{a, b}	Zakażenia grzybicze ^{a, b}	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna	Leukocytoza ⁵	Limfadenopatia
	Niedokrwistość ¹	Limfopenia ⁶	Histiocytoza hemofagocytarna
	Neutropenia ²	-	-
	Małopłytkowość ³		
	Leukopenia ⁴		
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin ^a	Nadwrażliwość	Kaskada cytokinowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Zespół rozpadu guza	-
Zaburzenia psychiczne^a	Bezsenna ¹⁸	Stan splątania ¹⁸	-
	-	Dezorientacja ¹⁸	

Zaburzenia układu nerwowego^a	Ból głowy ¹⁸	Encefalopatia ¹⁸	Zaburzenia mowy ¹⁸
	Drżenie ¹⁸	Afazja ¹⁸	-
	-	Parestezje ¹⁸	
		Drgawki ¹⁸	
		Zaburzenia poznawcze ¹⁸	
		Oslabienie pamieci	
		Zawroty glowy ¹⁸	
		Senność ¹⁸	
		Niedoczulica ¹⁸	
		Uszkodzenie nerwu czaszkowego ^b	
		Ataksja ¹⁸	
		Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)	
Zaburzenia serca	Tachykardia ⁷	-	-
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ⁸	Zaczerwienienie twarzy	Zespół przesiąkania włósniczek
	Nadciśnienie ⁹	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność	Duszność wysiłkowa
	-	Kaszel produktywny	Ostra niewydolność oddechowa
		Niewydolność oddechowa	-
		Świszczący oddech	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	-	Zapalenie trzustki ^a
	Biegunka		-
	Wymioty		
	Zaparcie		
	Ból brzucha		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Hiperbilirubinemia ^{a, 10}	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ¹¹	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Ból kości	-
	Ból kończyny	-	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ¹²	Ból w klatce piersiowej ¹⁴	-
	Dreszcze	Ból	
	Obrzęk ¹³	-	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^{a, 15}	Zwiększenie masy ciała	-
	Obniżenie poziomu immunoglobulin ¹⁶	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją ¹⁷	-	-

a) Dodatkowe informacje podano w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”

b) Określenia w słowniku MedDRA (słownik MedDRA wersja 23.0).

Terminy odnoszące się do tego samego pojęcia medycznego lub stanu chorobowego zgrupowano razem i odnotowano w powyższej tabeli jako jedną reakcję niepożądaną. Terminy odpowiadające danej reakcji niepożądanej podano poniżej:

- 1) Niedokrwistość odnosi się do niedokrwistości i zmniejszonego stężenia hemoglobiny we krwi.
- 2) Neutropenia odnosi się do neutropenii i zmniejszonej liczby neutrofilii.
- 3) Trombocytopenia odnosi się do zmniejszonej liczby płytek i trombocytopenii.
- 4) Leukopenia odnosi się do leukopenii i zmniejszonej liczby białych krwinek.
- 5) Leukocytoza odnosi się do leukocytozy i zwiększonej liczby białych krwinek.
- 6) Limfopenia odnosi się do zmniejszonej liczby limfocytów i limfopenii.
- 7) Tachykardia odnosi się do tachykardii zatokowej, tachykardii nadkomorowej, tachykardii, tachykardii przedsionkowej i tachykardii komorowej.
- 8) Niedociśnienie odnosi się do obniżonego ciśnienia krwi i niedociśnienia.
- 9) Nadciśnienie odnosi się do podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia.
- 10) Hiperbilirubinemia odnosi się do zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi i hiperbilirubinemii.
- 11) Wysypka odnosi się do rumienia, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamistej, wysypki plamisto-grudkowej, wysypki świądowej, wysypki w miejscu założenia cewnika, wysypki krostkowej, wysypki narządów płciowych, wysypki grudkowej i wysypki pęcherzykowej.
- 12) Gorączka odnosi się do podwyższonej temperatury ciała i gorączki.
- 13) Obrzęk odnosi się do obrzęku kostnego, obrzęku szpiku kostnego, obrzęku okołoczołowego, obrzęku powiek, obrzęku oczu, obrzęku ust, obrzęku twarzy, obrzęku miejscowego, obrzęku uogólnionego, obrzęku, obrzęku obwodowego, obrzęku w miejscu infuzji, obrzęku nerek, obrzęku moszny, obrzęku narządów płciowych, obrzęku płuc, obrzęku krtani, obrzęku naczynioruchowego, obrzęku wokół ust i obrzęku limfatycznego.

14) Ból w klatce piersiowej odnosi się do dyskomfortu w klatce piersiowej, bólu w klatce piersiowej, mięśniowo-szkieletowego bólu w klatce piersiowej i niekardiologicznego bólu w klatce piersiowej.

15) Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych odnosi się do zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenia aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenia aktywności enzymu wątrobowego, poprawa wyników testów czynnościowych wątroby oraz zwiększenia aktywności aminotransferaz.

16) Obniżenie poziomu immunoglobulin odnosi się do obniżenia poziomu immunoglobulin G we krwi, obniżenia poziomu immunoglobulin A we krwi, obniżenia poziomu immunoglobulin M we krwi, obniżenia poziomu globulin, hipogammaglobulinemii, hipoglobulinemii oraz obniżonego poziomu immunoglobulin.

17) Reakcje związane z infuzją to termin złożony, który odnosi się do reakcji związanej z infuzją oraz następujących zdarzeń, które występują w okresie pierwszych 48 godzin po infuzji oraz zdarzeń o czasie trwania ≤ 2 dni: gorączka, zespół uwalniania cytokin, niedociśnienie, ból mięśni, ostra niewydolność nerek, nadciśnienie, wysypka, przyspieszony oddech, opuchlizna twarzy, obrzęk twarzy i wysypka rumieniowa.

18) Działania niepożądane mogą reprezentować ICANS.

Inne szczególne grupy pacjentów

Doświadczenia związane ze stosowaniem produktu Blincyto u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. Ogólnie bezpieczeństwo było zbliżone u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i u osób w wieku poniżej 65 lat leczonych produktem Blincyto. Jednak pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na występowanie ciężkich zaburzeń neurologicznych, takich jak zaburzenia poznawcze, encefalopatia i splątanie.

U leczonych produktem Blincyto pacjentów w wieku podeszłym z minimalną chorobą resztkową w ostrej białaczce limfoblastycznej może występować większe ryzyko wystąpienia hipogammaglobulinemii w porównaniu z pacjentami młodszymi. U pacjentów w wieku podeszłym w trakcie leczenia produktem Blincyto zaleca się monitorowanie poziomu immunoglobulin.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Blincyto u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Blincyto przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na archiwalnej stronie URPL odnaleziono komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktu Blincyto na temat ryzyka zapalenia trzustki z 31.10.2016 r.²¹ W komunikacie wskazano, że u pacjentów, u których stosowano produkt leczniczy Blincyto w trakcie badań klinicznych oraz podczas leczenia po dopuszczeniu leku do obrotu, wystąpiły przypadki zapalenia trzustki z zagrożeniem życia lub zakończone zgonem.

W obowiązującym planie zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) umieszczonym na stronie EMA odnaleziono wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. W powyższym dokumencie zidentyfikowano istotne zagrożenia związane ze stosowaniem blinatumomabu jako zdarzenia neurologiczne, w tym zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), zakażenia oportunistyczne oraz zespół uwalniania cytokin. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się toksyczność związaną z przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego u dzieci. Ponadto w dokumencie wskazano także na brakujące informacje dotyczące stosowania blinatumomabu u pacjentów po niedawnym HSCT; niedawne lub równoczesne leczenie innymi terapiami przeciwnowotworowymi (w tym radioterapią); niedawne lub równoczesne leczenie inną immunoterapią; długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność; zaburzenia rozwoju u dzieci, w tym neurologiczne, endokrynologiczne i układu odpornościowego; następny nawrót białaczki u dzieci, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym; długoterminowa toksyczność u dzieci oraz wtórne powstawanie nowotworów złośliwych u dzieci.²²

Na stronie FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab).

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase²³, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych,

²¹<https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-produktu-blinicyto-dotycz%C4%85cy-tyzka> [dostęp: 27.06.2025 r.]

²²https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/blinicyto-epar-risk-management-plan_en.pdf [dostęp: 27.06.2025 r.]

²³<http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 27.06.2025 r.]

co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Blincyto od czasu wprowadzenia leku na rynek to 8 699.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym gorączka – 978, zgon – 409, nieskuteczność leku – 214); zaburzenia układu nerwowego (w tym neurotoksyczność – 489, ból głowy – 296, napad/drgawki – 273); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (w tym stosowanie niezgodne z przeznaczeniem – 444, błąd przechowywania produktu – 200, przypadkowe narażenie na działanie produktu – 188).

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących blinatumomab odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 29. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia układu nerwowego	1 396
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 309
Zaburzenia układu immunologicznego	1 069
Badania diagnostyczne	758
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	757
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	608
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	539
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	407
Zaburzenia psychiczne	306
Zaburzenia żołądka i jelit	251
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	204
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	192
Zaburzenia naczyniowe	190
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	176
Zaburzenia serca	148
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	136
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	115
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	98
Zaburzenia w obrębie oka	64
Procedury medyczne i chirurgiczne	57
Kwestie związane z produktem	53
Zaburzenia ucha i błędnika	22
Uwarunkowania społeczne	9
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	9
Zaburzenia endokrynologiczne	7
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1

Z danych na dzień 01.07.2025²⁴ r. wśród chorych stosujących blinatumomab (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami układu nerwowego – 1 396; zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 1 309; zaburzeniami układu immunologicznego – 1 069 oraz badaniami diagnostycznymi – 758.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek

²⁴ Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for BLINCYTO (up to 29/06/2025) <https://www.adrreports.eu/en/search.html#> [dostęp: 01.07.2025 r.]

prekursorowych linii B, w pierwszej całkowitej remisji, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 (Ph- CD19+ BCP ALL).

Analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT E1910 (Litzow 2024 - główna publikacja badania) – otwarte badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BLIN+CTH vs CTH u dorosłych pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z prekursorowymi komórkami B i ujemnym wynikiem BCR-ABL po chemioterapii indukcyjnej i intensyfikującej, wraz z uzupełnieniem o dane pochodzące z 4 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki do badania E1910: Litzow 2022, Litzow 2023, Luger 2023 i Podoltsev 2024. Uwzględniono również nieopublikowane dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny z dokumentu CSR 2023. Ponadto Wnioskodawca wskazał, iż do AKL nie włączono opracowań wtórnych z uwagi na niespełnienie kryteriów przeglądu systematycznego.

Skuteczność

Przeżycie całkowite (OS)

OS zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana okresu obserwacji w analizie wyniosła 4,5 roku dla obu grup leczenia. Odnaleziono także informacje na temat oceny OS w populacji chorych z MRD-, MRD+ oraz (w ramach analizy post-hoc) w populacji ogólnej badania E1910, czyli chorych MRD- i MRD+. Dla pierwszej z nich mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 roku dla grupy BLIN+CTH i 5,0 lat dla grupy samej chemioterapii, a dla drugiej 4,5 roku dla obu wyróżnionych w badaniu grup leczenia. Mediana OS nie została osiągnięta w analizowanych grupach chorych.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie OS między analizowanymi grupami [HR=0,47 (95% CI: 0,30; 0,74), dla populacji ogółem]; [HR=0,44 (95% CI: 0,25; 0,76), p=0,001, dla populacji MRD-]. Dla populacji MRD+ hazard względny dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,40 (95% CI: 0,14; 1,12).

Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach, populacja pacjentów MRD-

Wyniki przedstawione w wyodrębnionych podgrupach były spójne z wynikiem odnotowanego dla całej populacji chorych z MRD- [HR=0,41 (95% CI: 0,23; 0,73)]. Istotne statystycznie wyniki na korzyść terapii BLIN+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku < 55 lat [HR=0,16 (95% CI: 0,05; 0,47)], z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym [HR=0,39 (95% CI: 0,19; 0,78)], z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1 [HR=0,40 (95% CI: 0,22; 0,74)], jak i bez planowanego przeszczepienia allogenicznego [HR=0,37 (95% CI: 0,18; 0,75)].

Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS)

Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) zdefiniowano jako czas od włączenia pacjenta do trzeciego etapu badania (randomizacji) aż do momentu wystąpienia nawrotu choroby lub śmierci bez udokumentowanego nawrotu. Pacjenci bez takich zdarzeń w dniu analizy byli cenzorowani.

Ocenę wykonano zarówno w populacji ogólnej badania, czyli chorych MRD- i MRD+ (mediana okresu obserwacji wyniosła 4,5 roku w obu grupach leczenia), pacjentów MRD- (mediana okresu obserwacji wyniosła 4,5 roku zarówno dla BLIN+CTH, jak i CTH) oraz chorych MRD+ (mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 roku dla grupy BLIN+CTH i 5,0 lat dla grupy samej chemioterapii). Mediana RFS nie została osiągnięta w analizowanych grupach chorych.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie RFS między analizowanymi grupami [HR=0,53 (95% CI: 0,35; 0,81), p=0,003]; [HR=0,53 (95% CI: 0,32; 0,88), p=0,013, dla populacji MRD-]. Dla populacji MRD+ hazard względny dla RFS wyniósł 0,37 (95% CI: 0,13; 1,03), p=0,056.

Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) – analiza w podgrupach, populacja pacjentów MRD-

Wyniki przedstawione w wyodrębnionych podgrupach były zbliżone do rezultatu odnotowanego dla populacji ogólnej chorych z MRD- [HR=0,53 (95% CI: 0,32; 0,87)]. Istotne statystycznie wyniki na korzyść terapii BLIN+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku <55 lat [HR=0,31 (95% CI: 0,14; 0,69)], z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym [HR=0,46 (95% CI: 0,24; 0,88)], z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1 [HR=0,52 (95% CI: 0,30; 0,89)], jak i bez planowanego przeszczepienia [HR=0,47 (95% CI: 0,25; 0,87)].

Przeciwciała przeciwko BLIN

W analizie immunogenności blinatumomabu uwzględniono 147 pacjentów, spośród których 107 chorych miało wyniki w trakcie badania – wśród nich znaleźli się pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę blinatumomabu zgodnie z protokołem, z wyłączeniem tych, którzy otrzymali taką terapię poza protokołem.

U 101 z tych 107 chorych był dostępny co najmniej jeden wynik po rozpoczęciu badania. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wystąpienia przeciwciał przeciwko temu leкови [EPAR Blincyto 2025].

Przeszczepienie allogeniczne

Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji w populacji MRD-. Mediana czasu do przeszczepienia allogenicznego od momentu rozpoczęcia terapii konsolidacyjnej wyniosła 3,7 (zakres: 3-27) miesiąca w grupie BLIN+CTH i 2,3 (zakres: 1-65) miesiąca w grupie CTH.

Bezpieczeństwo

Poszczególne kategorie AEs

[Redacted content]

Poszczególne AEs

Do najczęstszych AEs 3-5 stopnia nasilenia, które stwierdzono u co najmniej 3% pacjentów MRD- w którejkolwiek z grup należały: anemia, leukopenia, neutropenia i trombocytopenia. Odnotowano, że podczas terapii BLIN+CTH ryzyko występowania anemii [RR=0,56 (95% CI: 0,36; 0,87), NNT=7 (4; 2), p=0,0097], leukopenii [RR=0,57 (95% CI: 0,41; 0,79), NNT=5 (3; 10), p=0,0007], neutropenii [RR=0,67 (95% CI: 0,56; 0,80), NNT=4 (3; 6), p<0,0001], limfopenii [RR=0,46 (95% CI: 0,25; 0,87), NNT=8 (5; 36), p=0,0165] i trombocytopenii [RR=0,71 (95% CI: 0,57; 0,90), NNT=6 (4; 15), p=0,0035] było istotnie mniejsze w porównaniu do leczenia samą chemioterapią. Jedno z wymienionych zdarzeń doprowadziło do zgonu pacjentów – było to po jednym przypadku posocznicy w obu grupach interwencji.

