



Rekomendacja nr 114/2025

z dnia 7 sierpnia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab)
w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę
limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0) **pod warunkiem** zastosowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu podstawowym, a także pogłębienie RSS zgodnie z aktualnie obowiązującym w ocenianym programie lekowym.

Uzasadnienie rekomendacji

Wniosek dotyczy rozszerzenia aktualnych wskazań refundacyjnych blinatumomabu w programie lekowym B.65. o możliwość stosowania go w monoterapii w ramach terapii konsolidującej u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B (BCP), bez obecności chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19.

Aktualnie w Polsce pacjenci we wnioskowanym wskazaniu leczeni są zgodnie z protokołem PALG-ALL7, który obejmuje stosowanie następujących substancji czynnych: arabinozyd cytozyny (cytarabina), cyklofosamid, deksametazon, etopozyd, fludarabina, metotreksat, rytuksymab oraz pegylowana asparaginaza.

Wytyczne międzynarodowe zalecają stosowanie blinatumomabu w fazie konsolidacji leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), w połączeniu ze standardową terapią konsolidacyjną.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oparto o badanie E1910, w którym wykazano przewagę terapii BLIN+CTH nad CTH w leczeniu konsolidującym dorosłych pacjentów z Ph- CD19+ BCP ALL w pierwszej remisji, zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie MRD-. W populacji MRD+ nie zaobserwowano istotnych różnic między ramionami. W zakresie bezpieczeństwa odnotowano więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających zgłoszenia w grupie BLIN+CTH, przy jednoczesnym zmniejszeniu częstości zdarzeń $\geq$ stopnia 4. Wnioskowanie na podstawie analizy klinicznej jest ograniczone głównie przez brak zgodności schematu chemioterapii zastosowanego w badaniu E1910 z protokołem PALG-ALL7 stosowanym w Polsce, różnice w terapii podtrzymującej, otwarty charakter badania, ograniczony zakres wieku pacjentów (30–70 lat) oraz brak oceny jakości życia.

Przeprowadzona analiza kosztów użyteczności wykazała, że stosowanie BLIN+CTH w miejsce CTH generuje dodatkowy efekt zdrowotny i wyższe koszty w porównaniu z CTH. Oszacowane wartości ICUR, zarówno z RSS, jak i bez RSS, pozostają poniżej progu opłacalności.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych, prognozowany wzrost wydatków, z uwzględnieniem RSS, wynosi od ok. [] zł w pierwszym roku do ok. [] w czwartym roku refundacji.

Uwzględniając ograniczenia analizy klinicznej, a także wysokie obciążenie budżetu płatnika publicznego, Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Blincyto po warunkiem wskazanymi w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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; cena zbytu netto: [REDAKOWANE], wydawanego bezpłatnie w programie lekowym B.65., w istniejącej grupie limitowej 1188.0, Blinatumomab.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) oraz chłoniak limfoblastyczny (LBL) to nowotwory wywodzące się z prekursorów limfocytów B lub T (limfoblastów). W zależności od lokalizacji nacieków wyróżnia się: B-ALL/T-ALL – zajmujące szpik i krew oraz B-LBL/T-LBL – zajmujące węzły chłonne i tkanki pozawęzłowe. Stanowią około 75% wszystkich ostrych białaczek u dzieci i 20% u dorosłych.

Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2022 r., w B-ALL/LBL wyróżnia się postaci zdefiniowane genetycznie i molekularnie oraz postać „nieokreśloną”.

Objawy ALL/LBL przypominają ostrą białaczkę szpikową, choć częściej występuje powiększenie węzłów chłonnych lub śledziona (50%) i ból kostno-stawowy (25%), a niedokrwistość i małopłytkowość są mniej nasilone. W T-ALL/LBL typowe są zmiany w śródpiersiu i wysoka leukocytoza. Zajęcie OUN pojawia się wcześniej – u 3% w B-ALL i 8% w T-ALL.

Wyniki leczenia ALL zależą od charakterystyki biologicznej choroby, wieku i stanu pacjenta oraz intensywności terapii. ALL Ph– dobrze odpowiada na polichemioterapię, zwłaszcza przy możliwości eskalacji dawek. U dorosłych CR osiąga się w >70%, u młodszych >90%, a długotrwałe przeżycie u >50% chorych na ALL Ph–, szczególnie <35 r.ż. W ALL Ph+ zastosowanie TKI zwiększyło odsetek CR (>90%) i przeżywalność (>50%).

