



**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian
w dotychczasowym opisie programu lekowego
B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną
(ICD-10: C91.0) dotyczących zastosowania substancji czynnej:
blinatumomab we wskazaniu pozarejestacyjnym:
w fazie konsolidacji w pierwszej linii leczenia pacjentów
pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką
limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka.**

Opracowanie nr: OTOW.422.1.1.2025

Data ukończenia: 12 lutego 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85).

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 z późn. zm.) 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: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amgen sp. z o.o., Centrum E-Zdrowie, Konsorcjum cALL-POL/ Agencja Badań Medycznych).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Amgen sp. z o.o., Centrum E-Zdrowie, Konsorcjum cALL-POL/ Agencja Badań Medycznych) 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 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Amgen sp. z o.o., Centrum E-Zdrowie, Konsorcjum cALL-POL/ Agencja Badań Medycznych)

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESIs	zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
alloH SCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych krwiotwórczych
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
B-ALL	ostra białaczka limfoblastyczna z linii B
BLIN	blinatumomab
CDA-AMC	ang. <i>Canada's Drug Agency</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIR	skumulowana częstość nawrotów (ang. <i>Cumulative Incidence of Relapse</i>)
CR	całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)
CRi	remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. <i>complete remission with incomplete recovery</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
CZN	cena zbytu netto
EFS	przeżyci bez nawrotu choroby (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HLA	antygen zgodności tkankowej (ang. <i>human leukocyte antigen</i>)
HLH	limfohistiocytoza hemofagocytarna
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
ICANS	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	wszyscy pacjenci po randomizacji (ang. <i>intention to treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LBL	chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i>)

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2025 r. poz. 750)
MPAL	ostra białaczka o mieszanym fenotypie (ang. <i>mixed-phenotype acute leukemia</i>)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
Ph	chromosom Philadelphia
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PP	zgodnie z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
PTOHD	Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SITC	ang. <i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
SoC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
T-ALL	ostra białaczka limfoblastyczna z linii T
TCR	kompleks receptora limfocytu T (ang. <i>T-cell receptor</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</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
TKIs	inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. <i>tyrosine kinase inhibitors</i>)
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse event</i>)
URPL	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 poz. 907, 1192)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
Kluczowe informacje i wnioski	6
1. Podstawowe informacje o zleceniu	11
2. Przedmiot i historia zlecenia	12
2.1. Korespondencja w sprawie	12
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	12
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Problem zdrowotny	15
3.2. Liczebność populacji	15
3.3. Charakterystyka wnioskowanej technologii	17
3.4. Przegląd rekomendacji klinicznych i finansowych	18
3.4.1. Przegląd rekomendacji i wytycznych klinicznych	18
3.4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	20
3.5. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.6. Alternatywne technologie medyczne	26
4. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	28
4.1. Opis metodyki	28
4.2. Opis badań włączonych do przeglądu	28
4.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.3.1. Analiza skuteczności	31
4.3.2. Analiza bezpieczeństwa	37
4.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	39
4.3.4. Wyniki opracowań wtórnych	41
4.3.5. Ograniczenia analizy klinicznej	42
5. Wpływ na budżet płatnika	43
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	43
5.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	44
5.2.1. Założenia	44
5.2.2. Dane wejściowe	44
5.3. Wyniki	47
5.4. Ograniczenia analizy	48
6. Uwagi do programu lekowego	50
7. Piśmiennictwo	51
8. Załączniki	53
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	53

Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.) pismem znak PLR2.4506.17.2025.1.PR (data wpływu do AOTMiT 31.12.2025 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian zapisów programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)” o zapisy dotyczące zastosowania substancji czynnej blinatumomab we wskazaniu pozarejestryjnym: w fazie konsolidacji w pierwszej linii leczenia pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka. W piśmie zlecającym zawarto prośbę o ocenę populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego programu lekowego B.65., jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu opisanych w załączniku modyfikacji.

Zgodnie z aktualnym programem lekowym B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0), brak jest refundowanych terapii stosowanych w fazie konsolidacji w pierwszej linii leczenia pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) / chłoniak limfoblastyczny (LBL), to nowotwory wywodzące się z prekursorów limfocytów linii B i T – limfoblastów, które naciekają szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T (B-ALL lub T-ALL)). Stanowią one ok. 75% ostrych białacek u dzieci. Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęściej występującym nowotworem wśród dzieci. Około 25% diagnoz nowotworów u dzieci poniżej 15 roku życia stanowi ALL. W 2021 roku potwierdzono 46 304 przypadki ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej na świecie oraz 18 871 zgonów z tej przyczyny. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2023 roku liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną (C91) w grupie wiekowej 0–19 lat wyniosła 264, a liczba zgonów 21.

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. Obecne strategie terapeutyczne pozwalają osiągnąć 5-letni wskaźnik przeżycia bez zdarzeń (EFS) wynoszący ponad 85% oraz wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) zbliżony do 95%. Niemniej jednak około 10% dzieci z ALL doświadcza nawrotu choroby, a wskaźnik przeżycia całkowitego po nawrocie spada poniżej 50%.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Jedynie wytyczne NCCN 2025 zawierają zalecenia dedykowane leczeniu populacji pediatrycznej. Pozostałe dokumenty mają charakter ogólny lub odnoszą się wyłącznie do populacji osób dorosłych.

Polskie wytyczne PTOK 2020 dotyczą leczenia osób dorosłych. Jednakże w dokumencie podkreślono, iż w Europie i na świecie wykorzystuje się schematy chemioterapii oparte na protokołach pediatrycznych. W protokołach podobnych do pediatrycznych, leczenie opiera się na wielolekowej chemioterapii podzielonej na fazę przedleczenia, indukcji, konsolidacji i podtrzymania. Pozostałe wytyczne odnoszą się do populacji pediatrycznej.

Dokument opublikowany przez NCI z 2025 r. ogólnie wskazuje, iż terapia konsolidacyjna obejmuje krótkotrwałą chemioterapię, a następnie długotrwałą chemioterapię w niższych dawkach i allogeniczny przeszczep szpiku kostnego. Amerykańskie wytyczne NCCN 2025 wymieniają blinatumomab we wszystkich schematach leczenia konsolidującego w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej z linii B (kategoria: 2A). W dokumencie SITC 2025 również wskazano, że należy zaproponować terapię blinatumomabem wszystkim pacjentom z nowo zdiagnozowaną B-ALL i potwierdzoną chorobą resztkową (MRD) po zakończonej terapii indukcyjnej.

Ponadto wszystkie dokumenty zagranicznych stowarzyszeń (NCI 2025, SITC 2020 i NCCN 2025) podkreślają, że należy rozważyć udział pacjentów w badaniach klinicznych.

Rekomendacje finansowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CDA-AMC 2025), jedną z udowodnioną umiarkowaną wartością dodaną klinicznie (HAS 2025) oraz dwie z udowodnioną dodatkową wartością kliniczną (G-BA 2022, IQWiQ 2021).

Autorzy kanadyjskiej rekomendacji CDA-AMC 2025, wskazują na korzystne wyniki badania klinicznego u pacjentów pediatrycznych, które sugerowały opóźnienie nawrotu choroby po dodaniu Blincyto do chemioterapii. Ponadto, w rekomendacji wskazuje się na niezaspokojone potrzeby pacjentów, jednocześnie zaznaczając, że aby refundacja była efektywna kosztowo konieczna jest obniżka ceny produktu Blincyto. We francuskiej rekomendacji HAS 2025 wskazano, że Blincyto zapewnia umiarkowaną wartość dodaną klinicznie w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią w leczeniu pediatrycznych w wieku od 1 miesiąca do 1 roku z wysokim ryzykiem pierwszego nawrotu B-ALL. Rekomendacje niemieckie G-BA 2022 oraz IQWiQ 2021 wskazują na udowodnienie dodatkowej korzyści ze stosowania blinatumomabu u pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 r.ż. z wysokim ryzykiem nawrotu B-ALL, CD19 pozytywną, bez chromosomu Filadelfia (Ph-) w ramach terapii konsolidacyjnej.

Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano 2 opinie eksperckie od: Konsultanta Krajowego prof. dr. hab. n. med. Jana Styczyńskiego oraz Konsultanta Wojewódzkiego dr. hab. n. med. Radosława Chabera.

Eksperci zgodnie wskazali, iż populacja docelowa (obecna liczba chorych i nowe przypadki) wyniesie około 30–40 pacjentów rocznie. W ocenie ekspertów blinatumomab będzie stosowany w drugiej części konsolidacji (konsolidacja B) i będzie możliwe zastosowanie go również w kolejnej linii leczenia, tj. w przypadku wznowy. Konsultanci podkreślili, że blinatumomab poprawia wyniki leczenia w grupie pacjentów wysokiego ryzyka o około 7–10%. Jedynym zidentyfikowanym problemem jest wysoki koszt leku. Ponadto zarówno prof. Jan Styczyński, jak i dr hab. Radosław Chaber wskazali, iż refundacja blinatumomabu w ramach programu lekowego B.56, nie będzie generowała dodatkowych kosztów związanych z diagnostyką i monitorowaniem leczenia.

Alternatywne technologie medyczne

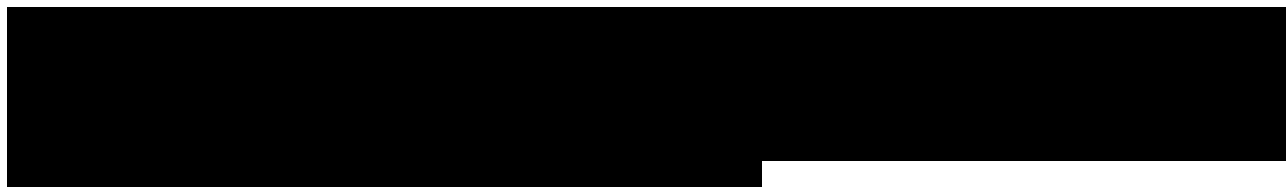
Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego B.65. refundacji nie podlega żadna substancja czynna obejmująca przedmiotową populację pacjentów. W katalogu chemioterapii, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, wskazano nelarabinę, która obejmuje leczenie pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną T-komórkową oraz dazatynib, który obejmuje leczenie dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia oraz leczenie w skojarzeniu z chemioterapią dzieci i młodzieży do lat 18 z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia. Pozostałe substancje czynne wymienione w katalogu chemioterapii obejmują wskazanie szersze niż oceniane, tj. ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) bez wskazania szczegółów dotyczących populacji.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono wyniki z 2 badań klinicznych z randomizacją, tj. badania NCT02393859 i polskiego badania cALL-POL.

Skuteczność

cALL-POL (AIEOP-BFM 2017 Poland)



Dodatkowo przeprowadzono analizę EFS [redacted], z podziałem na określone cechy kliniczne [redacted], status MRD: [redacted], po pierwszym, drugim czy trzecim cyklu leczenia. Istotne statystycznie różnice potwierdzono [redacted] w przypadku statusu MRD po 1. (HR=3,40 (95%CI: 1,02; 11,40); p=0,0472), [redacted] i 3. (HR=9,90 (95%CI: 2,85; 34,33); p=0,0003) cyklu leczenia.

Istotną statystycznie różnicę w wynikach na korzyść blinatumomabu, w zakresie statusu MRD, potwierdzono jedynie po 1. cyklu leczenia [REDACTED] w populacji [REDACTED] (RR=0,10 (95%CI: 0,01; 0,74) p=0,0033).

NCT02393859

W momencie analizy końcowej (mediana okresu obserwacji: 55,2 mies.) zmarło 11 (20,4%) pacjentów w grupie blinatumomabu i 28 (49,1%) w grupie chemioterapii. Potwierdzono również istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora – HR=0,32 (95%CI: 0,16; 0,65) p=0,001).