Poszczególne TEAEs

[Redacted content]

Poszczególne TEAEs w ≥ 3 . stopniu nasilenia

[Redacted content]

Zgony

W większości rozpatrywanych przypadków nie odnotowano istotnych różnic między BLIN+CTH, a grupą kontrolną. Jedynie w populacji ogólnej z MRD- oraz w podgrupie pacjentów starszych stwierdzono, że wśród wszystkich odnotowanych zgonów w grupie pacjentów otrzymujących BLIN w porównaniu do chorych otrzymujących wyłącznie CTH częstsze były zgony niezwiązane z nawrotem choroby, odpowiednio [RR=3,03 (95% CI: 1,35; 6,79), p=0,0073, NNH=3 (95% CI: 2; 12)] i [RR=5,12 (95% CI: 1,26; 20,83), p=0,0227, NNH=3 (95% CI: 2; 8)].

Ograniczenia

Zastosowany w badaniu E1910 schemat chemioterapii konsolidującej nie jest jednakowy ze stosowanym w Polsce schematem PALG-ALL7 (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”). Wnioskodawca nie podjął próby przedstawienia dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność stosowanego w Polsce schematu PALG-ALL7 i schematu chemioterapii konsolidującej

z badania E1910. Istnieją także różnice w ramach zastosowanej w badaniu E1910 terapii podtrzymującej, a schematem terapii podtrzymującej wg schematu PALG-ALL7.

Istnieje ryzyko błędu systematycznego ze względu na otwarty charakter badania E1910. Ponadto, do badania włączono pacjentów w wieku od 30 do 70 lat, co utrudnia wnioskowanie o skuteczności BLIN+CTH w populacji chorych w wieku 18-29 lat.

W badaniu E1910 nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych dot. jakości życia pacjentów, objawów choroby zgłaszanych przez pacjentów (tzw. PRO - Patient-Reported Outcomes) oraz wpływu ocenianej terapii na częstotliwość hospitalizacji pacjentów z omawianej populacji docelowej.

Uzgodniony program lekowy, jak i zapisy ChPL Blincyto, dopuszczają leczenie pacjentów z populacji docelowej bez względu na status MRD. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania E1910 było przeżycie całkowite w populacji MRD-. Natomiast hazard względny dla OS w populacji ogólnej badania pochodzi z analizy post-hoc. Dodatkowo w suplemencie do pracy Litzow 2024 podano, iż wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych (w tym hazard względny dla RFS w populacji MRD-) nie zostały skorygowane względem wielokrotnego testowania.

Kwestie związane z realizacją badania i przyspieszonym zatwierdzeniem blinatumomabu w leczeniu dzieci i dorosłych z ALL, którzy są w remisji, ale nadal MRD+, przedstawiono w rozdziale 4.1.4. „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” niniejszej AWA.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19.

Technika analityczna

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

W analizie porównano stosowanie leku Blincyto w połączeniu z chemioterapią konsolidującą wg schematu stosowanego w badaniu klinicznym E1910 (CTH) ze stosowaniem samej CTH.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Ze względu na zaniebdywalne koszty ponoszone przez pacjenta w stosunku do wydatków NFZ, uznano, że perspektywa NFZ jest równoważna perspektywie wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, określony jako 50 lat od rozpoczęcia leczenia.

Model

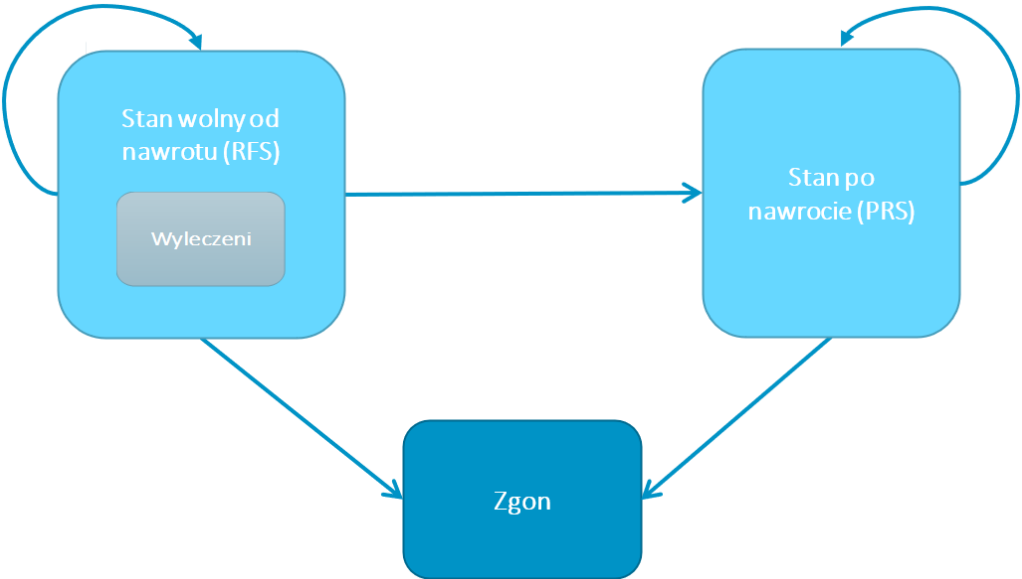
Analizę oparto na zaadaptowanym do warunków polskich globalnym modelu ekonomicznym Wnioskodawcy, wykonanym w programie Microsoft Excel. Jest to model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM), uwzględniający możliwość wyleczenia (model mieszany z możliwością wyleczenia, ang. *mixture cure model*, MCM).

W modelu uwzględniono następujące stany:

- „wolny od nawrotu” (ang. *relapse free survival*, RFS) – stan wyjściowy pacjenta w modelu,
 - „wyleczony” – podgrupa pacjentów z trwałą remisją, dla której przyjmowana jest umieralność jak w populacji ogólnej, zwiększona o standaryzowany wskaźnik umieralności (ang. *standardized mortality ratio*, SMR),
- „po nawrocie” (ang. *post relapse survival*, PRS) – zdefiniowanym jako ponowne pojawienie się lub utrzymywanie się blastów we krwi lub obecność >5% blastów, których nie można przypisać innej przyczynie,
- zgon – stan absorbujący.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień (7 dni). Zastosowano korektę połowy cyklu.

Strukturę modelu Wnioskodawcy przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 2. Struktura modelu ekonomicznego Wnioskodawcy (źródło: AE Wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji docelowej

Charakterystykę populacji docelowej przyjęto w analizie zgodnie z danymi dotyczącymi pacjentów z badania E1910 pochodzącymi z nieopublikowanego dokumentu CSR 2023. Do badania E1910 włączano pacjentów niezależnie od statusu choroby resztkowej (ang. *measurable residual disease*, MRD) – odsetek pacjentów z MRD+ w populacji będącej źródłem danych wynosił [redacted].

Przyjęte wartości parametrów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym [źródło: dane Wnioskodawcy]

Parametr	Wartość
Średni wiek	[redacted]
Odsetek mężczyzn	[redacted]
Średnia masa ciała	[redacted]
Średnia powierzchnia ciała	[redacted]

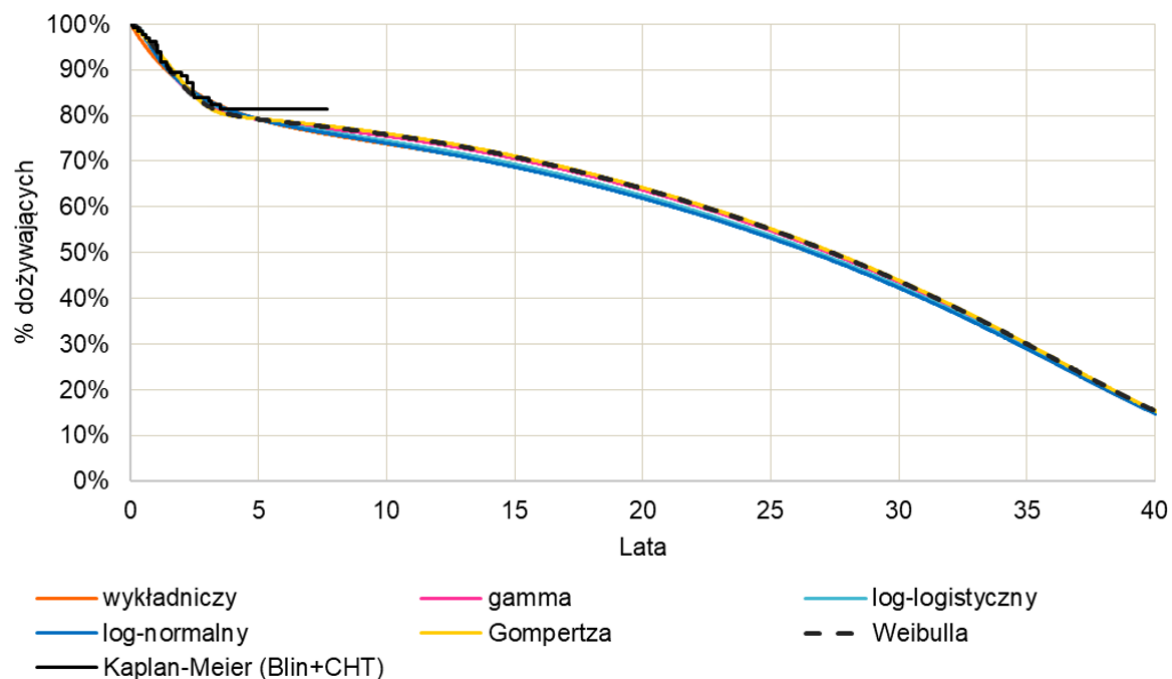
Średnią masę i powierzchnię ciała wykorzystano do obliczenia dawek stosowanych leków, zaś wiek i odsetek mężczyzn – do dopasowania śmiertelności w populacji ogólnej.

Wyniki zdrowotne

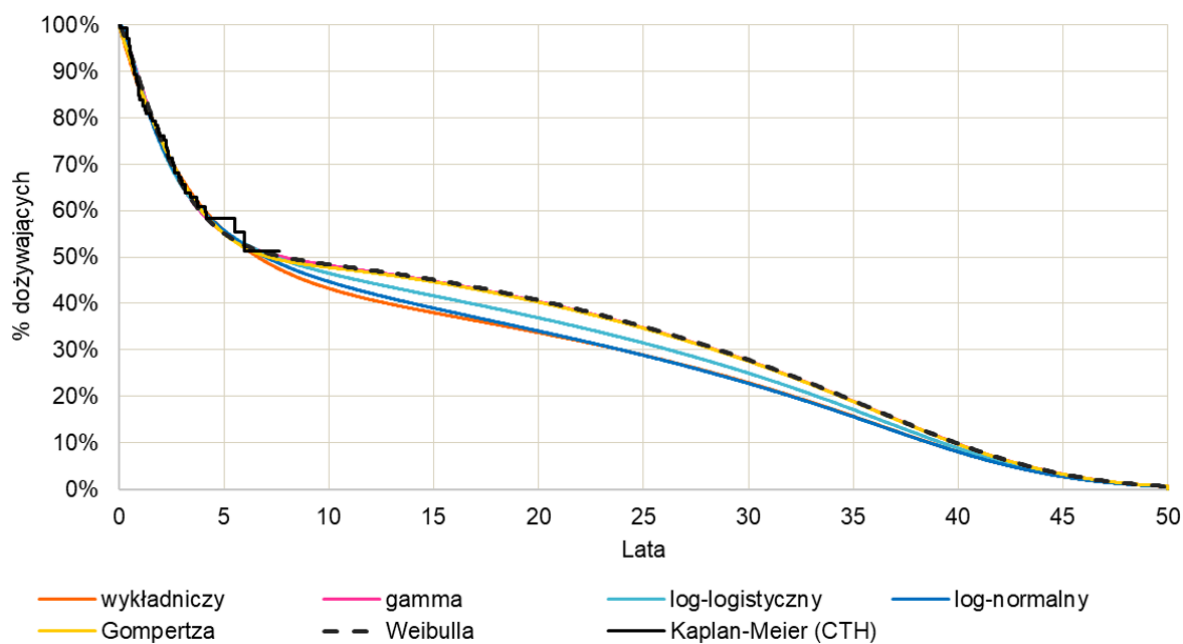
Wyniki zdrowotne, tj. przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) i przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *relapse-free survival*, RFS) przyjęto w analizie w oparciu o dane z badania E1910 i modelowano za pomocą mieszanego modelu wyleczenia (MCM).

Krzywe przeżycia OS i RFS dla poszczególnych ramion leczenia zostały dopasowane niezależnie ze względu na niespełnienie przyjętych założeń proporcjonalnych hazardów. W tekście analizy nie zaprezentowano modelu uogólnionego gamma, ponieważ zdaniem Wnioskodawcy uzyskiwana estymacja wykazywała nadmierne dopasowanie (*over-fitting*), projekcje OS były nierealistyczne, a odsetki wyleczeń zaniżone. Do modelowania OS dla pacjentów niewyleczonych wybrano model Weibulla; w analizie wrażliwości testowano modele gamma i log-logistyczny. Dla RFS przyjęto w analizie podstawowej model log-normalny. W analizie wrażliwości testowano modele wykładniczy i log-logistyczny.

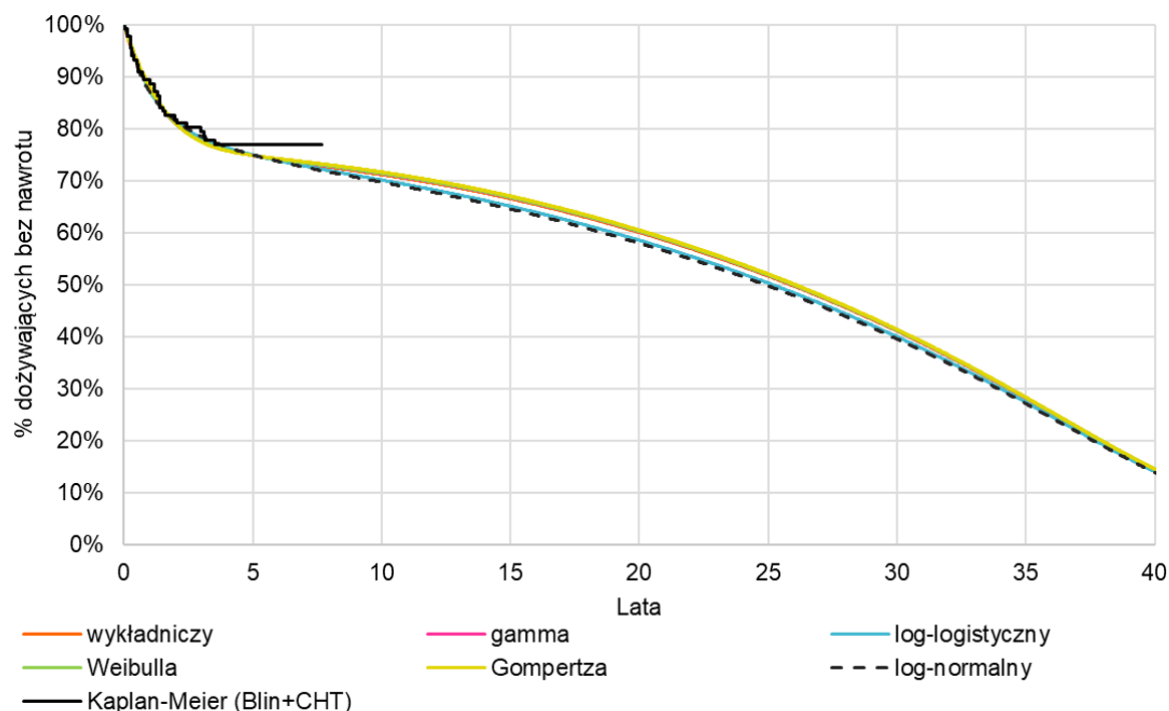
Na poniższych wykresach przedstawiono dopasowanie rozważanych modeli parametrycznych do danych OS i RFS z badania E1910 dla ramion BLIN+CTH oraz CTH.