Zgodnie z danymi CEZ, w 2024 roku odnotowano 253 nowych przypadków pacjentów w wieku 0–17 lat oraz 180 pacjentów powyżej 18. roku życia, u których sprawozdano kod główny C91.0.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca wskazał schemat PALG-ALL7 jako komparator dla ocenianej technologii. Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Produkt Blincyto jest wskazany m.in. w monoterapii 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.

Wnioskowanie wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy E1910, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii BLIN+CTH w porównaniu z 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 Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 (Ph- CD19+ BCP ALL).

Szczegółowe opis badania przedstawiono w analizie weryfikacyjnej i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Analiza wyników badania E1910 dla mediany okresu obserwacji 58 miesięcy wykazały istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść BLIN+CTH w porównaniu do CTH w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS):
 - w populacji ogólnej: HR=0,47 (95%CI: 0,30; 0,74);
 - w populacji MRD¹–: HR=0,44 (95%CI: 0,25; 0,76);
- przeżycia bez nawrotu choroby (RFS):
 - w populacji ogólnej: HR=0,53 (95%CI: 0,35; 0,81);
 - w populacji MRD–: HR=0,53 (95%CI: 0,32; 0,88).

Nie zaobserwowano różnic IS w populacji MRD+ w zakresie OS i RFS.

W analizie immunogenności blinatumomabu, obejmującej 147 pacjentów, u żadnego z 101 chorych, u których dostępne były wyniki po rozpoczęciu terapii zgodnej z protokołem, nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko blinatumomabowi [EPAR Blincyto 2025].

W odniesieniu do przeszczepienia allogenicznego w populacji MRD– nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami BLIN+CTH i CTH. Mediana czasu do przeszczepienia od rozpoczęcia terapii konsolidacyjnej wyniosła odpowiednio 3,7 miesiąca (zakres: 3–27) i 2,3 miesiąca (zakres: 1–65).

Bezpieczeństwo

Wyniki badania E1910 w zakresie bezpieczeństwa, dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 58 miesięcy, w grupie BLIN+CTH w porównaniu do CTH w populacji ogólnej wykazały IS:

[Redacted text block]

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak zgodności zastosowanego w badaniu E1910 schematu chemioterapii konsolidującej ze schematem PALG-ALL7 stosowanym w Polsce (schematy są zbliżone, jednak różnią się m.in. wyborem antracykliny [mitoksantron vs daunorubicyna] oraz zestawem antymetabolitów). Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność obu schematów. Dodatkowo, różnice występują również w zakresie terapii podtrzymującej między badaniem E1910 a schematem PALG-ALL7.

Istotnym ograniczeniem jest także otwarty charakter badania E1910, który może prowadzić do błędu systematycznego. Zakres wiekowy pacjentów (30–70 lat) utrudnia ekstrapolację wyników na populację w wieku 18–29 lat. Ponadto, w badaniu nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak jakość życia, objawy zgłaszane przez pacjentów (PRO – *Patient-Reported Outcomes*) czy wpływ terapii na częstość hospitalizacji.

Warto również zaznaczyć, że projekt programu lekowego oraz ChPL Blincyto dopuszcza leczenie niezależnie od statusu MRD, podczas gdy w badaniu E1910 pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS) w populacji MRD–. Analiza OS w populacji ogólnej miała charakter *post-hoc*, a dane dotyczące drugorzędowych punktów końcowych (np. RFS w populacji MRD–) nie zostały skorygowane względem wielokrotnego testowania, co dodatkowo ogranicza wiarygodność wyników.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

[Redacted text block]

¹ MRD - choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*)

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania stosowania leku Blincyto w połączeniu z chemioterapią konsolidującą wg schematu stosowanego w badaniu klinicznym E1910 (CTH) ze stosowaniem samej CTH. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Przyjęto dożywni horyzont czasowy (50-letni).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BLIN+CTH w miejsce CTH wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym (3,959 QALY), oszacowany ICUR wyniósł 110 984 zł/QALY w wariancie bez RSS i [REDACTED] w wariancie z RSS. Wartości ICUR nie przekraczają progu opłacalności (217 641 zł/QALY). Koszt inkrementalny BLIN+CTH vs CTH wynosi [REDACTED]

Progowa cena zbytu netto leku Blincyto przy uwzględnieniu RSS wynosi [REDACTED]

Prawdopodobieństwo opłacalności terapii BLIN+CTH względem samego CTH wynosi [REDACTED]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy ekonomicznej jest rozbieżność pomiędzy deklarowanym komparatorem a tym faktycznie zastosowanym w modelu – zamiast schematu PALG ALL7, który jest uznawany za standard leczenia w warunkach krajowych, wykorzystano schemat chemioterapii konsolidującej z badania E1910.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wg wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Uwagi w zakresie okoliczności art. 13 ust. 3 przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pacjentów w I. roku, [REDACTED] w II. roku [REDACTED] w III. roku oraz [REDACTED] w IV. roku analizy.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Blincyto (w konsolidacji) spowoduje wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego o:

- w wariancie bez RSS:
 - 6,95 mln zł [REDACTED] w I roku;
 - 11,2 mln zł [REDACTED] w II roku;
 - 13,1 mln zł [REDACTED] w III roku;
 - 13,7 mln zł [REDACTED] w IV roku;
- w wariancie z RSS:
 - [REDACTED] w I roku;
 - [REDACTED] w II roku;
 - [REDACTED] w III roku;
 - [REDACTED] w IV roku;

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Blincyto w wariancie prawdopodobnym z RSS [REDACTED] odpowiednio w I, II, III i IV roku analizy.

Ograniczenia

Wszystkie ograniczenia modelu ekonomicznego przekładają się również na analizę wpływu na budżet płatnika publicznego.

Ponadto, analiza obarczona jest istotną niepewnością w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej. Przyjęte wartości oparto na uśrednionych częstościach występowania cech diagnostycznych oraz szacunkach populacji ogólnej, które trudno jednoznacznie określić. Brak opinii eksperckich oraz rozbieżności względem rzeczywistych danych NFZ — wskazujących na możliwość

nawet dwukrotnie wyższej liczby pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne i poddanych leczeniu indukującemu — dodatkowo pogłębiają niepewność modelu.

Dodatkowo, ze względu na wykazany wpływ terapii na przeżycie całkowite oraz zgodność z aktualnymi międzynarodowymi wytycznymi (np. NCCN), istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że blinatumomab stanie się preferowaną opcją terapeutyczną od momentu objęcia refundacją. W konsekwencji może to prowadzić do znacznie wyższych wydatków niż oszacowano w modelu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Biorąc pod uwagę wyniki AE i BIA, zaproponowany RSS jest niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Uwagi przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono cztery dokumenty zawierające rekomendacje dotyczące leczenia konsolidacyjnego 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 międzynarodowe ESMO 2024 oraz NCCN 2025 zalecają stosowanie blinatumomabu w fazie konsolidacji leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), w połączeniu ze standardową terapią konsolidacyjną.

W zakresie chemioterapii indukcyjnej PTOK² podkreśla brak jednolitych standardów leczenia ALL u dorosłych, wynikający z ograniczonej liczby badań randomizowanych. W praktyce klinicznej stosowane są schematy wzorowane na protokołach pediatrycznych oraz program hyper-CVAD.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu leczniczego Blincyto we wnioskowanym wskazaniu w populacji pacjentów bez minimalnej choroby resztkowej (MRD), wydane przez NICE 2025 oraz PBAC 2024. Dodatkowo, CADTH 2025 wydał rekomendację pozytywną warunkowo, obejmującą populację pacjentów niezależnie od statusu MRD.

W uzasadnieniach decyzji pozytywnych wskazano na istotne korzyści kliniczne wynikające z terapii, takie jak wydłużenie całkowitego przeżycia i czasu do nawrotu choroby, istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej oraz akceptowalny koszt leczenia. W przypadku rekomendacji CADTH pozytywna ocena została uzależniona od spełnienia dodatkowych warunków, w tym stosowania leku przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych oraz obniżenia ceny terapii.

Odnaleziono również opracowanie IQWiG z 2025 roku, zawierające analizę populacji docelowej i kosztów dla płatnika publicznego, uwzględniającą wyłącznie pacjentów bez MRD. HAS w latach 2024 i 2025 wydał zgody na wczesny dostęp dla pacjentów w wieku powyżej 30 lat oraz w przedziale 18–30 lat, również bez MRD. Blinatumomab jest obecnie w trakcie oceny w Szkocji i Szwecji, przy czym nie podano dat zakończenia tych procesów. W Walii lek został wyłączony z oceny przez All Wales Therapeutics and Toxicology Centre ze względu na wcześniejszą rekomendację NICE.

² wytyczne PTOK pochodzą z 2020 roku, a obowiązujący protokół terapeutyczny PALG-ALL7 został opracowany w 2018 roku. Natomiast badanie rejestracyjne leku Blincyto w omawianym wskazaniu zostało opublikowane w drugiej połowie 2024 roku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Blincyto jest finansowany w [REDAKTOWANE] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w [REDAKTOWANE]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.04.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.343.2025.14.PRU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 107/2025 z dnia 5 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 107/2025 z dnia 5 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny leku Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”;
2. Raport nr OT.423.1.29.2025. Blincyto (blinatumomab) w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 23 lipca 2025 r.