Wśród 21 (38,9%) pacjentów przyjmujących blinatumomab potwierdzono zdarzenie w postaci: nawrotu choroby (n=16; 29,7%), zgonu z przyczyny innej niż nawrót (n=4; 7,4%) i drugiego nowotworu złośliwego (n=1; 1,9%). W grupie porównawczej zdarzenie wystąpiło u 37 (64,9%) pacjentów, które zakwalifikowano jako: nawrót choroby (n=35; 61,5%) i zgon z przyczyny innej niż nawrót (n=2; 3,5%). We wszystkich okresach obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora w zakresie EFS – HR=0,33 (dla mediany obserwacji równej 22,4 mies.) i HR=0,38 (dla mediany obserwacji 51,9 mies.).

Wyniki analizy pierwotnej wskazują, że u 44 (90%) leczonych 1 cyklem blinatumomabu potwierdzono ujemny wynik w zakresie choroby resztkowej. Wśród leczonych 1 cyklem chemioterapii, u 54% (n=26) chorych uzyskano ujemny wynik w zakresie choroby resztkowej. Różnica bezwzględna (ang. *absolute difference*) pomiędzy ramieniem interwencji a komparatora wyniosła 35,6% (95%CI: 15,6; 52,5). W analizie końcowej potwierdzono, że u 90,7% (49/54) pacjentów uzyskano ujemny wynik w zakresie minimalnej choroby resztkowej po leczeniu blinatumomabem oraz u 48,2% (27/56) pacjentów po leczeniu chemioterapią.

Bezpieczeństwo

cALL-POL (AIEOP-BFM 2017 Poland)

W analizie profilu bezpieczeństwa potwierdzono istotną statystycznie wyższą częstość występowania AEs/SAEs ≥ 4 . stopnia lub AESis wśród leczonych chemioterapią, w porównaniu do grupy leczonej blinatumomabem, [REDACTED] w populacji [REDACTED] (RR=0,40 (95%CI: 0,24; 0,65) p<0,0001).

NCT02393859

Wszyscy pacjenci leczeni blinatumomabem oraz 96,2% leczonych chemioterapią doświadczyło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem potwierdzono u 45 (83,3%) osób przypisanych do ramienia interwencji i 41 (78,8%) osób przypisanych do ramienia chemioterapii. Dwóch pacjentów przyjmujących blinatumomab zakończyło leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Żaden z pacjentów nie zakończył leczenia chemioterapią w wyniku wystąpienia AE. W grupach leczonych blinatumomabem i chemioterapią odnotowano podobną częstość występowania zespołu uwalniania cytokin (CRS) niskiego stopnia (stopień ≤ 2) (n=2 (3,7%) w przypadku blinatumomabu vs n=1 (1,9%) w przypadku chemioterapii). Wszystkie CRS ustąpiły po zastosowaniu standardowego leczenia. Ponadto w żadnej z grup nie zaobserwowano zdarzeń CRS ≥ 3 . stopnia. Zdarzenia niepożądane o charakterze neurologicznym obserwowano głównie jako zdarzenia ≤ 2 . stopnia (blinatumomab vs chemioterapia: 57,4%

vs 32,7%). Częstość występowania zdarzeń neurologicznych 3. i 4. stopnia wyniosła odpowiednio: 3,7% i 1,9% w ramieniu interwencji i 1,9% i 0% w ramieniu komparatora.

Główne ograniczenia analizy:

- Nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej ocenianej technologii w populacji docelowej.
- Odnaleziono jedno badanie wtórne opisujące wyniki analizy pierwotnej w badaniu NCT02393859.
- Mediana czasu obserwacji w badaniu cALL-POL wynosi 22 miesiące, a badanie wciąż trwa. W związku z tym wyniki skuteczności i bezpieczeństwa są niedojrzałe, a wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.
- W publikacjach włączonych do przeglądu, opisujących badanie NCT02393859, nie odnaleziono wyników analizy porównawczej między ramionami leczenia w zakresie minimalnej choroby resztkowej (analiza końcowa) czy profilu bezpieczeństwa.
- W badaniu NCT02393859 leczenie stanowił 1 cykl blinatumomabu. Zgodnie z wnioskowanymi zmianami w programie lekowym B.65. można zastosować od 1 do 3 cykli leczenia blinatumomabem. W związku z faktem, iż nie są dostępne ostateczne wyniki badania cALL-POL, wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania blinatumomabu w kilku cyklach jest ograniczone.
- Nie odnaleziono wyników dotyczących jakości życia pacjentów.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni oszacowali populację docelową pacjentów, którzy będą leczeni blinatumomabem w przypadku rozpoczęcia refundacji tego leku w ocenianym wskazaniu, na 30–40 pacjentów rocznie. Szacowana przez analityków Agencji, wg danych epidemiologicznych, populacja docelowa wyniesie ok. 47 pacjentów rocznie. W niniejszej analizie uwzględniono zatem 3 scenariusze populacyjne:

- podstawowy, w którym przyjęto średnią liczebność ze wskazań ekspertów klinicznych (35 pacjentów);
- minimalny, w którym przyjęto dolną granicę liczebności populacji wskazanej przez prof. J. Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) w piśmie do MZ (28 pacjentów);
- maksymalny, w którym liczebność populacji przyjęto wg danych epidemiologicznych, które dodatkowo skorygowano o wzrost zachorowań na ALL jaki zaobserwowano w ostatnich 10 latach (2,5% rocznie wg danych KRN), co oznaczałoby, że populacja docelowa wyniesie ok. 47 pacjentów/rocznie.

Ponadto w analizie przedstawiono 2 dodatkowe warianty, uwzględniające różny sposób podawania blinatumomabu:

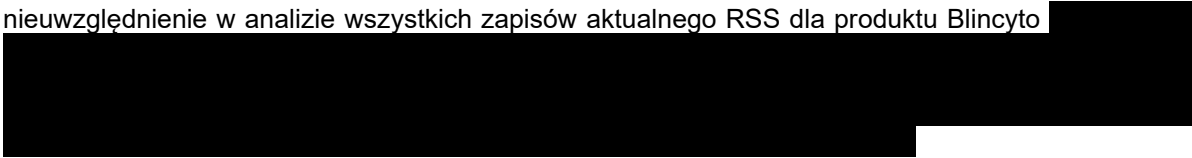
- 1) BLIN jest podawany za pomocą pomp infuzyjnych, a pacjenci leczeni tym lekiem będą hospitalizowani jedynie przez 10 dni w każdym cyklu;
- 2) Pacjenci będą otrzymywać leki w szpitalu i w każdym cyklu leczenia będą hospitalizowani przez cały okres ich podawania.

Wyniki analizy podstawowej wykazały, że roczny koszt terapii blinatumomabem 1 pacjenta pediatrycznego jest droższy od terapii chemioterapią o ok. [REDAKTOWANO] w wariantcie uwzględniającym podawanie blinatumomabu z wykorzystaniem pomp infuzyjnych oraz o ok. [REDAKTOWANO] w wariantcie uwzględniającym hospitalizację pacjentów leczonych BLIN przez pełny cykl leczenia.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że rozpoczęcie refundacji terapii blinatumomabem w I linii leczenia pacjentów pediatrycznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Inkrementalne roczne koszty NFZ, w zależności od przyjętego wariantu kosztów podania/hospitalizacji w ramieniu BLIN, w scenariuszu podstawowym liczebności populacji wyniosą od [REDAKTOWANO].

Jako główne ograniczenia analizy należy wymienić:

- niepewność szacunków populacji docelowej, którą oparto na opiniach 2 ekspertów klinicznych;
- przyjęcie założenia, że leczenie pacjentów w polskiej praktyce klinicznej będzie przebiegać tak jak schematy badania cALL-POL (pełne 3 cykle leczenia blinatumomabem);

- nieuwzględnienie kosztów dalszych linii leczenia (wg prof. Styczyńskiego nie ma różnic w możliwych do zastosowania dalszych liniach leczenia pomiędzy pacjentami leczonymi BLIN a CHT, natomiast wyższa skuteczność kliniczna BLIN może przełożyć się na zredukowanie liczby pacjentów, u których w następnych liniach leczenia zajdzie konieczność zastosowania terapii CAR-T lub HSCT).
 - nieuwzględnienie w analizie ew. strat związanych z niewykorzystaniem pełnym fiolek leku (przyjęcie kosztu BLIN z uwzględnieniem strat spowoduje wzrost inkrementalnego kosztu po stronie płatnika publicznego o ok. 3,1 mln zł rocznie w scenariuszu podstawowym analizy);
 - nieuwzględnienie w analizie wszystkich zapisów aktualnego RSS dla produktu Blincyto
- 

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT

31.12.2025 r.

i znak pisma zlecającego

PLR2.4506.17.2025.1.PR

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)” dotyczących zastosowania substancji czynnej: blinatumomab we wskazaniu pozarejestacyjnym: w fazie konsolidacji w pierwszej linii leczenia pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- blinatumomab

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- w fazie konsolidacji w pierwszej linii leczenia pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka, w ramach programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461 z późn. zm.) pismem znak PLR2.4506.17.2025.1.PR (data wpływu do AOTMiT: 31.12.2025 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian zapisów programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)” o zapisy dotyczące zastosowania substancji czynnej blinatumomab we wskazaniu pozarejestracyjnym: w fazie konsolidacji w pierwszej linii leczenia pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka.

W piśmie zlecających zawarto prośbę o ocenę populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego programu lekowego B.65., jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu opisanych w załączniku modyfikacji.

Do zlecenia dołączono korespondencje prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, w którym ekspert zwrócił się z ponowną prośbą o wprowadzenie zmian w zapisach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”, dzięki którym pediatryczni pacjenci otrzymają szansę na skuteczniejsze i bezpieczniejsze leczenie niż stosowana obecnie chemioterapia.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Zgodnie z aktualnym programem lekowym B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0) brak jest refundowanych terapii stosowanych w fazie konsolidacji w pierwszej linii leczenia pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka.

Dotychczas, w analizowanej populacji, opcje terapeutyczne finansowane w powyższym programie obejmują:

- blinatumomab w 2 lub kolejnej linii leczenia pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia;
- inotuzumab ozogamcyny w 2 lub kolejnej linii leczenia bez względu na obecność chromosomu Filadelfia.

Zgodnie pismem zlecającym MZ oraz materiałami dołączonymi do zlecenia (korespondencja z prof. dr hab. n. med. Janem Styczyńskim, Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) proponowana zmiana ma polegać na rozszerzeniu programu o wprowadzenie leku blinatumomab w fazie konsolidacji pierwszej linii leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną.

W tabeli poniżej przedstawiono proponowane zapisy programu lekowego B.65 uwzględniające wnioskowane zmiany.