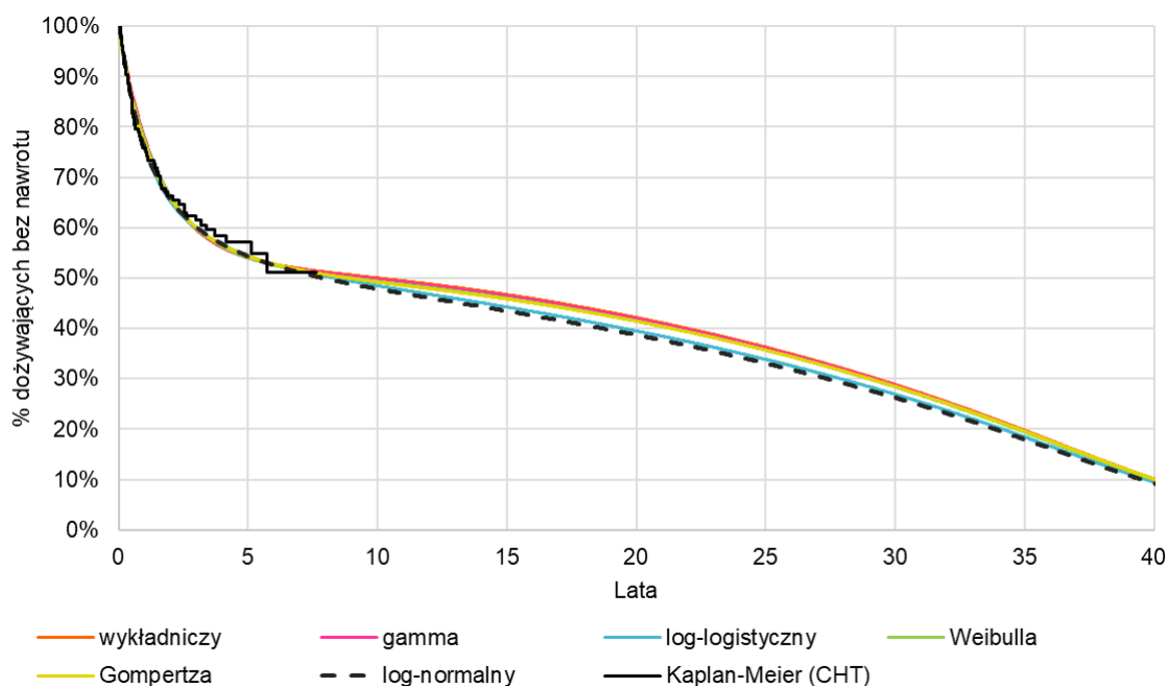
Rycina 3. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS z ramienia BLIN+CTH (źródło: AE Wnioskodawcy)



Rycina 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS z ramienia CTH (źródło: AE Wnioskodawcy)



Rycina 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych RFS z ramienia BLIN+CTH (źródło: AE Wnioskodawcy)



Rycina 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych RFS z ramienia CTH (źródło: AE Wnioskodawcy)

Estymowany odsetek pacjentów wyleczonych dla OS dla wybranego modelu parametrycznego wynosił 81,2% dla ramienia BLIN+CTH i 51,6% dla ramienia CTH. W przypadku RFS dla wybranego modelu parametrycznego estymowane odsetki pacjentów wyleczonych wynosiły odpowiednio 72,8% i 47,5%. Prawdopodobieństwa zgonu w polskiej populacji ogólnej przyjęto na podstawie danych GUS za 2022 r. Wartość SMR przyjęto w analizie podstawowej na podstawie badania Maurer 2014 oraz raportów NICE TA896 i TA567 na poziomie 1,09. W analizie wrażliwości testowano scenariusz z wartością SMR wynoszącą 1,78 (na podstawie publikacji Martin 2010).

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cells transplantation, HSCT*) w okresie bez nawrotu ALL

Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono HSCT w okresie bez nawrotu ALL, przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy z badania E1910, dotyczących populacji pacjentów niezależnie od statusu MRD. Wartości przyjęte dla poszczególnych ramion leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Odsetek pacjentów, u których wykonano HSCT w okresie bez nawrotu ALL [źródło: dane Wnioskodawcy]

Parametr	BLIN+CTH	CTH
Odsetek pacjentów z HSCT w okresie bez nawrotu ALL		

Leczenie nawrotu ALL

W analizie uwzględniono następujące terapie drugiej linii po nawrocie ALL:

- blinatumomab – 2 cykle leczenia,
- inotuzumab ozogamycyny – 3 cykle leczenia,
- chemioterapię ratunkową FLAG-IDA (fludarabina, cytarabina, idarubicyna, filgrastym),
- terapię komórkami CAR-T (breksukabtagen autoleucel).

Uwzględniono również możliwość wykonania u pacjenta HSCT po wystąpieniu nawrotu ALL. Odsetek takich przypadków przyjęto zgodnie z danymi z badania E1910: w ramieniu BLIN+CTH i w ramieniu CTH.

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events, AEs*)

W modelu uwzględniono AEs związane z leczeniem, w ≥ 3 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion leczenia w badaniu klinicznym E1910. Dodatkowo uwzględniono zespół uwalniania cytokin, jako specyficzny dla leku Blincyto i związany ze znacznymi kosztami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. AEs uwzględnione w modelu wraz z ich częstością występowania [źródło: dane Wnioskodawcy]

Zdarzenie niepożądane	BLIN+CTH	CTH
Afazja		
Biegunka		
Ból głowy		
Gorączka neutropeniczna		
Hiperglikemia		
Hipertriglicerydemia		
Hipotensja		
Nadciśnienie tętnicze		
Niedokrwistość		
Nudności		
Sepsa		
Zakażenie związane z portem naczyniowym		
Zespół uwalniania cytokin		
Zmęczenie		
Zmniejszenie liczby neutrofilii		
Zmniejszona liczba białych krwinek		
Zmniejszona liczba limfocytów		
Zmniejszona liczba płytek krwi		
Zwiększona aktywność ALT		
Zwiększona aktywność AST		

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawca nie odnalazł publikacji zawierających użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Wartości użyteczności w analizie przyjęto na podstawie wyników badania BLAST (w populacji chorych na ALL ze stwierdzoną MRD). Dla stanu po nawrocie ALL wartość użyteczności określono na podstawie wyników badania TOWER (w populacji chorych na oporną lub nawrotową ALL), zmapowanych z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 na EQ-5D zgodnie z publikacją Longworth 2014. W związku z uznaniem za wyleczonych, po 5 latach pacjentom w modelu przypisywane są wartości użyteczności z odpowiadającej populacji ogólnej. W modelu uwzględniono także spadek użyteczności związany z przeprowadzeniem HSCT. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Użyteczność w stanie wolnym od nawrotu choroby (bez uwzględnienia obniżenia użyteczności z powodu MRD)		Na podstawie wyników badania BLAST
Użyteczność w stanie wolnym od nawrotu choroby (po uwzględnieniu utraty użyteczności z powodu MRD)		
Utrata użyteczności związana z potwierdzeniem obecności MRD		
Utrata użyteczności związana z podaniem leku Blincyto		
Utrata użyteczności związana z HSCT		Sung 2003, NICE TA554, NICE TA893
Utrata użyteczności związana z opieką końca życia		Na podstawie wyników badania BLAST
Użyteczność w stanie po nawrocie ALL		Na podstawie wyników badania TOWER i BLAST

W modelu uwzględniono także obniżenie użyteczności związane z wiekiem zgodnie z publikacją Golicki 2021.

Na podstawie źródeł literaturowych przypisano także obniżenie użyteczności uwzględnionym w modelu AEs – szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Obniżenie użyteczności związane z uwzględnionymi AEs przyjęte w modelu Wnioskodawcy

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
Hipertriglicerydemia			założenie autorów modelu
Hipotensja			NICE TA783
Nadciśnienie tętnicze			obniżenie użyteczności: jak dla hipotensji; czas trwania zdarzenia: NICE TA893
Niedokrwistość			Swinburn 2010
Nudności			obniżenie użyteczności: jak dla biegunki
Sepsa			Tolley 2013
Zakażenie związane z portem naczyniowym			obniżenie użyteczności: jak dla sepsy
Zespół uwalniania cytokin			Howell 2022
Zmęczenie			obniżenie użyteczności: Lloyd 2006; czas trwania zdarzenia: NICE TA642
Zmniejszenie liczby neutrofili			NICE TA520
Zmniejszona liczba białych krwinek			NICE TA520

Zmniejszona liczba limfocytów			NICE TA783
Zmniejszona liczba płytek krwi			NICE TA653
Zwiększona aktywność ALT			NICE TA893
Zwiększona aktywność AST			obniżenie użyteczności: jak dla zwiększonej aktywności ALT; NICE TA893
Obniżenie użyteczności łącznie			średnia ważona z uwzględnieniem odsetka pacjentów, u których raportowano AEs, oraz czasu ich trwania

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty porównywanych interwencji,
- koszty podania leczenia konsolidującego,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia konsolidującego,
- koszty leczenia podtrzymującego,
- koszty HSCT,
- koszty leczenia AEs,
- koszty 2. linii leczenia po nawrocie ALL,
- koszty opieki końca życia.

W związku z przyjęciem w analizie, że pacjenci po 5 latach są klinicznie wyleczeni, po upływie tego czasu koszty związane z ALL (tj. koszty dalszego leczenia i opieki terminalnej) nie są już w modelu naliczane.

Genę punktu rozliczeniowego przyjęto w analizie zgodnie z raportem AOTMiT nr WT.543.5.2024.

Koszt technologii wnioskowanej przyjęto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym i zaproponowanym RSS.

Uwzględniono względną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI) dla technologii wnioskowanej na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę wraz z modelem, wynoszącą dla cyklu 1. terapii konsolidującej w ramieniu BLIN+CTH , dla cyklu 2. – , zaś dla cyklu 6. i 8. – .

Koszt leków stosowanych w ramach chemioterapii konsolidującej przyjęto na podstawie danych DGL za styczeń-listopad 2024 r., Obwieszczenia 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. (Obwieszczenie MZ) oraz danych przetargowych z portalu platformazakupowa.pl.

Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach przyjęto na podstawie niepublikowanych danych Wnioskodawcy z badania E1910 dostarczonych wraz z modelem – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Odsetki pacjentów w kolejnych cyklach leczenia [źródło: dane Wnioskodawcy]

Cykl terapii konsolidującej	BLIN+CTH		CTH	
	Liczba leczonych	Odsetek leczonych	Liczba leczonych	Odsetek leczonych
Cykl 1 – Blincyto				
Cykl 2 – Blincyto				
Cykl 3 – CTH				
Cykl 4 – CTH				
Cykl 5 – CTH				
Cykl 6 – Blincyto				
Cykl 7 – CTH				
Cykl 8 – Blincyto				

Wartość punktową wizyt związanych z podaniem leczenia konsolidującego przyjęto w analizie zgodnie z Zarządzeniami Prezesa NFZ nr 9/2025/DGL z dnia 30.01.2025 r. (NFZ 9/2025/DGL) oraz nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. (NFZ 10/2024/DGL). Liczbę dni hospitalizacji i liczbę wizyt ambulatoryjnych przypadających na cykl stosowania leku Blincyto przyjęto na podstawie informacji przekazanej przez Wnioskodawcę, zaś w analizie wrażliwości testowano przyjęcie schematu wizyt zgodnego z protokołem badania E1910. Schemat wizyt związanych z cyklem chemioterapii konsolidującej przyjęto w analizie dla obydwu ramion leczenia zgodnie z protokołem badania E1910.

Koszty diagnostyki i monitorowania pacjenta w programie lekowym przyjęto zgodnie z NFZ 9/2025/DGL, zaś dla ramienia CTH – zgodnie z NFZ 10/2024/DGL.

Schemat leczenia podtrzymującego po zakończeniu terapii konsolidującej dla obydwu ramion leczenia przyjęto zgodnie z badaniem E1910. Koszty terapii podtrzymującej przyjęto na podstawie danych DGL, danych przetargowych (platformazakupowa.pl) oraz Obwieszczenia MZ. Założono, że pacjenci będą przyjmowali leczenie podtrzymujące do momentu upływu 2,5 lat od rozpoczęcia terapii konsolidującej lub do nawrotu ALL.

Koszty związane z przeprowadzeniem u pacjenta HSCT w okresie bez nawrotu ALL przyjęto na podstawie:

- statystyk JGP za 2023 r. (statystyki.nfz.gov.pl) – koszt przeszczepienia,
- raportu AOTMiT nr WT.541.38.2016 oraz Biuletynu Informacyjnego Poltransplant nr 1 (33) 2024 – koszt badania zgodności tkankowej i poszukiwania dawcy niespokrewnionego,
- analizy ekonomicznej Iclusig 2015 – koszt monitorowania po HSCT.

Koszty leczenia AEs oszacowano na podstawie statystyk NFZ (statystyki.nfz.gov.pl), przy przyjęciu założenia, że wystąpienie każdego z uwzględnionych AEs wiąże się z hospitalizacją pacjenta – przypisano każdemu ze zdarzeń grupę JGP, w ramach której można rozliczyć hospitalizację z nim związaną.

W ramach leczenia po nawrocie ALL w modelu uwzględniono 2. linię leczenia systemowego oraz HSCT. Wnioskodawca przyjął odsetki poszczególnych terapii 2. linii zgodnie z opinią [redacted] – szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Odsetki chorych otrzymujących poszczególne terapie 2. linii [źródło: opinia [redacted] dla Wnioskodawcy]

Leczenie 2. linii	ramię BLIN+CTH	ramię CTH
Blincyto	[redacted]	[redacted]
inotuzumab ozogamycyny	[redacted]	[redacted]
CAR-T	[redacted]	[redacted]
FLAG-IDA	[redacted]	[redacted]
brak aktywnego leczenia	[redacted]	[redacted]

W obliczeniach uwzględniono koszty nabycia i podania leków 2. linii oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia (m.in. zgodnie z NFZ 10/2024/DGL), a w przypadku terapii CAR-T także koszt kwalifikacji do leczenia (zgodnie z NFZ 9/2025/DGL). Koszt leku Blincyto w 2. linii leczenia przyjęto zgodnie z danymi przetargowymi (platformazakupowa.pl) oraz informacjami od Wnioskodawcy. Koszt inotuzumabu ozogamycyny obliczono na podstawie NFZ 9/2025/DGL oraz Uchwały Rady NFZ nr 29/2024/IV z dnia 17.10.2024 r., zaś koszty terapii FLAG-IDA oszacowano w oparciu o dane z Obwieszczenia MZ, dane DGL, NFZ 10/2024/DGL oraz dane przetargowe (platformazakupowa.pl). Koszty związane z terapią CAR-T przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 107/2024/DSOZ z dnia 28.10.2024 r., raportu AOTMiT nr WT.541.38.2016, opracowania AOTMiT nr WT.541.12.2020, Obwieszczenia MZ, danych przetargowych (platformazakupowa.pl), NFZ 10/2024/DGL, NFZ 9/2025/DGL oraz Uchwały Rady NFZ nr 29/2024/IV z dnia 17.10.2024 r. Koszty HSCT po nawrocie ALL obliczono analogicznie do HSCT w okresie bez nawrotu ALL (powyżej).

Koszt opieki końca życia przyjęto na podstawie raportu AOTMiT nr WT.521.5.2022 oraz danych dotyczących żywienia pozajelitowego z publikacji Domagała 2019.