Tabela 1. Proponowane zapisy programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10): C91.0)

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W ramach części I programu lekowego chorym na ostrą białaczkę limfoblastyczną udostępnia się poniższe terapie: 1) w 1. linii leczenia w ramach leczenia konsolidującego: a) blinatumomabem (dzieci bez względu na obecność chromosomu Filadelfia), 2) w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL: a) ponatynibem (dorośli pacjenci z obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia), 3) od 2. lub kolejnej linii leczenia: a) blinatumomabem (dzieci i dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia), b) inotuzumabem ozogamcyny (dorośli pacjenci bez względu na obecność chromosomu Filadelfia), 4) w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD): a) blinatumomabem (dorośli pacjenci bez obecności chromosomu Filadelfia), zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.
--	--

	<u>1. Kryteria kwalifikacji</u> Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2 albo 1.3.) dla poszczególnych terapii. <u>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</u> 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. <u>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</u> 1.2.1. blinatumomabem (w 1. linii leczenia w ramach leczenia konsolidującego) – dzieci do ukończenia 18. roku życia 1) wiek do ukończenia 18. roku życia; 2) nowo rozpoznana ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B; 3) ekspresja antygenu CD19 na komórkach białaczkowych przy rozpoznaniu; 4) pierwsza całkowita remisja po leczeniu indukującym remisję zdefiniowana jako odsetek komórek blastycznych w szpiku <5% oraz nieobecność pozaszpikowych ognisk choroby 5) pacjenci z grupy wysokiego ryzyka zdefiniowanej wg obowiązującego obecnie w Polsce protokołu leczenia.
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: 1) blinatumomabem w 1. linii leczenia w ramach leczenia konsolidującego – można zastosować maksymalnie 3 cykle leczenia blinatumomabem, a czasowe przerwanie leczenia następuje w przypadkach określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	<u>Kryteria wyłączenia z programu:</u> 1) progresja choroby w trakcie leczenia; 2) brak remisji: a) w przypadku terapii ponatynibem: brak całkowitej remisji hematologicznej po 3 miesiącach stosowania ponatynibu u chorego, u którego stwierdzono oporność na wcześniejsze leczenie datatynibem lub nawrót hematologiczny, b) w przypadku terapii blinatumomabem stosowanym od 2. lub kolejnej linii leczenia u dzieci: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia blinatumomabem, definiowany jako: – odsetek komórek blastycznych w szpiku ≥5% lub – obecność pozaszpikowych ognisk choroby, c) w przypadku terapii blinatumomabem stosowanym od 2. lub kolejnej linii leczenia u dorosłych: brak całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia definiowany jako: – odsetek komórek blastycznych w szpiku ≥5% lub – obecność komórek blastycznych we krwi, wykrywanych metodą cytologiczną lub – obecność pozaszpikowych ognisk choroby, lub brak całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi); d) w przypadku terapii inotuzumabem ozogamycyny: brak całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi) po 3 cyklach leczenia; 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: a) w przypadku stosowania blinatumomabu w 1. linii leczenia w ramach leczenia konsolidującego – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 7 dni (nie dotyczy powikłań infekcyjnych trwających dłużej niż 7 dni), b) w przypadku stosowania blinatumomabu od 2. lub kolejnej linii leczenia – wiążących się z przerwą w leczeniu dłuższą niż 7 dni, c) w przypadku stosowania blinatumomabu u pacjenta 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	<u>1.2. Blinatumomab</u> 1.2.1. w 1. linii leczenia w ramach leczenia konsolidującego Każdy cykl leczenia blinatumomabem trwa 28 dni (4 tygodnie), po którym następuje 14-dniowy (2- tygodniowy) okres bez leczenia. Cykle 1–3: blinatumomab podawany jest w dniach 1–28 w dawce 15 µg/m² pc./dobę w ciągłej infuzji (maksymalna dawka dobową to 28 µg). W dniach 29-42 każdego cyklu leczenia blinatumomab nie jest podawany (14-dniowy okres bez leczenia).
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<u>Badania przy kwalifikacji</u> 1.1. Badania przy kwalifikacji do terapii blinatumomabem w 1. linii leczenia w ramach leczenia konsolidującego: 1) badania konieczne do kwalifikacji pacjenta do grupy wysokiego ryzyka nawrotu białaczki zgodnie z obowiązującym protokołem leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w Polsce obejmujące badanie szpiku kostnego w momencie rozpoznania choroby, w dobie 15 i 33 zgodnie z wymogami protokołu; 2) badanie cytologiczne szpiku w celu potwierdzenia remisji choroby w dobie 33 protokołu leczenia.
Monitorowanie leczenia	<u>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</u> 2.2. blinatumomabem w terapii: 2.2.1. w 1. linii leczenia w ramach leczenia konsolidującego 1) Badanie wykonywane po pierwszym i drugim cyklu leczenia: a) morfologia krwi z rozmazem (wykonywana także w ramach monitorowania skuteczności leczenia); 2) Badania wykonywane po pierwszym i ostatnim cyklu leczenia: a) oznaczenie stężenia immunoglobulin w osoczu krwi. Leczenie prowadzone jest w warunkach szpitalnych lub domowych <u>Monitorowanie skuteczności leczenia</u> 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 terapii 3.2.1. w 1. linii leczenia w ramach leczenia konsolidującego Badanie wykonywane po każdym cyklu leczenia: 1) badanie szpiku kostnego z oceną MRD metodą molekularną o czułości co najmniej 10⁻⁴.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) / chłoniak limfoblastyczny (ang. *lymphoblastic lymphoma*, LBL), to nowotwory wywodzące się z prekursorów limfocytów linii B i T – limfoblastów, które naciekają szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne z linii B lub T (B-ALL lub T-ALL)). Stanowią one ok. 75% ostrych białaczek u dzieci.
Źródło: Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.3> (dostęp: 28.01.2026).

Epidemiologia

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęściej występującym nowotworem wśród dzieci. Około 25% diagnoz nowotworów u dzieci poniżej 15 roku życia stanowi ALL. W 2021 roku potwierdzono 46 304 przypadki ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej na świecie oraz 18 871 zgonów z tej przyczyny. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2023 roku liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną (C91) w grupie wiekowej 0–19 lat wyniosła 264, a liczba zgonów 21.
W poniższej tabeli przedstawiono zachorowania i zgony na białaczkę limfatyczną w grupie osób w wieku 0–19 lat, w latach 2013–2023.

Tabela 2. Zachorowania i zgony na białaczkę limfatyczną (ICD-10: C91) w latach 2013–2023, wiek: 0–19 lat, dane KRN

Rok	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Zachorowania	211	193	225	215	205	240	226	279	284	257	264
Zgony	40	27	28	20	16	28	44	26	26	27	21

Źródło: Hu 2024, KRN.

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.
Obecne strategie terapeutyczne pozwalają osiągnąć 5-letni wskaźnik przeżycia bez zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) wynoszący ponad 85% oraz wskaźnik przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) zbliżony do 95%. Niemniej jednak około 10% dzieci z ALL doświadcza nawrotu choroby, a wskaźnik przeżycia całkowitego po nawrocie spada poniżej 50%.
Źródło: Interna Szczeklika, Chen 2025.

3.2. Liczebność populacji

Opinie eksperckie

Eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT, prof. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz prof. Radosław Chaber, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, wskazali, iż obecna liczba pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka spełniający kryteria włączenia do PL B.65, wynosi ok. 30–40 rocznie. Tę samą liczbę podali eksperci jako liczebność nowych pacjentów w ciągu roku i u tyłu chorych rocznie byłby stosowany blinatumomab w przypadku objęcia refundacją w ocenianym wskazaniu.

Tabela 3. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Radosław Chaber Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Pacjenci ≤18 r.ż. z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka spełniający kryteria włączenia do PL B.65		
Obecna liczba chorych w Polsce	30-40	30-40
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	30-40	30-40
Liczba pacjentów/rocznie, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	30-40	30-40
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Dane z bazy programu cALL-POL (ABM)	Dane z bazy programu cALL-POL (ABM)

Dane NFZ

Wg danych z bazy SWIAD, będących w posiadaniu Agencji, liczebność pacjentów pediatrycznych (w wieku <18 lat), u których sprawozdano ostrą białaczkę limfoblastyczną (wg kodu ICD-10: C91.0) w latach 2018–2025 wynosiła między 1,7 tys. a 2 tys. osób rocznie. Wśród tych pacjentów ok. 300-400 osób rocznie to pacjenci nowo zdiagnozowani. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Liczba pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) w latach 2018–2025 (źródło: baza SWIAD)

Liczba pacjentów (unikalne id) < 18 lat	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025*
u których sprawozdano kod (główny lub współistniejący) wg ICD-10: C91.0	1731	1727	1670	1659	1795	1846	1998	1861
nowi pacjenci u których sprawozdano kod (główny lub współistniejący) wg ICD-10: C91.0	330	309	311	292	401	335	297	186

*dane za 2025 rok dotyczą okresu styczeń–październik

3.3. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 5. Charakterystyka ocenianej technologii medycznej

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: Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe – inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała z lekiem
Substancja czynna	blinatumomab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0): w fazie konsolidacji w pierwszej linii leczenia pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka.
Zarejestrowane wskazania	Produkt leczniczy BLINCYTO w monoterapii jest wskazany do stosowania: - w leczeniu osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>, 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. <i>tyrosine kinase inhibitors</i>, TKIs) i nie ma alternatywnych metod leczenia. - 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. <i>minimal residual disease</i>, MRD) większą lub równą 0,1%. - 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. - 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. - 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.
Zakres wskazań objętych refundacją	Druga lub kolejna linia leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych i dzieci bez obecności chromosomu Filadelfia. Terapia dorosłych pacjentów w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD), bez obecności chromosomu Filadelfia
Droga podania w ocenianym wskazaniu	Dożylna.
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 limfocyty T (ang. <i>T-cell receptor</i> , 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. <i>human leukocyte antigen</i> , HLA) obecnych na komórkach docelowych. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytolytycznej 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 cytolytycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+.
Dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopada 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marca 2023 r.

3.4. Przegląd rekomendacji klinicznych i finansowych

3.4.1. Przegląd rekomendacji i wytycznych klinicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) <https://ptohd.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>;
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) <https://www.sitcancer.org/home>;
- TripDataBase <https://www.tripdatabase.com>;
- Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.01.2026 roku. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Jedynie wytyczne NCCN 2025 zawierają zalecenia dedykowane leczeniu populacji pediatrycznej. Pozostałe dokumenty mają charakter ogólny lub odnoszą się wyłącznie do populacji osób dorosłych.

Polskie wytyczne PTOK 2020 dotyczą leczenia osób dorosłych. Jednakże w dokumencie podkreślono, iż w Europie i na świecie wykorzystuje się schematy chemioterapii oparte na protokołach pediatrycznych. W protokołach podobnych do pediatrycznych, leczenie opiera się na wielolekowej chemioterapii podzielonej na fazę przedleczenia, indukcji, konsolidacji i podtrzymania.

Dokument opublikowany przez NCI z 2025 r. ogólnie wskazuje, iż terapia konsolidacyjna obejmuje krótkotrwałą chemioterapię, a następnie długotrwałą chemioterapię w niższych dawkach i allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2025 wymieniają blinatumomab we wszystkich schematach leczenia konsolidującego w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej z linii B (kategoria: 2A). W dokumencie SITC 2025 również wskazano, że należy zaproponować terapię blinatumomabem wszystkim pacjentom z nowo zdiagnozowaną B-ALL i potwierdzoną chorobą resztkową (MRD) po zakończonej terapii indukcyjnej.

Ponadto wszystkie dokumenty zagranicznych stowarzyszeń (NCI 2025, SITC 2020 i NCCN 2025) podkreślają, że należy rozważyć udział pacjentów w badaniach klinicznych.