Dyskontowanie

Przyjęto dyskontowanie zgodnie z Wytocznymi AOTMiT (5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 37. Wyniki CUA Wnioskodawcy – analiza podstawowa z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS

Kategorie wyników	BLIN+CTH	CTH
Koszty [PLN] – z RSS (bez RSS)		
Koszty całkowite		682 052
– w tym: koszt leku Blincyto		-
Koszty inkrementalne		
Wyniki zdrowotne		
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	12,510	8,551
Inkrementalne QALY	3,959	
ICUR [PLN/QALY] – z RSS (bez RSS)		
ICUR [PLN/QALY]	 (110 984)	

Zgodnie z wynikami CUA Wnioskodawcy zastosowanie BLIN+CTH w porównaniu z samą CTH wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 3,959 QALY oraz [REDACTED] wynoszącym w wariancie z uwzględnieniem RSS [REDACTED] ([REDACTED] bez uwzględnienia RSS).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi z uwzględnieniem RSS [REDACTED], a bez uwzględnienia RSS 110 984 PLN/QALY i [REDACTED] znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Koszt leku Blincyto w horyzoncie czasowym analizy wynosi przy uwzględnieniu RSS [REDACTED], zaś w wariancie bez RSS – [REDACTED].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowej ceny zbytu netto (CZN) leku Blincyto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji²⁵. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS

Kategoria wyników	Z RSS	Bez RSS
Progowa CZN [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z obliczeniami Wnioskodawcy progowa CZN [REDACTED].

Wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla blinatumomabu w monoterapii w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną, jest chemioterapia standardowa stosowana w ramach leczenia konsolidującego, zaś badanie E1910 obejmuje bezpośrednie porównanie z właściwym komparatorem, tj. standardową chemioterapią konsolidującą, odpowiadającą polskiej praktyce klinicznej, i tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Należy jednak wskazać, iż w badaniu E1910 zastosowano schemat chemioterapii wg protokołu MRC UKALL XII/ECOG E2993, zbliżony, jednak nietożsamy ze stosowanym w Polsce schematem PALG-ALL7. W kontekście powyższego, w opinii analityków Agencji, formalnie należy uznać, iż **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Nie przedstawiono odpowiednich szacunków zgodnie z Rozporządzeniem ws. wym. min.

²⁵ 217 641 PLN/QALY

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem RSS. Dodatkowo zaprezentowano wariant analizy z uwzględnieniem rozliczania pełnych fiolek leku Blincyto (tj. z uwzględnieniem *wastage*).

Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA)

W ramach DSA Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową i scenariuszową analizę wrażliwości.

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawcy, największy wpływ na wynik analizy miał wiek początkowy pacjentów (testowane wartości: 40,5 lat i 59,8 lat) – zmiana ICUR wynosiła od [] dla wartości minimalnej parametru do [] dla wartości maksymalnej parametru. Pozostałymi parametrami o wpływie na ICUR przekraczającym [] były: odsetek pacjentów otrzymujących HSCT przed nawrotem ALL w ramieniu komparatora oraz w ramieniu interwencji.

W scenariuszowej analizie wrażliwości Wnioskodawcy []

Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA)

Wnioskodawca zaprezentował wyniki PSA dla 1 000 powtórzeń modelu. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 39. Wyniki PSA Wnioskodawcy (z uwzględnieniem RSS)

Kategoria wyników	Koszt inkrementalny [PLN]	Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
Wartość z analizy podstawowej	[]	3,959	[]
Średnia wartość z PSA (95% CI)	[]	3,87 (2,15 – 5,60)	[]

Rycina 7. Wyniki PSA Wnioskodawcy, wariant z uwzględnieniem RSS [źródło: AE Wnioskodawcy]

Zgodnie z wynikami PSA Wnioskodawcy, przy gotowości do zapłaty na poziomie aktualnego progu efektywności kosztowej (217 641 PLN/QALY), prawdopodobieństwo opłacalności terapii BLIN+CTH względem samego CTH wynosi [REDACTED].

Wariant analizy z uwzględnieniem rozliczania pełnych fiolek leku Blincyto (z uwzględnieniem *wastage*)

Wnioskodawca przedstawił także wariant analizy uwzględniający rozliczanie pełnych fiolek leku Blincyto. W tym wariancie zastosowanie BLIN+CTH w porównaniu z samą CTH wiąże się [REDACTED] wynoszącym z uwzględnieniem RSS [REDACTED], zaś ICUR wynosi z uwzględnieniem RSS [REDACTED] i znajduje się [REDACTED] przyjętego progu opłacalności.

Oszacowana przez Wnioskodawcę progowa CZN leku Blincyto dla wariantu analizy uwzględniającego rozliczanie pełnych fiolek leku wynosi z uwzględnieniem RSS [REDACTED] i jest o [REDACTED] od ceny wnioskowanej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Interwencję określono zgodnie z ChPL Blincyto i treścią uzgodnionego programu lekowego.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Przyjęta perspektywa została uznana za równoważną perspektywie wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

W ramach analizy Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia (rozdział 11. „Ograniczenia analizy”):

- Jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano standardową chemioterapię (CTH) konsolidującą. Leczenie to w kontekście polskich warunków obejmuje schematy chemioterapeutyczne uwzględnione w protokole PALG-ALL7 objęte finansowaniem: arabinozyd cytozyny, cytarabina, cyklofosfamid, deksametazon, etopozyd, metotreksat (it), rytuksymab, pegylowana asparaginaza (...).

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.

- 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+CTH lub CTH). 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.
- 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: Gökbüget 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.
- 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 (...), dostarczonym przez Podmiot Odpowiedzialny i nie jest dostępny powszechnie – część z nich została również powtórzona w ChPL BLINCYTO ze strony Komisji Europejskiej.



5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej 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])”. Podane wyniki dotyczą populacji MRD-. W ramach analizy należało uwzględnić wyniki dla populacji ogółem, tj. HR= 0,47 (0,30; 0,74). Należy zaznaczyć, że obydwa wyniki są do siebie zbliżone.

Komparator

- Jak wskazano w piśmie ws. wymagań minimalnych: „W ramach przedłożonych analiz HTA istnieje rozbieżność między zadeklarowanym w analizie problemu decyzyjnego (APD) komparatorem, a rzeczywistym, z którym porównano (...) koszty i efekty zdrowotne w analizie ekonomicznej (AE) (...). W APD Wnioskodawca wskazał jako komparator *leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu – w warunkach polskich odpowiada mu schemat PALG-ALL7*, natomiast w analizach HTA uwzględniono wyniki zdrowotne i koszty schematu chemioterapii konsolidującej z badania E1910. W opinii Agencji należy przedstawić dowody wskazujące na równorzędność kliniczną schematu chemioterapii konsolidującej z badania E1910 ze schematem PALG-ALL7, zaś w AE i BIA uwzględnić koszty stosowanego w Polsce schematu PALG-ALL7”. Wnioskodawca nie przedstawił uzupełnionych analiz. Szczegółowy komentarz Agencji dotyczący doboru komparatora zamieszczono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” niniejszej AWA.

Inne

- W związku z oparciem analizy na wynikach badania klinicznego E1910, zastosowanie mają ograniczenia dotyczące tego badania opisane w rozdziale 4.1.4.1. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” niniejszej AWA.
- W analizie nie została zawarta perspektywa umożliwiająca uwzględnienie [REDACTED].

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych ani w obliczeniach Wnioskodawcy. Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Zaprezentowano także wariant analizy z uwzględnieniem *wastage*, w którym nie następuje zmiana wnioskowania z analizy.

- Odsetki chorych otrzymujących poszczególne terapie 2. linii po nawrocie ALL przyjęto w analizie na podstawie opinii [REDACTED] dostarczonej przez Wnioskodawcę. Przedmiotowa opinia nie została przedłożona Agencji celem weryfikacji.
- Prawdopodobieństwa zgonu w polskiej populacji ogólnej przyjęto w analizie na podstawie danych GUS za 2022 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępne były dane GUS za 2023 r.²⁶
- Uwzględnione dane dot. jakości życia pochodzą z nieopublikowanych źródeł, których nie przedłożono Agencji celem weryfikacji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

W celu zapewnienia wiarygodności Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i walidację zewnętrzną oraz podjął próbę przeprowadzenia walidacji konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz ze strukturą modelu. Testowano wyniki przy użyciu wartości zerowych i skrajnych, sprawdzano powtarzalność wyników przy zastosowaniu identycznych wartości wejściowych oraz zweryfikowano poprawność formuł obliczeniowych w modelu. Testy opisane w załączniku do analizy zakończyły się uzyskaniem wyniku pozytywnego. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej było przeprowadzenie jednokierunkowej analizy wrażliwości.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań farmakoekonomicznych dotyczących leku Blincyto we wnioskowanym wskazaniu. Nie odnaleziono analiz spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

²⁶ <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html> [dostęp: 11.07.2025 r.]

W związku z nieodnalezieniem przez Wnioskodawcę w ramach przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania (za pomocą wyszukiwarki Google) danych długookresowych OS i RFS dotyczących leku Blincyto we wnioskowanym wskazaniu, w ramach walidacji zewnętrznej porównano uzyskane w modelu projekcje OS i RFS dla ramienia komparatora (CTH) z wynikami pochodzącymi odpowiednio z publikacji Kumar 2016 i Ganzel 2020. Dla OS stwierdzone różnice w przypadku wyników 5- i 10-letnich nie przekraczały 5 punktów procentowych (p.p.), zaś dla RFS stwierdzone różnice w przypadku wyników 5- i 10-letnich nie przekraczały 10 p.p., a w przypadku wyników 15-letnich nie przekraczały 5 p.p. Wynik walidacji zewnętrznej został przez Wnioskodawcę uznany za pozytywny zarówno dla projekcji OS, jak i dla projekcji RFS.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem przedstawionej AE była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ALL z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19.

W ramach przeprowadzonej CUA porównano stosowanie leku Blincyto w połączeniu z chemioterapią konsolidującą wg schematu stosowanego w badaniu klinicznym E1910 (CTH) ze stosowaniem samej CTH. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, w dożywotnim (50 lat) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami CUA Wnioskodawcy zastosowanie BLIN+CTH w porównaniu z samą CTH wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 3,959 QALY oraz [redacted] wnoszącym w wariancie z uwzględnieniem RSS [redacted] ([redacted] bez uwzględnienia RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted], a bez uwzględnienia RSS 110 984 PLN/QALY i [redacted] znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY). Koszt leku Blincyto w horyzoncie czasowym analizy wynosi przy uwzględnieniu RSS [redacted], zaś w wariancie bez RSS – [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy progowa CZN [redacted]. Z uwagi na fakt, iż w badaniu E1910 zastosowano schemat chemioterapii wg protokołu MRC UKALL XII/ECOG E2993, zbliżony, jednak nie tożsamy ze stosowanym w Polsce schematem PALG-ALL7, w opinii analityków Agencji, formalnie należy uznać, iż **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Nie przedstawiono odpowiednich szacunków zgodnie z Rozporządzeniem.

Wnioskodawca przedstawił także wariant analizy z uwzględnieniem rozliczania pełnych fiolek leku Blincyto (z uwzględnieniem *wastage*). Koszty inkrementalne w tym wariancie wynoszą z uwzględnieniem RSS [redacted], zaś ICUR – [redacted] i znajduje się [redacted] przyjętego progu opłacalności. Oszacowana przez Wnioskodawcę progowa CZN leku Blincyto dla tego wariantu analizy wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted] i jest o [redacted] od ceny wnioskowanej.

Głównym ograniczeniem przedstawionej AE jest rozbieżność między komparatorem zadeklarowanym w APD (schemat PALG-ALL7), a rzeczywistym uwzględnionym w analizie (schemat chemioterapii konsolidującej z badania E1910).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) stosowanego w ramach 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].

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ).

Horyzont czasowy

Przyjęto 4-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2029 r.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej oraz proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 w ramach terapii konsolidującej, spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia blinatumomabem zgodnie z uzgodnionym programem lekowym.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący zakłada (zgodnie ze stanem aktualnym), że produkt leczniczy Blincyto nie będzie podlegać finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu tj. w ramach 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.

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że terapia produktem leczniczym Blincyto będzie finansowana ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny. W ramach walidacji modelu przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której zmieniano wartości istotnych parametrów modelu i generowano wyniki przy nowych ustawieniach.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 w ramach terapii konsolidującej, spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia blinatumomabem zgodnie z uzgodnionym programem lekowym.

W epidemiologicznym oszacowaniu liczebności chorych kwalifikujących się do zastosowania wnioskowanej technologii w pierwszej kolejności korzystano z danych odnoszących się do populacji polskiej, natomiast w przypadku ich braku lub danych niskiej jakości, korzystano ze źródeł zagranicznych.

Wnioskodawca określił, że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana wynosi 0 pacjentów. Wnioskodawca określił liczbę pacjentów leczonych w programie B.65. w pierwszym półroczu 2024 roku (z uwzględnieniem dotychczasowych zapisów programu) na 15 osób. Podkreślono brak możliwości uzyskania szczegółowych danych. Zapis ten dotyczy jednak populacji innej niż wnioskowana.

Liczebność populacji obejmującej wszystkich nowych dorosłych pacjentów, u których rozpoznaje się ALL określono na [REDAKTOWANO]. Przy założeniu uśrednionych odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria diagnostyczne, molekularne i kliniczne przewidziane dla wnioskowanej terapii, określono liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku (wariant podstawowy) na [REDAKTOWANO] pacjentów/rok.

W ramach analizy wpływu na budżet założono, iż wnioskowana technologia przejmie [REDAKTOWANO], [REDAKTOWANO], [REDAKTOWANO], [REDAKTOWANO] udziałów w rynku odpowiednio w pierwszych 4 latach obowiązywania refundacji (scenariusz nowy).

Koszty

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Założenia i dane wejściowe dla kosztów uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej opisane tamże, dotyczą również analizy wpływu na budżet.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych, związanych z leczeniem ostrej białaczki limfoblastycznej:

- koszty jednostkowe leków (leczenie konsolidujące),
- koszty podania leków (leczenie konsolidujące),
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia podtrzymującego,
- koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs),
- koszty nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej (2 linia leczenia oraz HSCT po nawrocie),
- koszty opieki końca życia.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	15*			
Pacjenci rozpoczynający leczenie wnioskowaną technologią w scenariuszu nowym (według przyjętych założeń)				

*W ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z uwzględnieniem RSS – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący [PLN]				
Wydatki Blincyto (w konsolidacji)				
Wydatki całkowite				
Scenariusz nowy [PLN]				
Wydatki Blincyto (w konsolidacji)				
Wydatki całkowite				
Wydatki inkrementalne [PLN]				
Wydatki Blincyto (w konsolidacji)				
Wydatki całkowite				

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia bez uwzględnienia RSS – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący [PLN]				
Wydatki Blincyto (w konsolidacji)				
Wydatki całkowite				
Scenariusz nowy [PLN]				
Wydatki Blincyto (w konsolidacji)				
Wydatki całkowite				
Wydatki inkrementalne [PLN]				
Wydatki Blincyto (w konsolidacji)				
Wydatki całkowite	6 950 694	11 205 952	13 117 619	13 698 105

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane z wydatków w wysokości obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariancie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 6,95 mln PLN w I roku, 11,21 mln PLN w II roku, 13,12 mln PLN w III roku oraz 13,70 mln PLN w IV roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Blincyto w omawianym wskazaniu (tylko koszt leku) w pierwszych latach refundacji wyniosą w I roku, w II roku, w III roku oraz w IV roku odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariancie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem zaproponowanego RSS.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ – wariant minimalny i maksymalny

Wariant	z RSS / bez RSS			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty całkowite inkrementalne [PLN]				
Prawdopodobny	6 950 694	11 205 952	13 117 619	13 698 105
Minimalny				
Maksymalny				
Koszty refundacji leku Blinicyto [PLN]				
Prawdopodobny				
Minimalny				
Maksymalny				

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie najbardziej prawdopodobnym. Objęcie refundacją produktu leczniczego Blinicyto w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS wiązało się .

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres czterech lat.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Ankietowani przez Agencję Ekspertów nie przestali odpowiadać, jednakże, biorąc pod uwagę udowodniony wpływ na przeżycie wnioskowanej terapii, istnieje niepewność, że będzie stosowana szerzej niż zakłada model. Wnioskodawca nie przedstawił danych umożliwiających uzasadnienie założenia przyjętych udziałów przejmowania rynku w poszczególnych latach. Wnioskodawca wskazuje, iż „ ”.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Obecnie w populacji wnioskowanej lek nie jest refundowany. Dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów z ALL B-komórkowej przystępująca do leczenia indukującego

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		przewidzianego dla pacjentów Ph(-) może być dwukrotnie wyższa niż zakładana w analizie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy. Ponadto w ramach AWB przeprowadzono dodatkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę (wybrane):

- „Populacja docelowa została oszacowana w oparciu o najbardziej wiarygodne z dostępnych danych epidemiologicznych, w szczególności dane z ogólnopolskiego rejestru zachorowań na ostre białaczki prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie (Seferyńska 2014). Ze względu na niepewność towarzyszącą oszacowaniu rocznej zachorowalności na ALL, analizę przeprowadzono w trzech wariantach – podstawowym, minimalnym i maksymalnych, w których przyjęto odpowiednio średnie, minimalne i maksymalne oszacowanie ww. parametru (...).”;
- „Z niepewnością związana jest również prognozowana struktura rynkowa w scenariuszu nowym. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie a priori (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo trudne ze względu na mnogość czynników, które mogą mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. Niewątpliwym ograniczeniem jest tu brak wiarygodnych danych dotyczących udziałów ocenianych terapii w populacji wnioskowanej, co może mieć wpływ na przeprowadzone oszacowanie”.

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet została oparta o przyjęte liczebności wynikające z uśrednionych częstości występowania poszczególnych cech diagnostycznych oraz trudną do precyzyjnego oszacowania populację ogólną. Oba te czynniki powodują, że oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone niepewnością. Ankietowani przez Agencję Ekspertów nie udzielili odpowiedzi, które pomogłyby ocenić liczebność populacji docelowej oraz dynamikę przejmowania rynku. Dane rzeczywiste NFZ wskazują, że liczba pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne w opisywanym rozpoznaniu a poddanych leczeniu indukującemu, może być nawet dwukrotnie wyższa niż wynikająca z modelu. Przyjęte w analizie wartości mogą być niedoszacowane.

Biorąc pod uwagę wykazany wpływ na przeżycie całkowite, a także zapisy aktualnych wytycznych międzynarodowych (NCCN), istnieje prawdopodobieństwo, że lek stanie się preferowaną opcją leczenia od początku obowiązywania decyzji refundacyjnej i będzie stosowany u większości pacjentów. Wpłynęłoby to w sposób istotny na wydatki inkrementalne.

Podsumowując, model AWB Wnioskodawcy nie przedstawia w pełni możliwych konsekwencji finansowych ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej stosowania blinatumomabu w omawianym wskazaniu.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadził analizę wrażliwości. Szczegółowe założenia testowanych wariantów przedstawiono w rozdziale 10.4. AWB Wnioskodawcy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla poszczególnych wariantów z uwzględnieniem RSS.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	I rok	II rok	III rok	IV rok
Wydatki inkrementalne [PLN]				
Podstawowy				
AW 1: Cena Blincyto +5%				
AW 2: Cena Blincyto -5%				
AW 3: Liczebność populacji docelowej - min				
AW 4: Liczebność populacji docelowej - max				
AW 5: Opcja rozliczenia Blincyto –				
AW 6: Rozkład 2 linii leczenia (R/R) zgodnie z modelem globalnym				
AW 7:				
AW 8: Hospitalizacje i wizyty związane z podaniem Blina wg protokołu badania E1910				
AW 9: Bez uwzględnienia kosztów po nawrocie choroby				
AW 10: Koszt alloHSCT - min (wycena grupy JGP S22)				
AW 11: Koszt alloHSCT - max (wycena grupy JGP S23)				
Wariant				
Wydatki inkrementalne na Blincyto w terapii konsolidującej [PLN]				
Podstawowy				
AW 1: Cena Blincyto +5%				
AW 2: Cena Blincyto -5%				
AW 3: Liczebność populacji docelowej - min				
AW 4: Liczebność populacji docelowej - max				
AW 5: Opcja rozliczenia Blincyto –				
AW 6: Rozkład 2 linii leczenia (R/R) zgodnie z modelem globalnym				
AW 7:				
AW 8: Hospitalizacje i wizyty związane z podaniem Blina wg protokołu badania E1910				
AW 9: Bez uwzględnienia kosztów po nawrocie choroby				
AW 10: Koszt alloHSCT - min (wycena grupy JGP S22)				
AW 11: Koszt alloHSCT - max (wycena grupy JGP S23)				
Wariant				

Wariantem powodującym największy wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego było

Wariantem powodującym największy spadek inkrementalnych wydatków płatnika publicznego było

Prognozowana roczna kwota refundacji produktu leczniczego Blincyto w analizowanych scenariuszach wynosiła (w wariantach z RSS) w poszczególnych latach obowiązywania decyzji refundacyjnej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) stosowanego w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL].

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ). Przyjęto 4-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2029 r. W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt leczniczy Blincyto będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL).

Liczebność populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy została określona na poziomie [] pacjentów rocznie. Zgodnie z oszacowaniami [] pacjentów w I roku, [] pacjentów w II roku, [] pacjentów w III roku, oraz [] pacjentów w IV roku będzie stosowało wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [] wydatków w wysokości [] obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 6,95 mln PLN w I roku, 11,21 mln PLN w II roku, 13,12 mln PLN w III roku oraz 13,70 mln PLN w IV roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Blincyto w omawianym wskazaniu (tylko koszt leku) w pierwszych latach refundacji wyniosą [] w I roku, [] w II roku, [] w III roku oraz [] w IV roku odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wariantem powodującym największy wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego było []. Wariantem powodującym największy spadek inkrementalnych wydatków płatnika publicznego było []. Prognozowana roczna kwota refundacji produktu leczniczego Blincyto w analizowanych scenariuszach wynosiła [] (w wariantcie z RSS) w poszczególnych latach obowiązywania decyzji refundacyjnej.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab) we wnioskowanym wskazaniu, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa – <https://www.eunethta.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 03.07.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Blinicyto, blinatumomab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu leczniczego Blinicyto we wnioskowanym wskazaniu w populacji pacjentów bez MRD (NICE 2025, PBAC 2024) oraz jedną rekomendację pozytywną warunkowo, dotyczącą populacji pacjentów niezależnie od występowania MRD (CADTH 2025). Głównymi argumentami odnalezionych rekomendacji były: wykazane w badaniu klinicznym wydłużenie życia i czasu do nawrotu choroby, istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej oraz akceptowalny koszt terapii. Warunkami pozytywnej rekomendacji CADTH 2025 były: przepisywanie leku Blinicyto przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu ALL w wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych oraz obniżenie kosztu leku.

Odnaleziono zostało także opracowanie IQWIG 2025, w którym ze względu na przyznany leкови Blinicyto status leku sierocego oszacowano tylko liczebność populacji docelowej i koszt dla płatnika publicznego. W obliczeniach uwzględniono jedynie pacjentów bez MRD. Znalezione zostały też dwie zgody na wczesny dostęp we wnioskowanym wskazaniu wydane przez francuski HAS (HAS 2024, HAS 2025), dotyczące pacjentów w wieku powyżej 30 lat bez MRD oraz pacjentów w wieku 18-30 lat bez MRD.

Odszukano również informację, iż lek Blinicyto we wnioskowanym lub zbliżonym wskazaniu podlega obecnie ocenie w Szkocji (nie podano daty zakończenia procesu oceny²⁷) oraz w Szwecji (nie podano daty zakończenia procesu oceny²⁸). Lek został wyłączony z oceny All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (Walia) ze względu na wydanie rekomendacji przez NICE.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Blinicyto we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2025	Blinatumomab z chemioterapią może być stosowany jako opcja w leczeniu CD19-dodatniej ALL Ph- u dorosłych pacjentów, jeśli: • u pacjentów nie występuje MRD, • lek jest stosowany na początku leczenia konsolidującego, • firma dostarczy lek zgodnie z umową handlową. Dowody z badań klinicznych wskazują, że blinatumomab w połączeniu z chemioterapią wydłuża życie pacjentów i wydłuża czas do nawrotu ALL w porównaniu z samą chemioterapią. Oszacowania efektywności kosztowej mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z powyższym blinatumomab w połączeniu z chemioterapią jest zalecany do rutynowego stosowania w ramach NHS.

²⁷ <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/blinatumomab-blinicyto-full-smc2808/> [dostęp: 14.07.2025 r.]

²⁸ <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel.html> [dostęp: 14.07.2025 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2025	Kanadyjska Agencja Leków (CDA-AMC) zaleca, aby Blincyto było refundowane przez publiczne plany leków w leczeniu pacjentów z CD19-dodatnią ALL z prekursorów komórek B, Ph-, w fazie konsolidacji wielofazowej chemioterapii, jeśli spełnione są określone warunki. Blincyto powinno być refundowane wyłącznie w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci, u których ALL jest w remisji, niezależnie od występowania MRD. Remisja obejmuje całkowitą remisję (CR) lub CR z niepełną regeneracją morfologii krwi obwodowej (CRi). Podawanie leku Blincyto należy rozpocząć w fazie konsolidacji pierwszej linii chemioterapii wielofazowej. Warunki refundacji: Blincyto powinno być refundowane tylko wtedy, gdy jest przepisywane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu ALL w wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych i jeśli koszt Blincyto zostanie obniżony. Uzasadnienie rekomendacji: - Dowody z badania klinicznego przeprowadzonego u dorosłych pacjentów wykazały, że pacjenci żyli dłużej i doświadczyli opóźnień w nawrocie choroby, gdy Blincyto zostało dodane do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią. Dowody z badania klinicznego przeprowadzonego wśród pacjentów pediatrycznych sugerują, że u pacjentów nastąpiło opóźnienie w nawrocie choroby, gdy Blincyto dodano do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią. - Blincyto odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów, opóźniając postęp choroby, oferując możliwy do kontrolowania profil toksyczności i zapewniając dodatkową opcję leczenia. Możliwość podawania Blincyto w domu ma potencjał poprawy jakości życia pacjentów i opiekunów. - Na podstawie przeprowadzonej przez CDA-AMC oceny dowodów ekonomicznych dotyczących zdrowia, Blincyto może nie przedstawiać dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej po cenie katalogowej, biorąc pod uwagę niepewność w analizach podgrup. Dlatego wymagana jest obniżka ceny.
PBAC 2024	PBAC zaleca refundację blinatumomabu w leczeniu pacjentów z ALL z prekursorów komórek B, bez minimalnej choroby resztkowej po chemioterapii indukcyjnej. PBAC odnotował, że blinatumomab plus standardowa chemioterapia konsolidacyjna zapewniły znaczną poprawę ogólnego przeżycia i przeżycia bez nawrotu w porównaniu ze standardową chemioterapią konsolidacyjną, ale ocenił, że skala korzyści w proponowanej populacji, która jest szersza niż w badaniu E1910, jest niepewna. Na podstawie zaktualizowanego wniosku opłacalność blinatumomabu uznano za akceptowalną. PBAC uznał, że porozumienie w sprawie podziału ryzyka byłoby odpowiednie, aby rozwiązać niepewność dotyczącą skali korzyści w proponowanej populacji. PBAC odnotował potrzebę opracowania nowej terapii pierwszego rzutu w leczeniu ALL z prekursorów komórek B. W ocenie PBAC, twierdzenie o wyższej skuteczności porównawczej zostało odpowiednio poparte przedstawionymi dowodami klinicznymi z badania E1910. Twierdzenie o niegorszym bezpieczeństwie porównawczym nie zostało uznane za odpowiednio poparte, natomiast profil zdarzeń niepożądanych z badania E1910 oceniono jako zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa blinatumomabu w innych wskazaniach. PBAC spodziewa się, że stosowanie blinatumomabu zapewni znaczną i klinicznie istotną poprawę skuteczności w porównaniu ze standardową opieką (na podstawie wyników badania E1910) oraz że będzie odpowiedzią na pilną i niezaspokojoną potrzebę kliniczną.
IQWiG 2025	W związku z przyznaniem lekowi Blincyto statusu leku sierocego, dla którego dodatkową korzyść medyczną uznaje się za wykazaną na mocy dopuszczenia leku do obrotu, w opracowaniu IQWiG oceniona została tylko liczebność populacji docelowej i koszt dla płatnika publicznego. W obliczeniach uwzględniono jedynie pacjentów bez MRD, uzasadniając to uwzględnieniem pacjentów z MRD w poprzedniej ocenie dotyczącej leku Blincyto, przeprowadzonej w 2019 r.
HAS 2024	Lek Blincyto otrzymał we wrześniu 2024 r. zgodę HAS na wczesny dostęp we wnioskowanym wskazaniu dla pacjentów w wieku powyżej 30 lat bez MRD. Decyzję uzasadniono wynikami badania E1910 dotyczącymi przeżycia całkowitego oraz istnieniem nie w pełni zaspokojonej potrzeby medycznej w zakresie leczenia poważnej, rzadkiej i wyniszczającej choroby, na które lek Blincyto potencjalnie stanowi odpowiedź.
HAS 2025	W czerwcu 2025 r. wydano zgodę na wczesny dostęp we wnioskowanym wskazaniu dla dorosłych pacjentów w wieku 18-30 lat bez MRD. Decyzję oparto na: - wynikach w zakresie przeżycia całkowitego z badania E1910, przeprowadzonego w populacji pacjentów w wieku powyżej 30 lat, - opinii eksperckiej stwierdzającej, że patofizjologia choroby jest porównywalna pomiędzy młodymi dorosłymi i dorosłymi w wieku powyżej 30 lat, - wynikach badania MT103-203 w populacji pacjentów w remisji ze stwierdzoną MRD, sugerujących podobną skuteczność u pacjentów w wieku 18-34 lat w porównaniu z innymi grupami wiekowymi.

Skróty: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia); CADTH – Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health; HAS – Haute Autorité de santé; MRD – mierzalna choroba resztkowa (ang. measurable residual disease); NHS – National Health Service; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni

W trakcie prac nad AWA nie otrzymano opinii od ankietowanych ekspertów klinicznych.

Uwagi analityków Agencji

Kryteria wyłączenia z programu

W ramach kryteriów wyłączenia z programu nie uwzględniono nawrotu choroby. W badaniu E1910 jednym z kryteriów przerwania leczenia było wystąpienie nawrotu choroby. Agencja sugeruje rozważenie dodania wystąpienia nawrotu choroby jako jednego z kryteriów wyłączenia z programu dla pacjentów stosujących blinatumomab w pierwszej całkowitej remisji w ramach terapii konsolidującej.

Jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania - w przypadku stosowania blinatumomabu u pacjenta w pierwszej całkowitej remisji albo w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 14 dni. W ChPL Blincyto podano, iż jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, należy definitywnie zakończyć podawanie produktu leczniczego Blincyto, chyba że w tabeli nr 5 ChPL podano inne zalecenia. Na podstawie powyższego sugeruje się uwzględnienie zapisu wskazującego na konieczność przerwania terapii w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania zgodnie z kryteriami zawartymi w ChPL Blincyto.

Badania przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia

W ChPL Blincyto wskazano, iż:

- Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania produktu leczniczego Blincyto należy kontrolować aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia bilirubiny całkowitej, szczególnie w ciągu pierwszych 48 godzin w pierwszych 2 cyklach leczenia;
- Pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów zapalenia trzustki. Do oceny stanu pacjenta można zastosować badanie fizykalne, laboratoryjną ocenę aktywności amylazy i lipazy w surowicy, obrazowanie jamy brzusznej, np. badanie USG, oraz inne odpowiednie metody diagnostyczne;
- Ze względu na możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) należy monitorować pacjentów w celu wykrycia jej objawów podmiotowych i przedmiotowych. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zdarzeń należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.
- Podczas podawania produktu leczniczego Blincyto w infuzji, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 9 dni pierwszego cyklu, należy stale kontrolować parametry laboratoryjne (w tym m. in. liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych), a w przypadku nieprawidłowości zmian zastosować odpowiednie leczenie.