Szczegóły obrazuje poniższa tabela.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<u>Wytyczne dotyczą leczenia osób dorosłych.</u> Leczenie ALL/LBL ma charakter radykalny i jest prowadzone z intencją wyleczenia chorego. Wybór schematu terapeutycznego głównie determinują obecność lub brak genu fuzyjnego BCR-ABL1/t(9;22) oraz wiek chorego. Ze względu na brak randomizowanych badań w tej stosunkowo rzadkiej chorobie u dorosłych nie istnieją powszechnie przyjęte standardy chemioterapii (...). W Europie i na świecie przeprowadza się dwa typy programów chemioterapii: wielolekowe schematy wzorowane na protokołach pediatrycznych oraz program hyper-CVAD (IIA) [3, 9]. W protokołach podobnych do pediatrycznych leczenie opiera się na wielolekowej chemioterapii, która jest podzielona na 4 fazy: fazę przedleczenia, leczenie indukujące, konsolidujące i podtrzymujące remisji. (...). Natomiast po leczeniu opartym na protokołach pediatrycznych częściej obserwuje się działania niepożądane charakterystyczne dla asparaginazy, takie jak toksyczność wątrobowa, zapalenie trzustki i powikłania zakrzepowozatorowe. <i>Poziom dowodów: nie wskazano.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCI 2025 (USA)	Obecne podejście do terapii konsolidacyjnej w przypadku ALL obejmuje krótkotrwałą, stosunkowo intensywną chemioterapię, po której następuje: • długotrwała terapia przy niższych dawkach (terapia podtrzymująca); • allogeniczny przeszczep szpiku kostnego. Ponieważ optymalna terapia konsolidacyjna dla pacjentów z ALL nadal nie jest jednoznacznie określona, pacjenci powinni rozważyć udział w badaniach klinicznych. Agresywne schematy leczenia oparte na cyklofosfamidzie, podobne do tych stosowanych w agresywnym chłoniaku nieziarniczym, wykazały poprawę wyników w postaci przedłużonego czasu przeżycia bez nawrotu choroby (DFS) u pacjentów z ALL komórek B. <i>Poziom dowodów: nie wskazano.</i>
SITC 2020 (Międzynarodowe)	<u>Immunoterapia w leczeniu pacjentów chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL)</u> Rekomendacje: • Chociaż wiele immunoterapii odgrywa pewną rolę w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką w różnych okolicznościach, w każdym momencie należy rozważyć włączenie do badania klinicznego. • Nowe, eksperymentalne leki powinny być podawane w ośrodkach, które mają odpowiednie wsparcie, infrastrukturę i podspecjalizację. • Pacjentom z nowo zdiagnozowanym B-ALL, u których po chemioterapii indukcyjnej potwierdzono obecność choroby resztkowej, należy zaproponować blinatumomab. • Wyniki leczenia pacjentów z chorobą resztkową są zazwyczaj niekorzystne, dlatego też należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, aby pomóc osiągnąć status MRD-ujemny. <i>Siła zalecenia i jakość dowodów: nie wskazano.</i> <i>Zalecenia oparto na recenzowanej literaturze i konsensusie w ramach panelu ekspertów. Konsensus zdefiniowano jako zgodność ≥75% członków panelu ekspertów.</i>
NCCN 2025 (USA)	<u>Terapia konsolidacyjna u pacjentów pediatrycznych B-ALL ABL1-ujemnych lub ABL-like</u> • Całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>, CR): ○ z chorobą resztkową (ang. <i>minimal residual disease</i>, MRD): – ABL1-ujemny B-ALL wysokiego ryzyka: ▪ badania kliniczne (preferowane); ▪ cyklofosfamid, cytarabina, merkaptopuryna, winkrystyna, pegaspargaza/ kalaspargaza + blinatumomab; ▪ metotreksat dokanałowo; – ABL1-like B-ALL: ▪ badania kliniczne (preferowane); ▪ z cyklofosfamid, cytarabina, merkaptopuryna, winkrystyna, pegaspargaza/ kalaspargaza + dazatynib (CRLF2- i fuzja ABL)/ ruksolitynib (CRLF2+ lub CRLF2- z fuzją JAK, rearanżacją EPOR, zmianą SH2B3, insercją/delecją IL7R) + blinatumomab; ▪ wysokie dawki metotreksatu, merkaptopuryna, deksametazonwinkrystyna, cyklofosfamid, etopozyd, wysokie dawki cytarabiny, pegaspargaza/ kalaspargaza, doksorubicyna + dasantynib + blinatumomab (fuzja ABL); ▪ Total Therapy XVII + dazantynib (fuzja ALK) ± ruksolitynib (aktywacja szlaku JAK-STAT) + blinatumomab; ▪ metotreksat dokanałowo; ○ bez choroby resztkowej (MRD): – kontynuacja terapii opartej na stratyfikacji ryzyka + blinatumomab; <u>Terapia konsolidacyjna u pacjentów pediatrycznych B-ALL ABL1-dodatnich:</u> • grupa wysokiego ryzyka (odpowiedź mniejsza niż CR (ang. <i>less than CR</i>), choroba resztkowa): ○ badania kliniczne (preferowane); ○ chemioterapia + blinatumomab + TKI; ○ blinatumomab + TKI; ○ tisagenlecleucel (kategoria 2B). <i>Siła dowodów: Wszystkie rekomendacji są kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej.</i> <i>Siła rekomendacji:</i> 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji; <i>Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz, w stosownych przypadkach, przystępności cenowej;</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Inne rekomendowane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników;</i> <i>Interwencje użyteczne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem).</i>

3.4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnej blinatumomab we wskazaniu: w fazie konsolidacji w pierwszej linii leczenia pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/home/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.02.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *blinatumomab*, *Blinicyto*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CDA-AMC 2025), jedną z udowodnioną umiarkowaną wartością dodaną klinicznie (HAS 2025) oraz dwie z udowodnioną dodatkową wartością kliniczną (G-BA 2022, IQWiG 2021).

Autorzy kanadyjskiej rekomendacji CDA-AMC 2025, wskazują na korzystne wyniki badania klinicznego u pacjentów pediatrycznych, które sugerowały opóźnienie nawrotu choroby po dodaniu Blinicyto do chemioterapii. Ponadto, w rekomendacji wskazuje się na niezaspokojone potrzeby pacjentów, jednocześnie zaznaczając, że aby refundacja była efektywna kosztowo, konieczna jest obniżka ceny produktu Blinicyto.

We francuskiej rekomendacji HAS 2025 wskazano, że Blinicyto zapewnia umiarkowaną wartość dodaną klinicznie w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią w ramach leczenia pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 miesiąca do 1 roku z wysokim ryzykiem pierwszego nawrotu B-ALL.

Rekomendacje niemieckie G-BA 2022 oraz IQWiG 2021 wskazują na udowodnienie dodatkowej korzyści ze stosowania blinatumomabu u pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 r.ż. z wysokim ryzykiem nawrotu B-ALL, CD19 pozytywną, bez chromosomu Filadelfia (Ph-) w ramach terapii konsolidacyjnej.

W wytycznych NCPE 2021 odstąpiono od przeprowadzenia pełnej oceny HTA, zaś wytyczne AWMSG 2025 są w trakcie rozpatrywania przez Panel Weryfikacyjny.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące blinatumomabu w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2025 (Walia) https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/blinatumomab-blincyto5/	Leczenie pierwszego rzutu (<i>off-label</i>) pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 miesiąca do 17 lat, u których zdiagnozowano B-ALL, CD19 pozytywną, w połączeniu ze standardową chemioterapią.	W trakcie rozpatrywania przez Panel Weryfikacyjny AWMSG.
CDA-AMC 2025 (Kanada) https://www.cda-amc.ca/blinatumomab-0	Leczenie pacjentów dorosłych i pediatrycznych z B-ALL, CD19 pozytywną, bez chromosomu Filadelfia (Ph-), w fazie konsolidacyjnej wielofazowej chemioterapii w ramach pierwszej linii leczenia.	Rekomendacja pozytywna warunkowo Kanadyjska Agencja Leków rekomenduje, aby produkt leczniczy Blincyto był refundowany w ramach publicznych programów lekowych w leczeniu pacjentów z B-ALL, CD19 pozytywną, bez chromosomu Filadelfia (Ph-), w fazie konsolidacyjnej wielofazowej chemioterapii, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów: • będzie przepisywany przez klinicystów posiadających doświadczenie w leczeniu ALL, w wyspecjalizowanych ośrodkach onkologicznych. • koszt Blincyto zostanie obniżony. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> • Dowody z badania klinicznego u dorosłych wykazały, że pacjenci żyli dłużej i doświadczali opóźnienia nawrotu choroby po dodaniu Blincyto do chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią. Dowody z badania klinicznego u pacjentów pediatrycznych sugerowały opóźnienie nawrotu choroby po dodaniu Blincyto do chemioterapii. • Blincyto odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów, opóźniając progresję choroby, oferując możliwy do kontrolowania profil toksyczności i zapewniając dodatkową opcję terapeutyczną. Możliwość podawania Blincyto w domu może poprawić jakość życia pacjentów i opiekunów. • Na podstawie oceny CDA-AMC dowodów ekonomicznych Blincyto może nie stanowić opłacalnej wartości dla systemu ochrony zdrowia przy publicznej cenie katalogowej, ze względu na niepewność wyników w analizach podgrup. W związku z tym konieczna jest redukcja ceny.
HAS 2025 (Francja) https://www.has-sante.fr/jcms/p_363580_6/fr/blincyto-blinatumomab-leucemie-aigue-lymphoblastique-lal-chez-le-nourrisson	Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 miesiąca do 1 roku z B-ALL, CD19 pozytywną, bez chromosomu Filadelfia (Ph-), z grupy wysokiego ryzyka nawrotu w ramach terapii konsolidacyjnej	Udowodniono umiarkowaną wartość dodaną klinicznie (CAV III) Komisja ds. Przejrzystości uznaje, że Blincyto (blinatumomab) zapewnia umiarkowaną wartość dodaną klinicznie (CAV III) w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią w leczeniu pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 miesiąca do 1 roku z wysokim ryzykiem pierwszego nawrotu B-ALL, CD19 pozytywną, bez chromosomu Filadelfia (Ph-) w ramach trzeciego bloku terapii konsolidującej.
G-BA 2022 (Niemcy) https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5233/2022-01-20_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-703_EN.pdf IQWiG 2021 (Niemcy) https://www.iqwig.de/en/projects/g21-23.html	Leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 r.ż. z wysokim ryzykiem nawrotu B-ALL, CD19 pozytywną, bez chromosomu Filadelfia (Ph-) w ramach terapii konsolidującej	Udowodniono dodatkową korzyść. Federalny Wspólny Komitet (G-BA) w dniu 20.01.2022 r. podjął uchwałę o zmianie Dyrektywy Lekowej (AM-RL), dodając blinatumomab do załącznika XII. Decyzję argumentowano zakresem dodatkowej korzyści dla liczby pacjentów oraz grup pacjentów, w odniesieniu do których istnieje terapeutycznie istotna dodatkowa korzyść. Ocena IQWiG oceniała wyłącznie informacje dot. liczby pacjentów oraz kosztów przedstawionych w dokumencie producenta leku.
NCPE 2021 (Irlandia) https://www.ncpe.ie/blinatumomab-blincyto-hta-id-21031/	Leczenie pacjentów pediatrycznych (w wieku od 1 roku) z wysokim ryzykiem pierwszego nawrotu B-ALL, bez chromosomu Filadelfia (Ph-), z grupy wysokiego ryzyka, jako część terapii konsolidacyjnej.	Nie zaleca się przeprowadzenia pełnej oceny HTA. NCPE rekomenduje aby blinatumomab nie był rozważany do refundacji przy proponowanej cenie.

B-ALL – białaczka z linii limfocytów B; Ph- – ujemny chromosom Philadelphia.

3.5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych – Konsultanta Krajowego oraz Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

W procesie przygotowywania raportu otrzymano 2 opinie eksperckie od: Konsultanta Krajowego prof. dr. hab. n. med. Jana Styczyńskiego oraz Konsultanta Wojewódzkiego dr. hab. n. med. Radosława Chabera.

Eksperci zgodnie wskazali, iż populacja docelowa (obecna liczba chorych i nowe przypadki) wyniesie około 30–40 pacjentów rocznie. W ocenie ekspertów blinatumomab będzie stosowany w drugiej części konsolidacji (konsolidacja B) i będzie możliwe zastosowanie go również w kolejnej linii leczenia, tj. w przypadku wznowy. Konsultanci podkreślili, że blinatumomab poprawia wyniki leczenia w grupie pacjentów wysokiego ryzyka o około 7–10%. Jedynym zidentyfikowanym problemem jest wysoki koszt leku. Ponadto zarówno prof. Jan Styczyński, jak i dr hab. Radosław Chaber wskazali, iż refundacja blinatumomabu w ramach programu lekowego B.56, nie będzie generowała dodatkowych kosztów związanych z diagnostyką i monitorowaniem leczenia.

Komentarz Analityków

Publikacja Gupta 2025 opisuje wyniki badania, w którym pacjenci chorowali na białaczkę zarówno standardowego, jak i wysokiego ryzyka. Publikacja van der Sluis 2023 opisuje jedynie stosowanie blinatumomabu w grupie niemowląt z rearanżacją genu KMT2A. Ponadto niemowlęta były również włączane do badań opisanych w niniejszym opracowaniu analitycznym. Pozostałe publikacje wykorzystują wyniki badania NCT02393859, które zostały szczegółowo opisane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa. W związku z powyższym odstąpiono od opisu dowodów naukowych wskazanych przez ekspertów w przedstawionych opiniach.

Szczegóły opinii przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8. Zestawienie otrzymanych opinii eksperckich

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr hab. n. med. Radosław Chaber Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
1. Populacja – Pacjenci ≤18 r.ż. z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka spełniający kryteria włączenia do PL B.65: • Obecna liczba chorych w Polsce • Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce • Liczba pacjentów rocznie, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	• 30–40 • 30–40 • 30–40	• 30–40 • 30–40 • 30–40
2. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby: • Punkt końcowy (minimalna istotnie kliniczna różnica)	• <i>Przeżycie, przeżycie bez nawrotu choroby (przeżycie bez nawrotu choroby)</i>	• <i>Przeżycie całkowite (overall survival), przeżycie wolne od nawrotu (relapse-free survival) (przeżycie bez nawrotu choroby)</i>
3. Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Chemioterapia wielolekowa (technologia najtańsza): odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 100% odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 0%</i>	<i>Chemioterapia (technologia najtańsza): odsetek pacjentów stosujących aktualnie: 100% odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: 0%</i>
4. Jaki odsetek nowodiagnostowanych pacjentów pediatricznych z ostrą białaczką limfoblastyczną stanowi w Polsce grupa wysokiego ryzyka? Proszę podać źródło informacji.	18–20% (Kowalczyk i wsp. Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):E307-E310. doi: 10.1002/ajh.25619)	18–20% (Kowalczyk i wsp. Am J Hematol. 2019 Nov;94(11):E307-E310. doi: 10.1002/ajh.25619)
5. Które substancje (ze schematu chemioterapii) są obecnie podawane w fazie konsolidacji w populacji docelowej i czy schemat ten odpowiada chemioterapii podawanej w badaniu cALL-POL, prowadzonego przez Agencję Badań Medycznych?	<i>Metotreksat, cyklofosfamid, ifosfamid, etopozyd, winkrystyna, asparaginaza, windezyna, deksametazon – w kombinacjach w blokach chemioterapii HC1, HC2, HC3 zgodnie z programem lekowym w badaniu cALL-POL.</i>	<i>Metotreksat, cyklofosfamid, ifosfamid, etopozyd, winkrystyna, asparaginaza, windezyna, deksametazon – w kombinacjach w blokach chemioterapii HC1, HC2, HC3 zgodnie z programem lekowym w badaniu cALL-POL.</i>
6. Czy w ramach proponowanego programu lekowego blinatumomab będzie możliwy do zastosowania w kolejnych liniach leczenia w przypadku wznowy choroby u pacjentów, którzy byli leczeni tym lekiem w I linii leczenia? Czy pomiędzy pacjentami leczonymi w I linii chemioterapią a blinatumomabem będą występowały różnice w możliwych do zastosowania schematach leczenia w kolejnych liniach?	<i>Blinatumomab będzie stosowany tylko w drugiej części konsolidacji (konsolidacja B). Pozostałe etapy leczenia będą oparte na chemioterapii (indukcja remisji; konsolidacja A; podtrzymywanie remisji; ew. transplantacja komórek krwiotwórczych). W przypadku wznowy choroby, blinatumomab będzie możliwy do zastosowania w kolejnych liniach leczenia. Nie będą występować różnice pomiędzy pacjentami leczonymi w I linii a możliwych do zastosowania schematach leczenia w kolejnych liniach. Różnice polegają na sytuacji medycznej pacjenta.</i>	<i>W ramach proponowanego programu lekowego blinatumomab będzie stosowany wyłącznie w drugiej części konsolidacji (konsolidacja B), podczas gdy pozostałe etapy leczenia – indukacja remisji, konsolidacja A, podtrzymywanie remisji oraz ewentualna transplantacja komórek krwiotwórczych – będą oparte na chemioterapii. W przypadku wznowy choroby u pacjentów, którzy otrzymali blinatumomab w ramach konsolidacji B w pierwszej linii leczenia, lek ten będzie możliwy do ponownego zastosowania w kolejnych liniach terapii. Nie będą występować różnice pomiędzy pacjentami leczonymi w pierwszej linii leczenia z zastosowaniem blinatumomabu a możliwymi do wykorzystania schematami terapeutycznymi w kolejnych liniach.</i>

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr hab. n. med. Radosław Chaber Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
		Wybór konkretnego schematu leczenia w sytuacji wznowy będzie determinowany przede wszystkim indywidualną sytuacją medyczną pacjenta, a nie faktem wcześniejszego zastosowania blinatumomabu w pierwszej linii.
7. Czy w Państwa opinii włączenie do refundacji wnioskowanego leku w I linii leczenia w PL B.65 będzie generowało dodatkowe koszty w zakresie diagnostyki i monitorowania leczenia pacjentów?	Włączenie do refundacji wnioskowanego leku w I linii leczenia w PL B.65 NIE będzie generowało dodatkowych kosztów w zakresie diagnostyki i monitorowania leczenia pacjentów.	Włączenie do refundacji wnioskowanego leku w I linii leczenia w PL B.65 NIE będzie generowało dodatkowych kosztów w zakresie diagnostyki i monitorowania leczenia pacjentów.
8. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, czyli chemioterapii to: (1) znaczna toksyczność, zwłaszcza w blokach HC1, HC2, HC3; (2) ograniczona skuteczność chemioterapii u pacjentów zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka.	Aktualne leczenie z wykorzystaniem chemioterapii wielolekowej wiąże się ze znaczną toksycznością, zwłaszcza w blokach HC1, HC2, HC3; oraz wykazuje ograniczoną skuteczność u stosunkowo dużego odsetka pacjentów zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka.
9. Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Dotychczasowe dane z badań naukowych pokazują, że zastosowanie blinatumomabu zamiast części chemioterapii poprawia wyniki leczenia (przeżycie; przeżycie wolne od nawrotów) w grupie pacjentów wysokiego ryzyka o około 7–10%. Poza kosztem leku, nie widzę dodatkowych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii. Raportowane odsetki powikłań infekcyjnych są podobne jak w przypadku chemioterapii bloków HC.	Blinatumomab poprawia wyniki leczenia w grupie pacjentów wysokiego ryzyka o około 7–10%. Problemem może być wysoki koszt leku.
10. Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie dostrzegam takich problemów.	Podanie blinatumomabu odbywa się w specjalistycznych klinikach onkologii i hematologii dziecięcej wg obowiązujących protokołów terapeutycznych zaakceptowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Dlatego uważam, że ryzyko nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją tego leku jest niewielkie.
11. Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Nie dostrzegam takich grup pacjentów. Pacjenci wysokiego ryzyka, to już wyselekcjonowana grupa pacjentów.	Grupa wysokiego ryzyka w BCP-ALL jest wąską subpopulacją pacjentów i w całości może odnieść korzyści ze stosowania tego leku.
12. Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Optymalnie, terapia blinatumomabem powinna być dostępna dla wszystkich pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną linii B-komórkowej w pierwszej linii leczenia (czyli około 180–200 spośród wszystkich 220–240 dzieci).	Na podstawie obecnych wyników badań klinicznych, terapia blinatumomabem powinna być dostępna dla wszystkich pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną linii B-komórkowej w pierwszej linii leczenia.

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	dr hab. n. med. Radosław Chaber Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
13. Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.) inne niż ww., które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	• Gupta i wp. <i>Blinatumomab in Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children</i>. <i>N Engl J Med</i>. 2025 Feb 27;392(9):875-891. doi: 10.1056/NEJMoa2411680. • Van der Sluis i wsp. <i>Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia</i>. <i>N Engl J Med</i>. 2023 Apr 27;388(17):1572-1581. doi: 10.1056/NEJMoa2214171. • Canichella i wsp. <i>Integrating Blinatumomab in the Frontline Treatment in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A New Era in Therapeutic Management</i>. <i>J Clin Med</i>. 2025 Mar 18;14(6):2055. doi: 10.3390/jcm14062055. • Rabik i wsp. <i>FDA Approval Summary: Blinatumomab for the Treatment of B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in the Consolidation Phase of Multiphase Chemotherapy</i>. <i>Clin Cancer Res</i>. 2025 Oct 15;31(20):4230-4238. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-25-1034.	• Gupta i wp. <i>Blinatumomab in Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children</i>. <i>N Engl J Med</i>. 2025 Feb 27;392(9):875-891. doi: 10.1056/NEJMoa2411680. • Van der Sluis i wsp. <i>Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia</i>. <i>N Engl J Med</i>. 2023 Apr 27;388(17):1572-1581. doi: 10.1056/NEJMoa2214171. • Canichella i wsp. <i>Integrating Blinatumomab in the Frontline Treatment in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A New Era in Therapeutic Management</i>. <i>J Clin Med</i>. 2025 Mar 18;14(6):2055. doi: 10.3390/jcm14062055. • Rabik i wsp. <i>FDA Approval Summary: Blinatumomab for the Treatment of B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in the Consolidation Phase of Multiphase Chemotherapy</i>. <i>Clin Cancer Res</i>. 2025 Oct 15;31(20):4230-4238. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-25-1034.
14. Inne uwagi	Nie zgłaszam.	brak

3.6. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.¹ we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0), refundacji podlegają następujące substancje czynne:

- w ramach refundacji aptecznej: deksametazon;
- w ramach programu lekowego:
 - ponatynib (w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL u dorosłych pacjentów z obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia);
 - blinatumomab (od 2. lub kolejnej linii leczenia dzieci i dorosłych pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia; w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową dorosłych pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia);
 - inotuzumab ozogamcyny (od 2. lub kolejnej linii leczenia dorosłych pacjentów bez względu na obecność chromosomu Filadelfia);
 - tisagenlecleucel (pacjenci w wieku do 25 lat włącznie z oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną);
 - breksukabtagen autoleucel (pacjenci w wieku 26 lat i powyżej z oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną)
- w ramach chemioterapii:
 - bleomycyna;
 - chlorambucyl;
 - cisplatyna;
 - kładrybina;
 - cyklofosfamid;
 - cytarabina;
 - dakarbazyna;
 - doksorubicyna;
 - epirubicyna;
 - etopozyd;
 - fludarabina;
 - ifosfamid;
 - merkaptopuryna;
 - metotreksat;
 - pegaspargaza;
 - rytuksymab;
 - tioguanina;
 - winkrystyna;
 - imatynib;
 - nelarabina (w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych);
 - dazatynib (leczenie dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) oraz dorosłych chorych na kryzę limfoblastyczną przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku: oporności lub niepowodzenia leczenia (np. brak całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub większej odpowiedzi

¹ Obwieszczenie MZ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> (dostęp: 05.02.2026).

molekularnej po leczeniu konsolidującym remisję) albo wznowy hematologicznej lub molekularnej (narastanie mierzalnej choroby resztkowej), jeśli protokół wcześniejszego leczenia nie obejmował dazatynibu lub gdy wystąpiły objawy nietolerancji imatynibu w trakcie wcześniejszej terapii w stopniu uniemożliwiającym dalsze jego stosowanie, lub gdy uzyskano całkowitą remisję hematologiczną lub odpowiedź molekularną w wyniku leczenia dazatynibem i prowadzone jest leczenie podtrzymujące obejmujące dazatynib, w tym po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (w szczególności jeśli przed przeszczepieniem nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej), lub gdy przy rozpoznaniu lub na jakimkolwiek etapie leczenia stwierdzono pierwotne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN); leczenie w skojarzeniu z chemioterapią dzieci i młodzieży do lat 18 z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (Ph+)).