Zapisy UPL nie odnoszą się w pełni do powyższych kwestii. W ramach badań przy kwalifikacji do terapii blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji wyszczególniono: morfologię z rozmazem (wzorem odsetkowym); biopsję szpiku z mielogramem i badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Jako jedyne badanie w ramach monitorowania leczenia wymieniono morfologię krwi z rozmazem wykonywaną po każdym cyklu leczenia blinatumomabem.

Określenie czasu leczenia w programie

W ramach określenia czasu leczenia w programie wskazano, że w przypadku terapii za pomocą blinatumomabu, w pierwszej całkowitej remisji, „można zastosować maksymalnie 4 cykle leczenia w schemacie sekwencyjnym ze standardową chemioterapią, tj.: 2 cykle blinatumomabu, następnie 3 cykle chemioterapii konsolidującej, następnie 1 cykl blinatumomabu, następnie 1 cykl chemioterapii konsolidującej, następnie 1 cykl blinatumomabu. Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Chemioterapię konsolidującą należy realizować według aktualnych protokołów PALG.”.

Należy wskazać, że zgodnie z protokołem PALG-ALL7 przewiduje się możliwość zastosowania maksymalnie trzech cykli chemioterapii konsolidującej. Należy określić wg jakiego protokołu ma być realizowany czwarty przewidywany w programie schemat terapii konsolidującej.

Inne

Obecne zapisy programu lekowego definiują występowanie choroby resztkowej jako $MRD \geq 10^{-3}$, tj. $MRD \geq 0,1\%$. Natomiast w badaniu E1910, stanowiącym główne źródło danych przedłożonych analiz Wnioskodawcy, występowanie MRD definiowano jako wartość $MRD \geq 1 \times 10^{-4}$, a „bez minimalnej choroby resztkowej” zdefiniowano jako wartość $MRD < 1 \times 10^{-4}$.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanej technologii (Blinicyto, proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak		
Belgia	Tak		
Bułgaria	Tak		
Chorwacja	Tak		
Cypr	Nie		
Czechy	Tak		
Dania	Tak		
Estonia	Tak		
Finlandia	Tak		
Francja	Tak		
Grecja	Tak		
Hiszpania	Nie dotyczy		
Holandia	Tak		
Irlandia	Tak		
Islandia	Nie		
Liechtenstein	Tak		

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Litwa	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak		
Łotwa	Tak		
Malta	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak		
Norwegia	Tak		
Portugalia	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak		
Słowacja	Tak		
Słowenia	Tak		
Szwajcaria	Tak		
Szwecja	Tak		
Węgry	Nie dotyczy		
Włochy	Tak		

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 21.07.2025 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Blinicyto

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę, produkt leczniczy Blinicyto, proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.04.2025 r., znak PLR.4500.343.2025.14.PRU (data wpłynięcia do AOTMiT 04.04.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Blincyto (blinatumomab), proszek do koncentratu i roztwór, do sporządzania roztworu do infuzji, 38,5 mcg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. roztworu stabilizującego 10 ml, kod GTIN: 05909991256371;

w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki: ostra białaczka limfoblastyczną - ALL (ang. acute lymphoblastic leukemia) / chłoniaki limfoblastyczne - LBL (ang. lymphoblastic lymphoma) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów linii limfocytów B lub T – limfoblastów, które naciekają szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T [B-ALL lub T-ALL]) lub (rzadziej) węzły chłonne i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne z linii B lub T [B-LBL lub T-LBL]). Stanowią ~75% wszystkich ostrych białacek u dzieci, a u dorosłych – ~20%.

Klasyfikacja WHO z 2022 r. w B-ALL/LBL wyróżnia postaci zdefiniowane genetycznie i molekularnie, pozostałe określa się jako „B-ALL/LBL, nieokreślone”.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe: są podobne jak w ostrej białaczce szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML), ale powiększenie węzłów chłonnych lub śledziona występuje w 50% przypadków, a objawy niedokrwistości i małopłytkowości są mniej nasilone. U 25% pacjentów występuje ból kostno-stawowy. Częściej dochodzi do wczesnego zajęcia OUN – 3% w B-ALL i 8% w T-ALL. W T-ALL/LBL często występuje powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia i duża leukocytoza.

Przebieg naturalny: w fazie początkowej mogą występować tylko nieprawidłowości w badaniach krwi i powiększenie węzłów chłonnych lub śledziona; w stadium zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne lub związane z lokalizacją nacieków w OUN, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do śmierci w ciągu kilku tygodni.

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

U dorosłych CR uzyskuje się w ALL w >70% przypadków, a u osób młodych >90%. Długoletnie przeżycie uzyskuje się u >50% dorosłych chorych na ALL Ph–. U chorych <35. r.ż. przeżywalność jest większa, a u chorych >55. r.ż. mniejsza. Wprowadzenie TKI do leczenia ALL Ph+ znacznie zwiększyło odsetek CR (>90%), czas trwania CR i odsetek wieloletnich przeżyć (>50%).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono schemat PALG-ALL7.

Agencja uważa, że nominalnie wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy. Jednakże sposób zaimplementowania wyboru w analizach budzi wątpliwości

W ramach kryteriów włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych jako komparator uwzględniono standardową terapię konsolidującą (standardowe protokoły chemioterapii zgodne z regionalną praktyką). W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet za koszty chemioterapii konsolidującej przyjęto koszty chemioterapii konsolidującej uwzględnionej w badaniu E1910 (wg protokołu MRC UKALL XII/ECOG E2993).

Wnioskodawca przyjął, iż badanie E1910 obejmuje bezpośrednie porównanie z właściwym komparatorem, tj. standardową chemioterapią konsolidującą, odpowiadającą polskiej praktyce klinicznej.

Schemat PALG-ALL7 cechuje się większym dostosowaniem leczenia m.in. do wieku pacjenta (powyżej lub poniżej 55 r.ż.), w badaniu E1910 jedynie leczenie pegaspargazą było zależne od wieku pacjenta. Schematy różnią się także niektórymi zastosowanymi substancjami czynnymi oraz dawkowaniem (w tym wielkością zastosowanej dawki i czasem podania). Zgodnie z protokołem PALG-ALL7 przewiduje się

możliwość zastosowania maksymalnie trzech cykli chemioterapii konsolidującej, natomiast w badaniu E1910 uwzględniono możliwość zastosowania czterech schematów terapii konsolidującej.

Wnioskodawca nie przeprowadził szczegółowego porównania schematu PALG-ALL7 ze schematem zastosowanym w badaniu E1910. Pod względem zastosowanych substancji czynnych można wskazywać na podobieństwa porównywanych schematów. W toku prac nad AWA nie otrzymano opinii eksperckich, które pomogłyby w weryfikacji założenia Wnioskodawcy.

Formalnie należy wskazać, iż nie przedstawiono dowodów na równorzędność kliniczną schematu PALG-ALL7 z schematem chemioterapii konsolidującej zastosowanej w badaniu E1910.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B, w pierwszej całkowitej remisji, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 (Ph- CD19+ BCP ALL).

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki badania RCT E1910 (Litzow 2024 - główna publikacja badania) – badanie randomizowane III fazy, wieloośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BLIN+CTH vs CTH u dorosłych pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z prekursorowymi komórkami B i ujemnym wynikiem BCR-ABL, u których nie stwierdzono minimalnej choroby resztkowej (MRD) po chemioterapii indukcyjnej i intensyfikującej, wraz z uzupełnieniem o dane pochodzące z 4 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe wyniki do badania E1910: Litzow 2022, Litzow 2023, Luger 2023 i Podoltsev 2024. Uwzględniono również nieopublikowane dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny z dokumentu CSR 2023. Ponadto Wnioskodawca wskazał, iż do AKL nie włączono opracowań wtórnych z uwagi na niespełnienie kryteriów przeglądu systematycznego.

Skuteczność

Przeżycie całkowite (OS)

OS zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana okresu obserwacji w analizie wyniosła 4,5 roku dla obu grup leczenia. Odnaleziono także informacje na temat oceny OS w populacji chorych z MRD-, MRD+ oraz (w ramach analizy post-hoc) w populacji ogólnej badania E1910, czyli chorych MRD- i MRD+. Dla pierwszej z nich mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 roku dla grupy BLIN+CTH i 5,0 lat dla grupy samej chemioterapii, a dla drugiej 4,5 roku dla obu wyróżnionych w badaniu grup leczenia. Mediana OS nie została osiągnięta w analizowanych grupach chorych.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie OS między analizowanymi grupami [HR=0,47 (95% CI: 0,30; 0,74), dla populacji ogółem]; [HR=0,44 (95% CI: 0,25; 0,76), p=0,001, dla populacji MRD-]. Dla populacji MRD+ hazard względny dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,40 (95% CI: 0,14; 1,12).

Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupach, populacja pacjentów MRD-

Wyniki przedstawione w wyodrębnionych podgrupach były spójne z wynikiem odnotowanego dla całej populacji chorych z MRD- [HR=0,41 (95% CI: 0,23; 0,73)]. Istotne statystycznie wyniki na korzyść terapii BLIN+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku < 55 lat [HR=0,16 (95% CI: 0,05; 0,47)], z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym [HR=0,39 (95% CI: 0,19; 0,78)], z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1 [HR=0,40 (95% CI: 0,22; 0,74)], jak i bez planowanego przeszczepienia allogenicznego [HR=0,37 (95% CI: 0,18; 0,75)].

Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS)

Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) zdefiniowano jako czas od włączenia pacjenta do trzeciego etapu badania (randomizacji) aż do momentu wystąpienia nawrotu choroby lub śmierci bez udokumentowanego nawrotu. Pacjenci bez takich zdarzeń w dniu analizy byli cenzorowani.

Ocenę wykonano zarówno w populacji ogólnej badania, czyli chorych MRD- i MRD+ (mediana okresu obserwacji wyniosła 4,5 roku w obu grupach leczenia), pacjentów MRD- (mediana okresu obserwacji wyniosła 4,5 roku zarówno dla BLIN+CTH, jak i CTH) oraz chorych MRD+ (mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 roku dla grupy BLIN+CTH i 5,0 lat dla grupy samej chemioterapii). Mediana RFS nie została osiągnięta w analizowanych grupach chorych.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie RFS między analizowanymi grupami [HR=0,53 (95% CI: 0,35; 0,81), p=0,003]; [HR=0,53 (95% CI: 0,32; 0,88), p=0,013, dla populacji MRD-]. Dla populacji MRD+ hazard względny dla RFS wyniósł 0,37 (95% CI: 0,13; 1,03), p=0,056.

Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) – analiza w podgrupach, populacja pacjentów MRD-

Wyniki przedstawione w wyodrębnionych podgrupach były zbliżone do rezultatu odnotowanego dla populacji ogólnej chorych z MRD- [HR=0,53 (95% CI: 0,32; 0,87)]. Istotne statystycznie wyniki na korzyść terapii BLIN+CTH w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano w przypadku pacjentów w wieku <55 lat [HR=0,31 (95% CI: 0,14; 0,69)], z niekorzystnym łączonym ryzykiem molekularnym [HR=0,46 (95% CI: 0,24; 0,88)], z brakiem genotypu podobnego do BCR::ABL1 [HR=0,52 (95% CI: 0,30; 0,89)], jak i bez planowanego przeszczepienia [HR=0,47 (95% CI: 0,25; 0,87)].

Przeciwciała przeciwko BLIN

W analizie immunogenności blinatumomabu uwzględniono 147 pacjentów, spośród których 107 chorych miało wyniki w trakcie badania – wśród nich znaleźli się pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę blinatumomabu zgodnie z protokołem, z wyłączeniem tych, którzy otrzymali taką terapię poza protokołem. U 101 z tych 107 chorych był dostępny co najmniej jeden wynik po rozpoczęciu badania. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono wystąpienia przeciwciał przeciwko temu leкови [EPAR Blincyto 2025].

Przeszczepienie allogeniczne

Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami interwencji w populacji MRD-. Mediana czasu do przeszczepienia allogenicznego od momentu rozpoczęcia terapii konsolidacyjnej wyniosła 3,7 (zakres: 3-27) miesiąca w grupie BLIN+CTH i 2,3 (zakres: 1-65) miesiąca w grupie CTH.

Bezpieczeństwo

Poszczególne kategorie AEs



Poszczególne AEs

Do najczęstszych AEs 3-5 stopnia nasilenia, które stwierdzono u co najmniej 3% pacjentów MRD- w którejkolwiek z grup należały: anemia, leukopenia, neutropenia i trombocytopenia. Odnotowano, że podczas terapii BLIN+CTH ryzyko występowania anemii [RR=0,56 (95% CI: 0,36; 0,87), NNT=7 (4; 2), p=0,0097], leukopenii [RR=0,57 (95% CI: 0,41; 0,79), NNT=5 (3; 10), p=0,0007], neutropenii [RR=0,67 (95% CI: 0,56; 0,80), NNT=4 (3; 6), p<0,0001], limfopenii [RR=0,46 (95% CI: 0,25; 0,87), NNT=8 (5; 36), p=0,0165] i trombocytopenii [RR=0,71 (95% CI: 0,57; 0,90), NNT=6 (4; 15), p=0,0035] było istotnie mniejsze w porównaniu do leczenia samą chemioterapią. Jedno z wymienionych zdarzeń doprowadziło do zgonu pacjentów – było to po jednym przypadku posocznicy w obu grupach interwencji.

Poszczególne TEAEs



Poszczególne TEAEs w ≥ 3. stopniu nasilenia



Zgony

W większości rozpatrywanych przypadków nie odnotowano istotnych różnic między BLIN+CTH, a grupą kontrolną. Jedynie w populacji ogólnej z MRD- oraz w podgrupie pacjentów starszych stwierdzono, że wśród wszystkich odnotowanych zgonów w grupie pacjentów otrzymujących BLIN w porównaniu do chorych otrzymujących wyłącznie CTH częstsze były zgony niezwiązane z nawrotem choroby, odpowiednio [RR=3,03 (95% CI: 1,35; 6,79), p=0,0073, NNH=3 (95% CI: 2; 12)] i [RR=5,12 (95% CI: 1,26; 20,83), p=0,0227, NNH=3 (95% CI: 2; 8)].

Ograniczenia

Zastosowany w badaniu E1910 schemat chemioterapii konsolidującej nie jest jednakowy ze stosowanym w Polsce schematem PALG-ALL7 (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”). Wnioskodawca nie podjął próby przedstawienia dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność stosowanego w Polsce schematu PALG-ALL7 i schematu chemioterapii konsolidującej z badania E1910. Istnieją także różnice w ramach zastosowanej w badaniu E1910 terapii podtrzymującej, a schematem terapii podtrzymującej wg schematu PALG-ALL7.

Istnieje ryzyko błędu systematycznego ze względu na otwarty charakter badania E1910. Ponadto, do badania włączono pacjentów w wieku od 30 do 70 lat, co utrudnia wnioskowanie o skuteczności BLIN+CTH w populacji chorych w wieku 18-29 lat.

W badaniu E1910 nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych dot. jakości życia pacjentów, objawów choroby zgłaszanych przez pacjentów (tzw. PRO - Patient-Reported Outcomes) oraz wpływu ocenianej terapii na częstotliwość hospitalizacji pacjentów z omawianej populacji docelowej.