Komentarz Analityków:

Oceniane wskazanie dotyczy pierwszej linii leczenia w fazie konsolidacji, pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka. Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego B.65. refundacji nie podlega żadna substancja czynna obejmująca przedmiotową populację pacjentów.

Dodatkowo w katalogu chemioterapii, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna, wskazano nelarabinę, która obejmuje leczenie pacjentów chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną T-komórkową oraz dazatynib, który obejmuje leczenie dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia oraz leczenie w skojarzeniu z chemioterapią dzieci i młodzieży do lat 18 z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia.

Pozostałe substancje czynne wymienione w katalogu chemioterapii obejmują wskazanie szersze niż oceniane, tj. ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10: C91.0) bez wskazania szczegółów dotyczących populacji.

4. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

4.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu w fazie konsolidacji w pierwszej linii leczenia pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka, dokonano przeszukiwania w bazie informacji medycznej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Korzystano ponadto z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny), a także z referencji włączonych do analizy dowodów naukowych. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 20.01.2026 r.

Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 8.1 niniejszego opracowania.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do niniejszego przeglądu.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci pediatryczni z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z grupy wysokiego ryzyka kwalifikująca się do leczenia konsolidacyjnego.	Populacja inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Blinatumomab	Inna interwencja
Komparator	Bez ograniczeń	
Punkty końcowe	• Przeżycie całkowite (OS). • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS). • Status minimalnej choroby resztkowej (MRD). • Bezpieczeństwo.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	• Przeglądy systematyczne z/bez metaanalizy, spełniające kryteria PICOS co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji. • Badania randomizowane z grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (jednoramienne). • Badania dotyczące efektywności praktycznej.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Inne	• Publikacje w języku polskim i angielskim.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.

4.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono dowody naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności spośród zidentyfikowanych w ramach przeglądu opracowań dla analizowanego wskazania, tj. przegląd systematyczny (Queudeville 2021) oraz pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (Locatelli, badanie NCT02393859). Dodatkowo w analizie uwzględniono materiały przedłożone przez Konsultanta Krajowego, dotyczące wyników polskiego badania cALL-POL.

Tabela 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
cALL-POL (AIEOP-BFM 2017 Poland) Publikacje: Młynarski 2025,  Źródło finansowania: Agencja Badań Medycznych	<u>Typ badania:</u> • III fazy; • randomizowane (1:1), • prowadzone metodą otwartej próby • wieloośrodkowe, prowadzone w Polsce (). <u>Interwencja:</u> Blinatumomab <u>Komparator:</u> terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> , SoC) – chemioterapia: merkaptopuryna, tioguanina, kryzantaspaza, pegaspargaza, daunorubicyna, prednizolon, prednizon, cyklofosfamid, etopozyd, deksametazon, metotreksat, cytarabina, winkrystyna, ifosfamid, fludarabina, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, bortezomib, windesyna. <u>Mediana okresu obserwacji:</u> 22,17 miesiąca.	<u>Wybrane kryteria włączania (wybrane):</u> • nowo zdiagnozowana ostra białaczka limfoblastyczna lub • nowo zdiagnozowana ostra białaczka o mieszanym fenotypie (MPAL) spełniająca jedno z poniższych kryteriów: ○ bifenotypowa z dominacją linii T lub B. ○ bilinealna z dominującą populacją limfoblastyczną lub jeśli istnieje inne mające podstawy uzasadnienie leczenia pacjenta schematem leczenia ALL; • nowo rozpoznana ostra białaczka niezróżnicowana; • wiek <18 lat (do 17 lat i 365 dni) w dniu rozpoznania. <u>Liczba pacjentów:</u> 	<u>Pierwszorzędowe:</u> • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszego zdarzenia, tj. brak odpowiedzi cytomorfologicznej lub molekularnej (oporność na leczenie zgodne z protokołem, uznawana za zdarzenie po leczeniu konsolidacyjnym - bloki HR lub terapia blinatumomabem), nawrót, drugi nowotwór złośliwy lub śmierć z jakiegokolwiek przyczyny. • Częstość występowania zdarzeń niepożądanych: 4. stopnia lub zgonów, SAEs, AESIs. • Odsetek dzieci z ujemnym MRD po 1. i 3. cyklu leczenia blinatumomabem lub chemoterapią. <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> • Czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. • Czas od pierwszego dnia pierwszego cyklu leczenia do wystąpienia zdarzenia: zgonu z dowolnej przyczyny (dla OS), zgonu, nawrotu choroby, kolejnego nowotworu lub braku odpowiedzi molekularnej (dla EFS).
NCT02393859 Publikacje: Locatelli 2021, Locatelli 2021a, Locatelli 2022, Locatelli 2025 Źródło finansowania: Amgen	<u>Typ badania:</u> • III fazy; • randomizowane (1:1), • prowadzone metodą otwartej próby • wieloośrodkowe (103 ośrodki w 24 krajach, w tym w Polsce). <u>Interwencja:</u> Blinatumomab, podawany w dawce 15 mcg/m ² drogą dożylną przez 4 tygodnie. <u>Komparator:</u> chemioterapia konsolidacyjna HC3, podawana przez tydzień po którym następują 3 tygodnie bez leczenia Standardowa intensywna chemioterapia konsolidacyjna HC3 obejmuje: – deksametazon (10 mg/m²/dobę dożylnie w dniach 1–6), – winkrystynę (1,5 mg/m²/dobę dożylnie w dniach 1 i 6), – daunorubicynę (30 mg/m² dożylnie w ciągu 24 godzin w dniu 5), – metotreksat (1 g/m² dożylnie przez 36 godzin w dniu 1),	<u>Wybrane kryteria włączania (wybrane):</u> • pacjenci z ujemnym chromosomem Filadelfia (Ph-) i wysokim ryzykiem pierwszego nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej typu B; • pacjenci z odsetkiem blastów w szpiku kostnym <5% (M1) lub odsetkiem blastów w szpiku kostnym <25% i ≥5% (M2) w momencie randomizacji; • wiek >28 dni i <18 lat <u>Liczba pacjentów:</u> 111 pacjentów, w tym: • 54 pacjentów w ramieniu blinatumomabu; • 57 pacjentów w ramieniu chemioterapii.	<u>Pierwszorzędowe:</u> • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS). <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> • Przeżycie całkowite (OS). • Odsetek pacjentów z ujemnym MRD. • Skumulowana częstość nawrotów (ang. <i>Cumulative Incidence of Relapse</i>, CIR). • Śmiertelność w ciągu 100 dni po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych krwiotwórczych (alloHSCT). • Częstość występowania TEAEs, TRAEs, AESIs.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
	– ifosfamid (800 mg/m² dożylnie przez 1 godzinę w dniach 2–4) – pegylowaną [PEG]-asparaginaza (1000 U/m² dożylnie przez 2 godziny lub domięśniowo w dniu 6) lub w przypadku alergii, erwinia-asparaginazę (20 000 jednostek/m² dożylnie lub domięśniowo co 48 godzin, łącznie 6 dawek). <u>Mediana okresu obserwacji (EFS):</u> • analiza pierwotna: 22,4 miesiąca (data odcięcia: 17.07.2019); • analiza końcowa: 51,9 miesiąca (data odcięcia: 21.11.2022).		

AESIs – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*), B-ALL – białaczka z linii limfocytów B; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*), [REDACTED], MRD – status minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease status*), OS – przeżycie wolne (ang. *overall survival*), Ph- – ujemny chromosom Philadelphia. [REDACTED], SAEs – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*), TEAE – zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*), TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*)

4.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

4.3.1. Analiza skuteczności

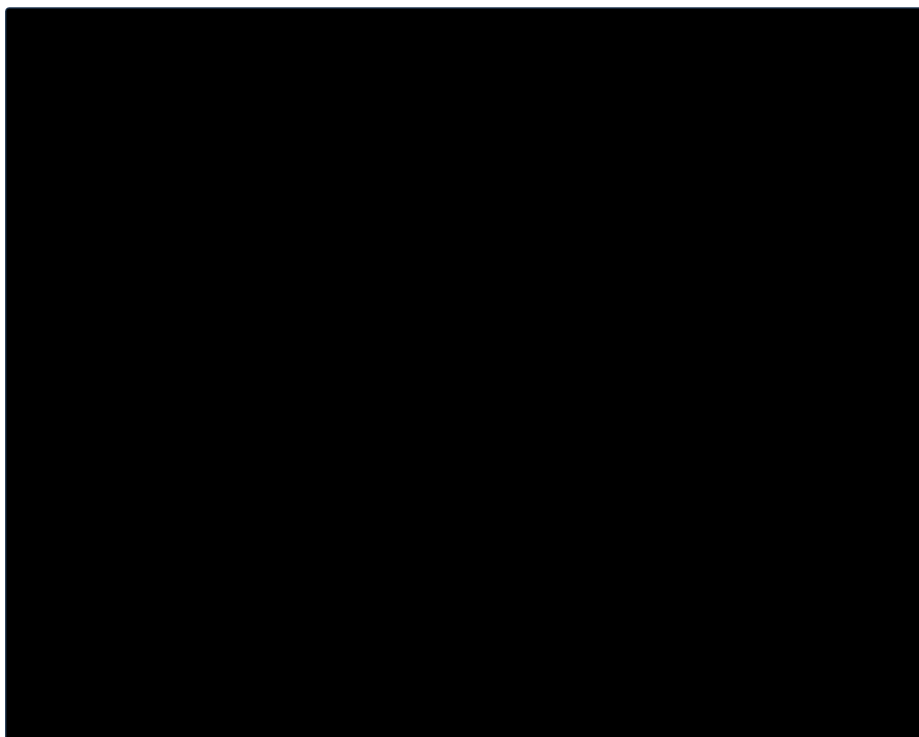
Wyniki porównania bezpośredniego blinatumomab vs chemioterapia – RCT cALL-POL (AIEOP-BFM 2017 Poland)

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

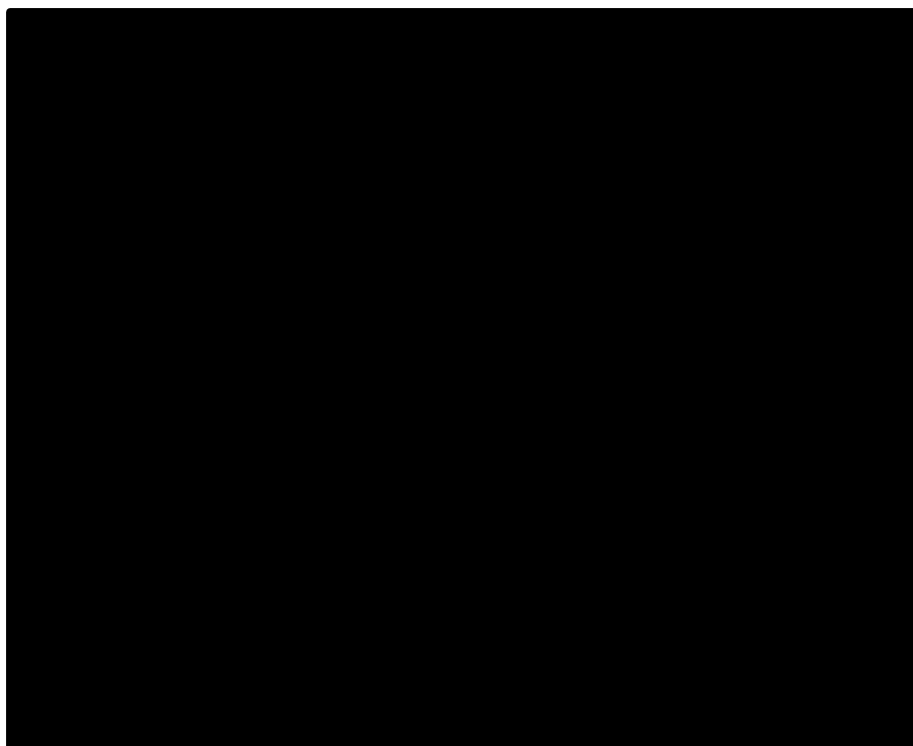


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

Dodatkowo przeprowadzono analizę EFS [redacted], z podziałem na określone cechy kliniczne [redacted], status MRD: [redacted], po pierwszym, drugim czy trzecim cyklu leczenia. Istotne statystycznie różnice potwierdzono [redacted] w przypadku statusu MRD po 1. (HR=3,40 (95%CI: 1,02; 11,40); p=0,0472), [redacted] i 3. (HR=9,90 (95%CI: 2,85; 34,33); p=0,0003) cyklu leczenia.

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

Ujemny status obecności minimalnej choroby resztkowej (MRD)

W populacji ■ odsetki pacjentów z ujemnym wynikiem MRD po kolejnych cyklach leczenia wyniosły: 97,3%, ■ i 97,3% w ramieniu blinatumomabu i 56,8%, ■ i 64,9% w ramieniu chemioterapii.

Szczegółowe wyniki dotyczące statusu MRD w badaniu cALL-POL po 1.–3. cyklu leczenia blinatumomabem lub chemioterapią przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Status MRD w badaniu cALL-POL, populacja ■

Status MRD n (%)	Populacja ■		Populacja ■	
	Blinatumomab ■	Chemioterapia ■	Blinatumomab ■	Chemioterapia ■
po 1. cyklu chemioterapii lub blinatumomabu				
Negatywny $\leq 10^{-4}$	■	■	■ (97,3)	■ (56,8)
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
po 2. cyklu chemioterapii lub blinatumomabu				
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
po 3. cyklu chemioterapii lub blinatumomabu				
Negatywny $\leq 10^{-4}$	■	■	■ (97,3)	■ (64,9)
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

MRD – status minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease status*), ■

Istotną statystycznie różnicę w wynikach na korzyść blinatumomabu potwierdzono jedynie po 1. cyklu leczenia ■ w populacji ■ (RR=0,10 (95%CI: 0,01; 0,74) p=0,0033).

Tabela 12. Wyniki związane ze statusem MRD w badaniu cALL-POL, populacja [REDACTED]

Status MRD n (%)	Blinatumomab	Chemioterapia	RR (95%CI)	wartość p non-inferiority 5%/ superiority
Populacja [REDACTED]				
po 1. cyklu chemioterapii/ blinatumomabu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
po 3. cyklu chemioterapii/ blinatumomabu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja [REDACTED]				
po 1. cyklu chemioterapii/ blinatumomabu	[REDACTED]	[REDACTED]	0,10 (0,01; 0,74)	[REDACTED] 0,0033
	[REDACTED]	[REDACTED]		
po 3. cyklu chemioterapii/ blinatumomabu	[REDACTED]	[REDACTED]	0,17 (0,02; 1,32)	[REDACTED] 0,0535
	[REDACTED]	[REDACTED]		

[REDACTED], MRD – status minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease status*), [REDACTED] RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Wyniki porównania bezpośredniego blinatumomab vs chemioterapia – RCT NCT02393859

Przeżycie całkowite (OS)

W momencie analizy końcowej (mediana okresu obserwacji: 55,2 mies.) zmarło 11 (20,4%) pacjentów w grupie blinatumomabu i 28 (49,1%) w grupie chemioterapii. Potwierdzono również istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora – HR=0,32 ((95%CI: 0,16; 0,65) p=0,001).

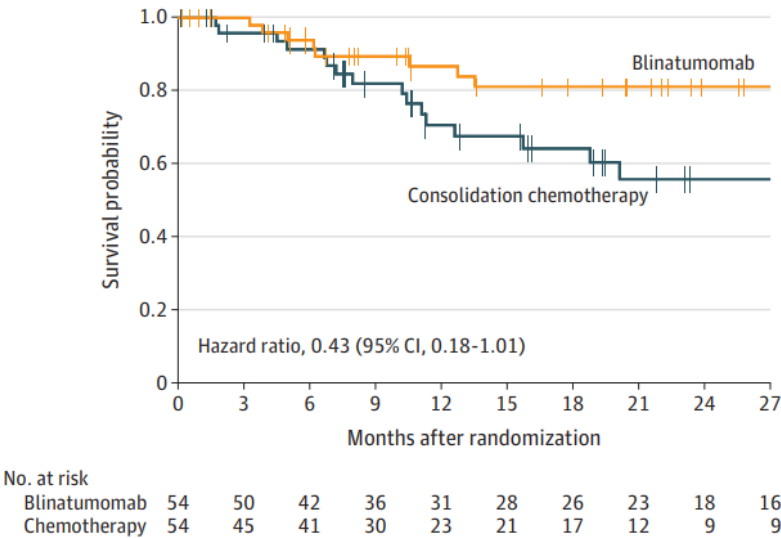
Prawdopodobieństwo OS w 24. i 60. mies. wyniosło odpowiednio: 81,1% i 55,8% w grupie leczonej blinatumomabem oraz 78,4% i 41,4% w grupie leczonej chemioterapią.

Szczegółowe wyniki związane z przeżyciem całkowitym przedstawiono w tabeli poniżej.

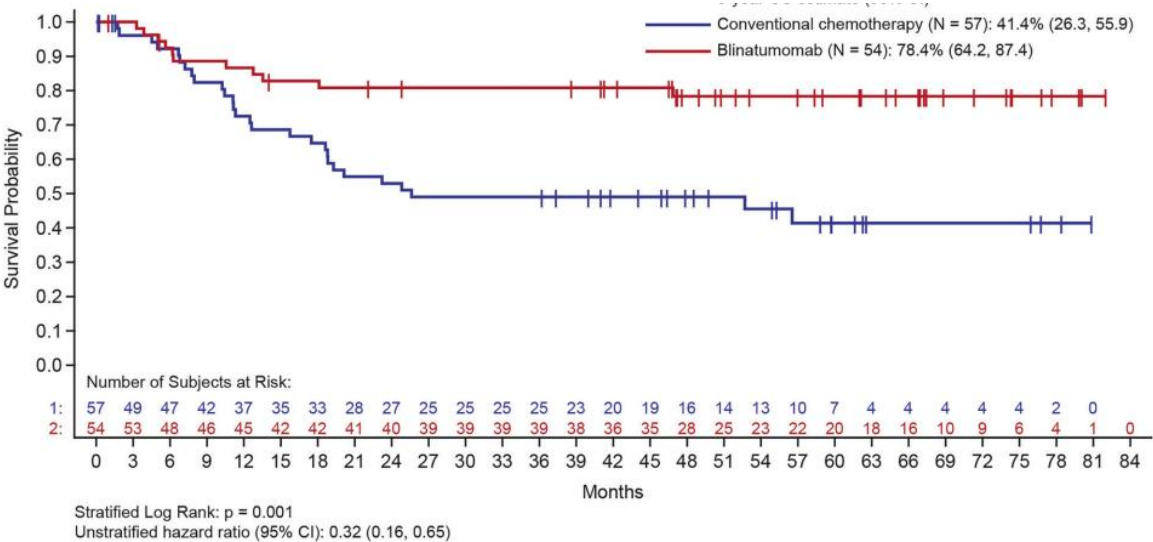
Tabela 13. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu NCT02393859

Publikacja	Mediana okresu obserwacji [miesiące] (data odcięcia danych)	Przeżycie całkowite (OS)	Blinatumomab	Chemioterapia	HR (95%CI)	Wartość p
Locatelli 2021	19,5 (17.07.2019)	Zgon n/N (%)	8/54 (14,8)	16/54 (29,6)	0,42 (0,18; 0,99)*	b.d.
		OS w 24. miesiącu [%] (95%CI)	81,1 (65,5; 90,2)	55,8 (36,9; 71,0)		
Locatelli 2025	55,2 (21.11.2022)	Zgon n/N (%)	11/54 (20,4)	28/57 (49,1)	0,32 (0,16; 0,65)	0,001
		OS w 60. miesiącu [%] (95%CI)	78,4 (64,2; 87,4)	41,4 (26,3; 55,9)		

b.d. – brak danych, HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
* stratyfikowany HR= 0,43 (95%CI: 0,18; 1,01). Stratyfikacja ze względu na: wiek (1–9 i > 9 lat), status MRD.



Rysunek 5. Krzywa Kaplana Meiera dla OS w badaniu NCT02393859 (źródło: Locatelli 2021)



Rysunek 6. Krzywa Kaplana Meiera dla OS w badaniu NCT02393859 (źródło: Locatelli 2025)

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

W momencie analizy końcowej (mediana okresu obserwacji: 51,9 mies.) wśród 21 (38,9%) pacjentów przyjmujących blinatumomab potwierdzono zdarzenie w postaci: nawrotu choroby (n=16; 29,7%), zgonu z przyczyny innej niż nawrót (n=4; 7,4%) i drugiego nowotworu złośliwego (n=1; 1,9%). W grupie porównawczej zdarzenie wystąpiło u 37 (64,9%) pacjentów, które zakwalifikowano jako: nawrót choroby (n=35; 61,5%) i zgon z przyczyny innej niż nawrót (n=2; 3,5%).

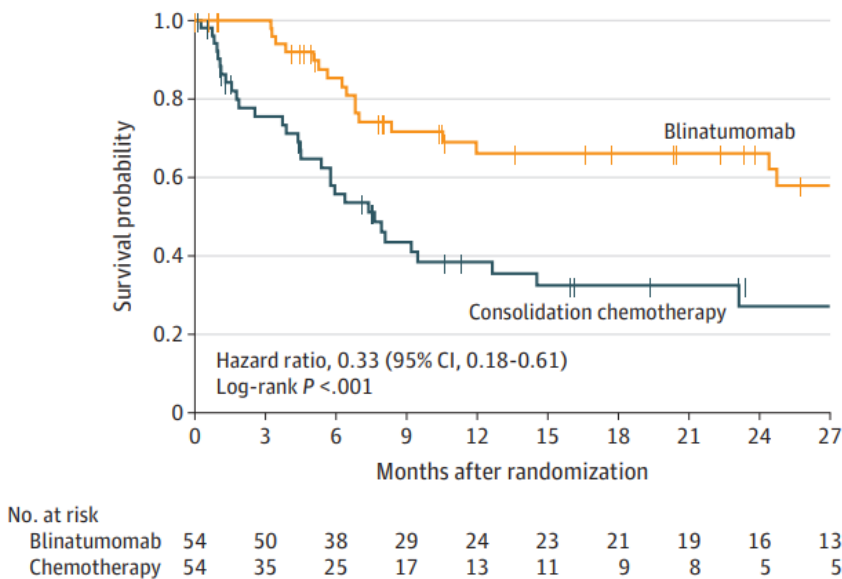
Prawdopodobieństwo EFS w 24. i 60. mies. wyniosło odpowiednio: 66,2% i 57,8% w grupie leczonej blinatumomabem oraz 27,1% i 27,6% w grupie leczonej chemioterapią.

We wszystkich okresach obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora w zakresie EFS – HR=0,33 (dla mediany obserwacji równej 22,4 mies.) i HR=0,38 (dla mediany obserwacji 51,9 mies.).