Uzgodniony program lekowy, jak i zapisy ChPL Blinicyto, dopuszczają leczenie pacjentów z populacji docelowej bez względu na status MRD. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania E1910 było przeżycie całkowite w populacji MRD-. Natomiast hazard względny dla OS w populacji ogólnej badania pochodzi z analizy post-hoc. Dodatkowo w suplemencie do pracy Litow 2024 podano, iż wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych (w tym hazard względny dla RFS w populacji MRD-) nie zostały skorygowane względem wielokrotnego testowania.

Kwestie związane z realizacją badania i przyspieszonym zatwierdzeniem blinatumomabu w leczeniu dzieci i dorosłych z ALL, którzy są w remisji, ale nadal MRD+, przedstawiono w rozdziale 4.1.4. „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” niniejszej AWA.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedstawionej AE była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Blinicyto (blinatumomab) w monoterapii w ramach terapii konsolidującej u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ALL z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19.

W ramach przeprowadzonej CUA porównano stosowanie leku Blinicyto w połączeniu z chemioterapią konsolidującą wg schematu stosowanego w badaniu klinicznym E1910 (CTH) ze stosowaniem samej CTH. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, w dożywotnim (50 lat) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami CUA Wnioskodawcy zastosowanie BLIN+CTH w porównaniu z samą CTH wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 3,959 QALY oraz [redacted] wynoszącym w wariancie z uwzględnieniem RSS [redacted] ([redacted] bez uwzględnienia RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted], a bez uwzględnienia RSS 110 984 PLN/QALY i [redacted] znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY). Koszt leku Blinicyto w horyzoncie czasowym analizy wynosi przy uwzględnieniu RSS [redacted], zaś w wariancie bez RSS – [redacted].

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy progowa CZN [redacted]. Z uwagi na fakt, iż w badaniu E1910 zastosowano schemat chemioterapii wg protokołu MRC UKALL XII/ECOG E2993, zbliżony, jednak nie tożsamy ze stosowanym w Polsce schematem PALG-ALL7, w opinii analityków Agencji, formalnie należy uznać, iż **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Nie przedstawiono odpowiednich szacunków zgodnie z Rozporządzeniem.

Wnioskodawca przedstawił także wariant analizy z uwzględnieniem rozliczania pełnych fiolek leku Blinicyto (z uwzględnieniem *wastage*). Koszty inkrementalne w tym wariancie wynoszą z uwzględnieniem RSS [redacted].

[redacted], zaś ICUR – [redacted] i znajduje się [redacted] przyjętego progu opłacalności. Oszacowana przez Wnioskodawcę progowa CZN leku Blincyto dla tego wariantu analizy wynosi z uwzględnieniem RSS [redacted] i jest o [redacted] od ceny wnioskowanej.

Głównym ograniczeniem przedstawionej AE jest rozbieżność między komparatorem zadeklarowanym w APD (schemat PALG-ALL7), a rzeczywistym uwzględnionym w analizie (schemat chemioterapii konsolidującej z badania E1910).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) stosowanego w ramach terapii konsolidującej w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) z komórek prekursorowych linii B, bez chromosomu Filadelfia i z ekspresją antygenu CD19 [Ph- CD19+ BCP ALL].

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ). Przyjęto 4-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2026 r. do 31 grudnia 2029 r. W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt leczniczy Blincyto będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL).

Liczebność populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy została określona na poziomie [redacted] pacjentów rocznie. Zgodnie z oszacowaniami [redacted] pacjentów w I roku, [redacted] pacjentów w II roku, [redacted] pacjentów w III roku, oraz [redacted] pacjentów w IV roku będzie stosowało wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [redacted] wydatków w wysokości [redacted] obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości 6,95 mln PLN w I roku, 11,21 mln PLN w II roku, 13,12 mln PLN w III roku oraz 13,70 mln PLN w IV roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Blincyto w omawianym wskazaniu (tylko koszt leku) w pierwszych latach refundacji wyniosą [redacted] w I roku, [redacted] w II roku, [redacted] w III roku oraz [redacted] w IV roku odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wariantem powodującym największy wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego było [redacted]. Wariantem powodującym największy spadek inkrementalnych wydatków płatnika publicznego było [redacted]. Prognozowana roczna kwota refundacji produktu leczniczego Blincyto wyniosła [redacted] (w wariantcie z RSS) w poszczególnych latach obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W trakcie prac nad AWA nie otrzymano opinii od ankietowanych ekspertów klinicznych.

Uwagi analityków Agencji

W ramach kryteriów wyłączenia z programu nie uwzględniono nawrotu choroby. W badaniu E1910 jednym z kryteriów przerwania leczenia było wystąpienie nawrotu choroby. Agencja sugeruje rozważenie dodania wystąpienia nawrotu choroby jako jednego z kryteriów wyłączenia z programu dla pacjentów stosujących blinatumomab w pierwszej całkowitej remisji w ramach terapii konsolidującej.

W ChPL Blincyto wskazano, iż:

- Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania produktu leczniczego Blincyto należy kontrolować aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia bilirubiny całkowitej, szczególnie w ciągu pierwszych 48 godzin w pierwszych 2 cyklach leczenia;
- Pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów zapalenia trzustki. Do oceny stanu pacjenta można zastosować badanie fizykalne, laboratoryjną ocenę aktywności amylazy i lipazy w surowicy, obrazowanie jamy brzusznej, np. badanie USG, oraz inne odpowiednie metody diagnostyczne;

- Ze względu na możliwość rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) należy monitorować pacjentów w celu wykrycia jej objawów podmiotowych i przedmiotowych. W przypadku stwierdzenia podejrzanych zdarzeń należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.
- Podczas podawania produktu leczniczego Blincyto w infuzji, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 9 dni pierwszego cyklu, należy stale kontrolować parametry laboratoryjne (w tym m. in. liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych), a w przypadku nieprawidłowości zmian zastosować odpowiednie leczenie.

Zapisy UPL nie odnoszą się w pełni do powyższych kwestii. W ramach badań przy kwalifikacji do terapii blinatumomabem w pierwszej całkowitej remisji wyszczególniono: morfologię z rozmazem (wzorem odsetkowym); biopsję szpiku z mielogramem i badania w celu wykluczenia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Jako jedyne badanie w ramach monitorowania leczenia wymieniono morfologię krwi z rozmazem wykonywaną po każdym cyklu leczenia blinatumomabem.

W ramach określenia czasu leczenia w programie wskazano, że w przypadku terapii za pomocą blinatumomabu, w pierwszej całkowitej remisji, „można zastosować maksymalnie 4 cykle leczenia w schemacie sekwencyjnym ze standardową chemioterapią, tj.: 2 cykle blinatumomabu, następnie 3 cykle chemioterapii konsolidującej, następnie 1 cykl blinatumomabu, następnie 1 cykl chemioterapii konsolidującej, następnie 1 cykl blinatumomabu. Czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Chemioterapię konsolidującą należy realizować według aktualnych protokołów PALG.”.

Należy wskazać, że zgodnie z protokołem PALG-ALL7 przewiduje się możliwość zastosowania maksymalnie trzech cykli chemioterapii konsolidującej. Należy określić wg jakiego protokołu ma być realizowany czwarty przewidywany w programie schemat terapii konsolidującej.

Obecne zapisy programu lekowego definiują występowanie choroby resztkowej jako $MRD \geq 10^{-3}$, tj. $MRD \geq 0,1\%$. Natomiast w badaniu E1910, stanowiącym główne źródło danych przedłożonych analiz Wnioskodawcy, występowanie MRD definiowano jako wartość $MRD \geq 1 \times 10^{-4}$, a „bez minimalnej choroby resztkowej” zdefiniowano jako wartość $MRD < 1 \times 10^{-4}$.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu leczniczego Blincyto we wnioskowanym wskazaniu w populacji pacjentów bez MRD (NICE 2025, PBAC 2024) oraz jedną rekomendację pozytywną warunkowo, dotyczącą populacji pacjentów niezależnie od występowania MRD (CADTH 2025). Głównymi argumentami odnalezionych rekomendacji były: wykazane w badaniu klinicznym wydłużenie życia i czasu do nawrotu choroby, istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej oraz akceptowalny koszt terapii. Warunkami pozytywnej rekomendacji CADTH 2025 były: przepisywanie leku Blincyto przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu ALL w wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych oraz obniżenie kosztu leku.

Odnalezione zostało także opracowanie IQWiG 2025, w którym ze względu na przyznany leкови Blincyto status leku sierocego oszacowano tylko liczebność populacji docelowej i koszt dla płatnika publicznego. W obliczeniach uwzględniono jedynie pacjentów bez MRD. Znalezione zostały też dwie zgody na wczesny dostęp we wnioskowanym wskazaniu wydane przez francuski HAS (HAS 2024, HAS 2025), dotyczące pacjentów w wieku powyżej 30 lat bez MRD oraz pacjentów w wieku 18-30 lat bez MRD.

Odszukano również informację, iż lek Blincyto we wnioskowanym lub zbliżonym wskazaniu podlega obecnie ocenie w Szkocji (nie podano daty zakończenia procesu oceny) oraz w Szwecji (nie podano daty zakończenia procesu oceny). Lek został wyłączony z oceny All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (Walia).

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwagi do całości analiz		
W ramach przedłożonych analiz HTA istnieje rozbieżność między zadeklarowanym w analizie problemu decyzyjnego (APD) komparatorem, a rzeczywistym, z którym porównano wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa w ramach analizy klinicznej (AKL), koszty i efekty zdrowotne w analizie ekonomicznej (AE) oraz przejmowanie udziałów w populacji docelowej w analizie wpływu na budżet (AWB). W APD Wnioskodawca wskazał jako komparator „leczenie przeciwnowotworowe stanowiące standardowe postępowanie w docelowym wskazaniu – w warunkach polskich odpowiada mu schemat PALG-ALL7”, natomiast w analizach HTA uwzględniono wyniki zdrowotne i koszty schematu chemioterapii konsolidującej z badania E1910. W opinii Agencji należy przedstawić dowody wskazujące na równorzędność kliniczną schematu chemioterapii konsolidującej z badania E1910 ze schematem PALG-ALL7, zaś w AE i BIA uwzględnić koszty stosowanego w Polsce schematu PALG-ALL7. uzasadnienie (§ 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia).	NIE	Nie przedstawiono dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność stosowanego w Polsce schematu PALG-ALL7 i schematu chemioterapii konsolidującej z badania E1910. Przedstawiono niepełne zestawienie obu schematów (bez uwzględnienia dawek leków, czasu leczenia oraz różnic w schematach zalecanych dla poszczególnych grup lekowych). Dodatkowo wskazano na opinię kliniczną z pracy poglądowej oraz abstrakt konferencyjny dot. pacjentów z obecnością choroby resztkowej. Nie wskazano, aby został przeprowadzony przegląd systematyczny, którego celem byłoby porównanie dwóch powyższych schematów chemioterapii. Nie odniesiono się do kwestii kosztowych.
W ramach analizy klinicznej		
W AKL nie uwzględniono, iż zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie EPAR1 oraz w suplemencie do pracy Litow 2024 szereg wyników dla uwzględnionych w AKL punktów końcowych pochodzi z analizy post hoc [np. hazard względny dla OS w populacji ogólnej badania, tj. 0,47 (0,30; 0,74)] oraz nie zostały one skorygowane względem wielokrotnego testowania [np. hazard względny dla RFS w populacji MRD-, tj. 0,53 (0,32; 0,87)], co w konsekwencji doprowadziło do błędnego podania wartości p i wskazywania na osiągnięcie istotności statystycznej ww. wyników. uzasadnienie (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).	NIE	Nie dostosowano wyników przedstawionych w AKL Wnioskodawcy do planu statystycznego badania klinicznego. Wnioskodawca wskazuje, iż przyjęto standardowy poziom istotności statystycznej wynoszący $p = 0,05$ i wobec niego oceniano rezultaty z badania RCT E1910, bez względu na metody stosowane przez badaczy, którzy je przeprowadzali.
W ramach AKL nie przedstawiono w pełni kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania, a dokładnie kryteriów wykluczenia pacjentów z badania RCT E1910, które dostępne są na stronie clinicaltrials.gov. uzasadnienie (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. b Rozporządzenia).	NIE	Analitycy Agencji przedstawili odpowiednie kryteria wykluczenia w ramach opisu metodyki badania E1910. Patrz rozdz. 4.1.4. „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” niniejszej AWA.
W ramach AKL nie przedstawiono randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad stosowanym w Polsce schematem PALG-ALL7, tym samym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Biorąc pod uwagę powyższe należy przedstawić odpowiednie szacunki zgodnie z Rozporządzeniem. uzasadnienie (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia).	NIE	Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” niniejszej AWA.
W ramach analiz uwzględniono nieopublikowane dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny z dokumentu CSR 2023. Proszę o wskazanie imion i nazwisk autorów ww. dokumentu oraz przedłożenie Agencji celem weryfikacji. uzasadnienie (§8 ust. 2 Rozporządzenia).	TAK	Przekazano dane z CSR wykorzystane w Analizie Klinicznej. Nie przekazano Agencji pełnego dokumentu raportu.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Badanie E1910** Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 2024 Jul 25;391(4):320-333. doi: 10.1056/NEJMoa2312948. PMID: 39047240; PMCID: PMC11334054.
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2312948> [dostęp: 15.07.2025 r.]
 Supplement to: 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
https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2312948/suppl_file/nejmoa2312948_appendix_1.pdf [dostęp: 15.07.2025 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2025** Canadian Agency For Drugs And Technologies in Health. Reimbursement Recommendation. Blinatumomab (Blinicyto). *Canadian Journal of Health Technologies.* May 2025 Volume 5 Issue 5. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0365-Blinicyto_Recommendation-e.pdf [dostęp: 07.07.2025 r.]
- ESMO 2024** D. Hoelzer, R. Bassan, N. Boissel, C. Roddie, J.M. Ribera, M. Jerkeman, ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia, *Annals of Oncology*, Volume 35, Issue 1, 2024, Pages 15-28, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753423040097> [dostęp 24.06.2025]
- HAS 2024** Haute Autorité de santé. Avis sur les médicaments. Blinatumomab BLINCYTO 38,5 µg, poudre pour solution à diluer et solution pour perfusion. Accès précoce pré-AMM. Adopté par la Commission de la transparence le 28 août 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3542801/fr/blinicyto-blinatumomab-leucemie-aigue-lymphoblastique [dostęp: 08.07.2025 r.]
- HAS 2025** Haute Autorité de santé. Avis sur les médicaments. Blinatumomab BLINCYTO 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion. Accès précoce post-AMM. Adopté par la Commission de la transparence le 11 juin 2025.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-06/blinicyto_decision_et_avis_ct_ap477.pdf [dostęp: 08.07.2025 r.]
- IQWiG 2025** IQWiG. Blinatumomab (ALL, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung. 27.05.2025. DOI: 10.60584/G25-09.
https://www.iqwig.de/download/g25-09_blinatumomab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 08.07.2025 r.]
- NCCN 2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2025 — May 15, 2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf [dostęp 24.06.2025]
- NICE 2025** National Institute for Health and Care Excellence. Blinatumomab with chemotherapy for consolidation treatment of Philadelphia-chromosome-negative CD19-positive minimal residual disease-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Technology appraisal guidance. 26 March 2025.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta1049/resources/blinatumomab-with-chemotherapy-for-consolidation-treatment-of-philadelphiachromosomenegative-cd19positive-minimal-residual-diseaseneegative-bcell-precursor-acute-lymphoblastic-leukaemia-pdf-2973528463558597> [dostęp: 07.07.2025 r.]
- PALG ALL7** Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. PROTOKÓŁ LECZENIA OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ U DOROSŁYCH PALG ALL7. Gliwice, 03.07.2018r.
- PBAC 2024** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – July 2024 PBAC Meeting with November 2024 Addendum. BLINATUMOMAB, Powder for I.V. infusion 38.5 micrograms, Blinicyto®, Amgen Australia Pty Limited. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-07/files/blinatumomab-psd-july-2024-nov-2024.pdf> [dostęp: 07.07.2025 r.]
- PTOK 2020** Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne Anna Czyż, Sebastian Giebel http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.4.%20Ostra_bialaczka_limfoblastyczna_i_chloniaki_limfoblastyczne_200520.pdf [dostęp 24.06.2025]

Pozostałe publikacje

- ChPL Blinicyto** Charakterystyka Produktu Leczniczego Blinicyto. Data ostatniej aktualizacji: 13.05.2025 r.
https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/blinicyto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 15.07.2025 r.]
- EPAR Blinicyto 2025** Assessment report. Blinicyto. International non-proprietary name: Blinatumomab. Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0056. 12 December 2024.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blinicyto-h-c-3731-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 15.07.2025 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.

13. Załączniki

1. 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. Wersja 1.0. Kraków 2025.
2. 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. Wersja 1.0. Kraków 2025.
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. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Kraków 2025.
4. Blincyto (blinatumomab) w ramach 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]. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.0. Kraków 2025.
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. Odpowiedzi na Uwagi Minimalne. Wersja 1.0. Kraków 2025.
6. Zestawienie schematów terapii konsolidującej wg PALG-ALL7 oraz zastosowane w badaniu E1910.

Tabela 50. Zestawienie schematów terapii konsolidującej wg PALG-ALL7 oraz zastosowane w badaniu E1910

Nr cyklu	PALG-ALL7 Ph(-)			Badanie E1910	
Pacjenci <55 r.ż.					
1	Obejmuje: • pacjentów, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I <0,1%, • wszystkich pacjentów w CR po 2 cyklach indukcji.			• cytarabina 75 mg/m² i.v. lub s.c. w dniach 1-5; • etopozyd 100 mg/m² i.v. w dniach 1-5; • metotreksat 12,5 mg domięśniowo w dniu 1±1; • pegaspargaza 2000 IU/m² i.v. lub i.m., dzień 5, 1000 IU/m² jeśli wiek >55 lat (maksymalna dawka 1 fiołka lub 3750 IU); • rytuksymab 375 mg/m² i.v. w dniu 5, jeśli CD20 dodatni (opcjonalnie)	
	Lek	Dawka	Dni		
			Jeśli po 1x Ind		Jeśli po 2x Ind
	METOTREKSAT i.v.	1500 mg/m ² * (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN)	36, 43 (6-7 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)		78, 85 (12-13 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)
	DEKSAMETAZON i.v.	10 mg/m ²	36-39, 43-46 (6-7 tydzień leczenia: doby 1-4 oraz 8-11)		78-81, 85-88 (12-13 tydzień leczenia: doby 1-4 oraz 8-11)
	ETOPOZYD i.v.	100 mg/m ²	36, 43 (6-7 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)		78, 85 (12-13 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)
	RYTUKSYMAB** i.v.	375 mg/m ²	35, 42 (dzień przed rozpoczęciem 6 i 7 tygodnia chemioterapii) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy		77, 84 (dzień przed rozpoczęciem 12 i 13 tygodnia chemioterapii) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy
Trójlekkowe i.t. *** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, tj. w 8 tygodniu	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, tj. w 14 tygodniu		
* MTX stosowany w 4-godzinny wlew. Leukoworyna (folinian wapnia) 50 mg i.v 24 godziny po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg i.v. co 6 godz. 8 razy lub do chwili spadku stężenie MTX < 0,1mcmol/L. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50-100 mg i.v. co 4-6 godz. jeżeli stęż. MTX wynosi ≥ 20mcmol w 0 godz.; ≥ 1mcmol/l w 24 godz.; ≥ 0,1mcmol/L w 48 godz. po zakończeniu wlewu MTX alkalizacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywać <7.0). ** Dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów. *** Wykonanie punkcji lędźwiowej powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania punkcji lędźwiowej na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.					

2	Obejmuje pacjentów, którzy po Indukcji I uzyskali CR, MRD-I <0,1%.			- cytarabina 75 mg/m² i.v. lub s.c. w dniach 1-5; - etopozyd 100 mg/m² i.v. w dniach 1-5; - metotreksat 12,5 mg domięśniowo w dniu 1±1; - rytuksymab 375 mg/m² i.v. w dniu 5, jeśli CD20 dodatni (opcjonalnie)
	Lek	Dawka	Dni	
	CYKLOFOSFAMID i.v.	1000 mg/m ²	57, 74 (9-11 tydzień leczenia: doba 1 oraz 18).	
	CYTARABINA i.v.*	2x 2 g/m ²	58, 59, 75, 76 (9-11 tydzień leczenia, doba 2-3 oraz 19-20)	
	PEG-ASPARAGINAZA i.v.**	2000 IU/m ² (max. 3750 IU)	71, 78 (9-11 tydzień leczenia, doba 15 oraz 22)	
	RYTUKSYMAB*** i.v.	375 mg/m ²	57, 74 (9-11 tydzień leczenia: doba 1 oraz 18). Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy	
	Trójkolkowe i.t. **** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie (tj. w 12 tygodniu leczenia)	
* 3-godzinne wlewy w odstępach 12 godz. ** Pobranie surowicy w dniach 61, 68 i 75 oraz 85 i 92 w celu oznaczenia aktywności Asp i anty-Asp (patrz I.G.). Jeśli po zastosowaniu PEG-Asp w leczeniu indukującym lub konsolidującym aktywność Asp będzie < 100 IU/l wówczas należy zastosować Erwinazę. Każda dawka PEG-Asp powinna być zastąpiona 6 dawkami Erwinazy po 20 000 IU/m² i.m. lub i.v. 3 razy w tygodniu. *** Dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów. **** Wykonanie punkcji lędźwiowej powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania punkcji lędźwiowej na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.				

3	KONSOLIDACJA III - HD/ID-Mtx (schemat PALG-ALL7 Ph(-) <55 r.ż.) Obejmuje pacjentów z grupy SR (grupa standardowego ryzyka). <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th><th>Dawka</th><th>Dni</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>METOTREKSAT i.v.</td><td>1500 mg/m²* (3500 mg/m² w przypadku zajęcia OUN)</td><td>99, 106 (15-16 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)</td></tr> <tr> <td>DEXAMETAZON i.v.</td><td>10 mg/m²</td><td>99-103, 106-110 (15-16 tydzień leczenia: doby 1-4 oraz 8-11)</td></tr> <tr> <td>ETOPOZYD i.v.</td><td>100 mg/m²</td><td>99, 106 (15-16 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)</td></tr> <tr> <td>RYTUksymab** i.v.</td><td>375 mg/m²</td><td>99 (15 tydzień leczenia: 1 doba) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy</td></tr> <tr> <td>Trójkolkowe i.t. *** (MTX/ARA-C/DEX)</td><td>15 mg/40 mg/4 mg</td><td>1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX tj. w 17 tygodniu</td></tr> </tbody> </table> * MTX stosowany w 4-godzinny wlew. Leukoworyna (folinian wapnia) 50 mg i.v. 24 godziny po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg i.v. co 6 godz. 8 razy lub do chwili spadku stężenie MTX < 0,1mcmol/L. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50-100 mg i.v. co 4-6 godz. jeżeli stęż. MTX wynosi ≥ 20mcmol w 0 godz., ≥ 1mcmol/l w 24 godz., ≥ 0,1mcmol/L w 48 godz. po zakończeniu wlewu MTX. Alkalizacja dożylna w czasie wszystkich cykli w celu przyspieszenia wydalania MTX. ** Dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów. *** Wykonanie punkcji lędźwiowej powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania punkcji lędźwiowej na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe. Leczenie wspomagane G-CSF (filgrastim 5 mcg/kg lub lenograstim 150 mcg/m²) – od dnia 109 do uzyskania ANC >1,0 G/l przez 2 kolejne dni. Po konsolidacji III – biopsja aspiracyjna szpiku z oceną stanu remisji i MRD, w dniach 120-121.	Lek	Dawka	Dni	METOTREKSAT i.v.	1500 mg/m ² * (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN)	99, 106 (15-16 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)	DEXAMETAZON i.v.	10 mg/m ²	99-103, 106-110 (15-16 tydzień leczenia: doby 1-4 oraz 8-11)	ETOPOZYD i.v.	100 mg/m ²	99, 106 (15-16 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)	RYTUksymab** i.v.	375 mg/m ²	99 (15 tydzień leczenia: 1 doba) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy	Trójkolkowe i.t. *** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX tj. w 17 tygodniu	• cyklofosfamid 650 mg/m² i.v. 29. dzień; • cytarabina 75 mg/m² i.v. lub s.c. dni 30-33, 37-40; • daunorubicyna 25 mg/m² i.v. wstrzyknięcie dożylnie w dniach 1, 8, 15, 22; • deksametazon 10 mg/m² doustnie w dniach 1-7, 15-21 (maksymalnie 20 mg/dobę; dni 1-7 tylko w przypadku wieku >55 lat); • 6-merkaptopuryna 60 mg/m² doustnie w dniach 29-42; • metotreksat 12,5 mg domięśniowo w dniu 2±1; • rytuksymab 375 mg/m² i.v. w dniu 8 w przypadku dodatniego wyniku CD20 (opcjonalnie); • winkrystyna 1,4 mg/m² i.v. w dniach 1, 8, 15, 22 (każda dawka ograniczona do 2 mg łącznie)
Lek	Dawka	Dni																		
METOTREKSAT i.v.	1500 mg/m ² * (3500 mg/m ² w przypadku zajęcia OUN)	99, 106 (15-16 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)																		
DEXAMETAZON i.v.	10 mg/m ²	99-103, 106-110 (15-16 tydzień leczenia: doby 1-4 oraz 8-11)																		
ETOPOZYD i.v.	100 mg/m ²	99, 106 (15-16 tydzień leczenia: doba 1 oraz 8)																		
RYTUksymab** i.v.	375 mg/m ²	99 (15 tydzień leczenia: 1 doba) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek antyhistaminowy																		
Trójkolkowe i.t. *** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX tj. w 17 tygodniu																		
4	-	• cytarabina 75 mg/m² i.v. lub s.c. w dniach 1-5; • etopozyd 100 mg/m² i.v. w dniach 1-5; • metotreksat 12,5 mg dożylnie w dniu 1±1; • rytuksymab 375 mg/m² i.v. w dniu 5, jeśli CD20 jest dodatni (opcjonalnie)																		

1

KONSOLIDACJA I: MiniFLAM

Obejmuje:

• pacjentów, którzy po Indukcji I uzyskali CR,

• wszystkich pacjentów z T-ALL w CR po 1 lub 2 cyklach indukcyj.

Lek	Dawka	Dni
RYTUKSYMAB i.v.*	375 mg/m ²	35, 42 (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy) (doba przed podaniem cytostatyków)
FLUDARABINA i.v.	2x15 mg/m ² **	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1 i 2 doba cyklu)
CYTARABINA i.v.	8x100 mg/m ² ***	36, 37 (6 tydzień leczenia: 1 i 2 doba cyklu)
MITOKSANTRON i.v.	10 mg/m ²	38 (6 tydzień leczenia: 3 doba cyklu)
Trójkłowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX)****	15 mg/40 mg/4 mg	2x w trakcie cyklu

* Dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów.

** 30 min wlew co 12 godz.

*** 45 min wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu fludarabiny, dalej co 3 godz.

**** Wykonanie punkcji lędźwiowej powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania punkcji lędźwiowej na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe.

• cytarabina 75 mg/m² i.v. lub s.c. w dniach 1-5

• etopozyd 100 mg/m² i.v. w dniach 1-5;

• metotreksat 12,5 mg domięśniowo w dniu 1±1;

• pegaspargaza 2000 IU/m² i.v. lub i.m., dzień 5, 1000 IU/m² jeśli wiek >55 lat (maksymalna dawka 1 fiołka lub 3750 IU);

• rytuksymab 375 mg/m² i.v. w dniu 5, jeśli CD20 dodatni (opcjonalnie)

2	KONSOLIDACJA II + III [u pacjentów nie kwalifikowanych do alloHCT lub z odroczonym alloHCT]			- cytarabina 75 mg/m² i.v. lub s.c. w dniach 1-5; - etopozyd 100 mg/m² i.v. w dniach 1-5; - metotreksat 12,5 mg dożylnie w dniu 1±1; - rytuksymab 375 mg/m² i.v. w dniu 5, jeśli CD20 jest dodatni (opcjonalnie)
	Lek	Dawka	Dni	
	RYTUKSYMAB i.v.*	375 mg/m ²	Konsolidacja II: 70 Konsolidacja III: 105 (premedykacja: steroid, NLPZ i lek antyhistaminowy) (dzień przed podaniem cytostatyków: dzień przed rozpoczęciem 11 i 16 tygodnia chemioterapii)	
	CYTARABINA i.v.	2 g/m ² (wlew 3h, przed Mtx)	Konsolidacja II: 71 (11 tydzień leczenia, 1 doba cyklu) Konsolidacja III: 106 (16 tydzień leczenia, 1 doba cyklu)	
	METOTREKSAT i.v.**	- bez zajęcia CUN 1500 mg/m ² (wlew 4 godziny) - w przypadku zajęcia CUN 3500 mg/m ² (wlew 4 godziny)	Konsolidacja II: 71 (11 tydzień leczenia, 1 doba cyklu) Konsolidacja III: 106 (16 tydzień leczenia, 1 doba cyklu)	
3	PEG-Asparaginaza i.v.#	1000 IU/m2	Konsolidacja II: 85 (13 tydzień leczenia, 15 doba cyklu) Konsolidacja III: 120 (18 tydzień leczenia, 15 doba cyklu)	- cyklofosfamid 650 mg/m² i.v. 29. dzień; - cytarabina 75 mg/m2 i.v. lub s.c. dni 30-33, 37-40; - daunorubicyna 25 mg/m2 i.v. wstrzyknięcie dożylnie w dniach 1, 8, 15, 22; - deksametazon 10 mg/m² doustnie w dniach 1-7, 15-21 (maksymalnie 20 mg/dobę; dni 1-7 tylko w przypadku wieku >55 lat); 6-merkaptopuryna 60 mg/m² doustnie w dniach 29-42; - metotreksat 12,5 mg domięśniowo w dniu 2±1; - rytuksymab 375 mg/m2 i.v. w dniu 8 w przypadku dodatniego wyniku CD20 (opcjonalnie); - winkrystyna 1,4 mg/m2 i.v. w dniach 1, 8, 15, 22 (każda dawka ograniczona do 2 mg łącznie)
	Trójkłkowe i.t. *** (MTX/ARA-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	1x w trakcie cyklu (nie wcześniej niż 7 dni po MTX tj. w 12 i 17 tygodniu leczenia)	
	* Dotyczy chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów. ** MTX we wlewie 4-godzinny. Leukoworyna (folinian wapnia) 50 mg i.v. 24 godziny po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg i.v. co 6 godz. 8 razy lub do chwili spadku stężenie MTX < 0,1mcml/L. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50-100 mg i.v. co 4-6 godz. jeżeli stęż. MTX wynosi ≥ 20mcml w 0 godz., ≥ 1mcml/l w 24 godz., ≥ 0,1mcml/L w 48 godz. po zakończeniu wlewu MTX. Alkalizacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywać <7.0). *** Wykonanie punkcji lędźwiowej powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (PLT) i układu krzepnięcia (APTT, INR, fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości <40 G/L i/lub zaburzeń krzepnięcia należy przygotować chorego poprzez substytucję KKP, FFP, oraz stosowanie leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania punkcji lędźwiowej na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe. # Pobranie surowicy w dniach 85, 92 i 99 oraz 120 i 127 w celu oznaczenia aktywności Asp i anty-Asp.			
4	-			- cytarabina 75 mg/m² i.v. lub s.c. w dniach 1-5; - etopozyd 100 mg/m² i.v. w dniach 1-5; - metotreksat 12,5 mg dożylnie w dniu 1±1; - rytuksymab 375 mg/m² i.v. w dniu 5, jeśli CD20 jest dodatni (opcjonalnie)