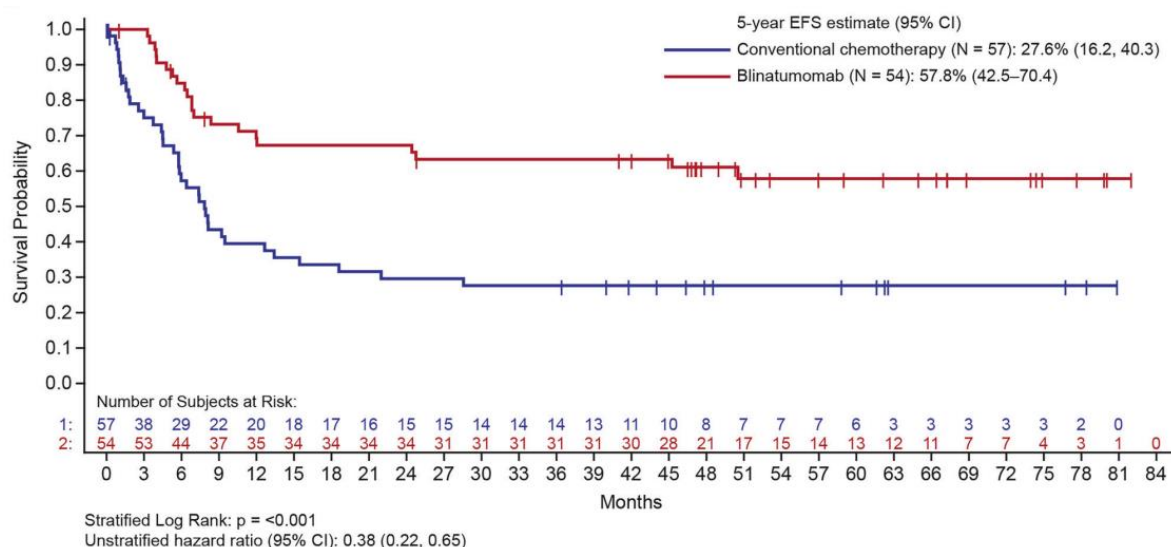
Szczegółowe wyniki związane z przeżyciem wolnym od zdarzeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu NCT02393859

Publikacja	Mediana okresu obserwacji [miesiące] (data odcięcia danych)	Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	Blinatumomab	Chemioterapia	HR (95%CI)	Wartość p
Locatelli 2021	22,4 (17.07.2019)	Zdarzenia n/N (%)	17/54 (31,5)	31/54 (57,4)	0,33 (0,18; 0,61)	<0,001
		EFS w 24. miesiącu [%] (95%CI)	66,2 (50,1; 78,2)	27,1 (13,2; 43,0)		
Locatelli 2025	51,9 (21.11.2022)	Zdarzenia n/N (%)	21/54 (38,9)	37/57 (64,9)	0,38 (0,22; 0,65)	<0,001
		EFS w 60. miesiącu [%] (95%CI)	57,8 (42,5; 70,4)	27,6 (16,2; 40,3)		



Rysunek 7. Krzywa Kaplana Meiera dla EFS w badaniu NCT02393859 (źródło: Locatelli 2021)



Rysunek 8. Krzywa Kaplana Meiera dla EFS w badaniu NCT02393859 (źródło: Locatelli 2025)

Ujemny status obecności minimalnej choroby resztkowej (MRD)

Wyniki analizy pierwotnej wskazują, że u 44 (90%) leczonych 1 cyklem blinatumomabu potwierdzono ujemny wynik w zakresie choroby resztkowej. Wśród leczonych 1 cyklem chemioterapii, u 54% (n=26) chorych uzyskano ujemny wynik w zakresie choroby resztkowej. Różnica bezwzględna (ang. *absolute difference*) pomiędzy ramieniem interwencji a komparatora wyniosła 35,6% (95%CI: 15,6; 52,5).

W analizie końcowej potwierdzono, że u 90,7% (49/54) pacjentów uzyskano ujemny wynik w zakresie minimalnej choroby resztkowej po leczeniu blinatumomabem oraz u 48,2% (27/56) pacjentów po leczeniu chemioterapią.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki związane ze statusem MRD w badaniu NCT02393859.

Tabela 15. Wyniki związane ze statusem MRD w badaniu NCT02393859

Publikacja	Remisja MRD n/N, (%)	Blinatumomab	Chemioterapia	Różnica bezwzględna (95%CI)
<i>Locatelli 2021</i>	Remisja MRD, w tym: • dodatni MRD przed leczeniem • ujemny MRD przed leczeniem	44/49 (90): • 27/29 (93) • 17/20 (85)	26/48 (54): • 6/25 (24) • 20/23 (87)	35,6 (15,6; 52,5)
<i>Locatelli 2025</i>	Remisja MRD, w tym: • dodatni MRD przed leczeniem • ujemny MRD przed leczeniem	49/54 (90,7): • 10/11 (90,9) • 39/43 (90,7)	27/56 (48,2): • 1/19 (5,3) • 26/37 (70,3)	b.d.

b.d. – brak danych

4.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania bezpośredniego blinatumomab vs chemioterapia – RCT cALL-POL (AIEOP-BFM 2017 Poland)

	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

--

--

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

W analizie profilu bezpieczeństwa potwierdzono istotną statystycznie wyższą częstość występowania AEs/SAEs ≥ 4 .stopnia lub AESis wśród leczonych chemioterapią, w porównaniu do grupy leczonej blinatumomabem, [redacted] w populacji [redacted] (RR=0,40 (95%CI: 0,24; 0,65) $p<0,0001$).

Tabela 18. Analiza porównawcza profilu bezpieczeństwa w badaniu cALL-POL [redacted]

Zdarzenia niepożądane	Blinatumomab	Chemioterapia	RR (95%CI)	wartość p
Populacja [redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja [redacted]				
Pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem: AESI lub AE/SAE ≥ 4 .stopnia	[redacted] (32,4)	[redacted] (81,1)	0,40 (0,24; 0,65)	<0,0001

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); AESI – zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *adverse event of special interest*); [redacted]; RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Wyniki porównania bezpośredniego blinatumomab vs chemioterapia – RCT NCT02393859

Wszyscy pacjenci leczeni blinatumomabem oraz 96,2% leczonych chemioterapią doświadczyło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem potwierdzono u 45 (83,3%) osób przypisanych do ramienia interwencji i 41 (78,8%) osób przypisanych do ramienia chemioterapii. Dwóch pacjentów przyjmujących blinatumomab zakończyło leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Żaden z pacjentów nie zakończył leczenia chemioterapią w wyniku wystąpienia AE.

Szczegóły dotyczące profilu bezpieczeństwa w analizie końcowej (Locatelli 2025), oraz wyniki potwierdzone w analizie pierwotnej (Locatelli 2021) obrazuje poniższa tabela.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane w badaniu NCT02393859

Zdarzenie niepożądane n (%)	Locatelli 2021		Locatelli 2025	
	Blinatumomab (N= 54)	Chemioterapia (N=51)	Blinatumomab (N=54)	Chemioterapia (N=52)
Jakiegokolwiek TEAE	54 (100)	49 (96,1)	54 (100)	50 (96,2)
Jakiegokolwiek TRAE	b.d.	b.d.	45 (83,3)	41 (78,8)
Jakiegokolwiek SAE	13 (24,1)	22 (43,1)	b.d.	b.d.
AE prowadzące do zakończenia leczenia	2 (3,7)	0	2 (3,7)	0
TEAE ≥3.stopnia	31 (57,4)	42 (82,4)	33 (61,1)	43 (82,7)
TRAE ≥3.stopnia	b.d.	b.d.	9 (16,7)	33 (63,5)

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); TEAE – zdarzenie niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*); TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse event*).

W grupach leczonych blinatumomabem i chemioterapią odnotowano podobną częstość występowania zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) niskiego stopnia (stopień ≤2) (n=2 (3,7%) w przypadku blinatumomabu vs n=1 (1,9%) w przypadku chemioterapii). Wszystkie CRS ustąpiły po zastosowaniu standardowego leczenia. Ponadto w żadnej z grup nie zaobserwowano zdarzeń CRS ≥3. stopnia. Zdarzenia niepożądane o charakterze neurologicznym obserwowano głównie jako zdarzenia ≤2. stopnia (blinatumomab vs chemioterapia: 57,4% vs 32,7%). Częstość występowania zdarzeń neurologicznych 3. i 4. stopnia wyniosła odpowiednio: 3,7% i 1,9% w ramieniu interwencji i 1,9% i 0% w ramieniu komparatora.

4.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Blincyto

Częstości występowania reakcji niepożądanych są sklasyfikowane jako występujące:

- bardzo często (≥1/10),
- często (≥1/100 do < 1/10),
- niezbyt często (≥1/1000 do < 1/100),
- rzadko (≥1/10 000 do < 1/1000),
- bardzo rzadko (<1/10 000)
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 20. Działania niepożądane u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B przyjmujących produkt leczniczych Blincyto (n=1 045)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia bakteryjne Zakażenia wirusowe Zakażenia – drobnoustroje chorobotwórcze nieokreślone	Posocznica Zapalenie płuc Zakażenia grzybicze	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna Niedokrwistość Neutropenia	Leukocytoza Limfopenia	Limfadenopatia Limfohistiocytoma hemofagocytarna (HLH)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
	Małopłytkowość Leukopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin	Nadwrażliwość	Kaskada cytokinowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	–	Zespół rozpadu guza	–
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Stan splątania Dezorientacja	–
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Drżenie	Encefalopatia Afazja Parestezje Drgawki Zaburzenia poznawcze Osłabienie pamięci Zawroty głowy Senność Niedoczulica Uszkodzenie nerwu czaszkowego Ataksja Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)	Zaburzenia mowy
Zaburzenia serca	Tachykardia	–	–
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie Nadciśnienie	Zaczerwienienie twarzy	Zespół przesiąkania włośniczek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszność Kaszel produktywny Niewydolność oddechowa Świszczący oddech	Duszność wysiłkowa Ostra niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka Wymioty Zaparcie Ból brzucha	–	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	–	Hiperbilirubinemia	–
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	–	–
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Ból kończyny	Ból kości	–
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Dreszcze Obrzęk	Ból w klatce piersiowej Ból	–
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Obniżenie poziomu immunoglobulin	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	–
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją	–	–

Komunikaty bezpieczeństwa URPL, EMA i FDA

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (na dzień 09.02.2026 r.), odnaleziono 1 komunikat związany z bezpieczeństwem stosowania leku Blincyto (substancja czynna: blinatumomab)² z dnia 31.10.2016 r. Komunikat dotyczy występowania przypadków zapalenia trzustki, które zakwalifikowano jako zagrażające życiu lub zakończone zgonem. W związku z tym pacjentów stosujących produkt leczniczy Blincyto należy uważnie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia trzustki.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, na dzień 09.02.2026 r.) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania blinatumomabu³. Odnotowano 9 378 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wg FAERS: „*This page displays the number of cases identified for the product/reaction term of interest by Reaction. Reaction is suspected side effect, also known as adverse event or adverse drug reaction*”), w tym 1 309 wśród osób do 18 roku życia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 7 377 przypadkach, wśród których 1 736 było śmiertelnych.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (>1 500) dotyczyły:

- zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (3 354 przypadki, w tym 483 w populacji 0–18 lat);
- zaburzeń układu nerwowego (2 342 przypadki, w tym 351 w populacji 0–18 lat);
- nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (2 272 przypadki, w tym 347 w populacji 0–18 lat);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (1 892 przypadki, w tym 242 w populacji 0–18 lat).

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 09.02.2026 r., odnaleziono 9 290 zgłoszeń o działaniach niepożądanych blinatumomabu⁴. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2 777 zgłoszeń), w tym m.in.: gorączka (1 047) czy zgon (427);
- zaburzenia układu nerwowego (2 296 zgłoszeń), w tym m.in.: neurotoksyczność (518) czy napad padaczkowy (329);
- urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (1 673 zgłoszeń), w tym m.in.: pozarejestracyjne wykorzystanie leku (ang. *off-label use*) (483) czy błąd przechowywania leku (197);
- zaburzenia układu odpornościowego (1 447 zgłoszeń), w tym m.in.: zespół uwalniania cytokin (1 130) czy choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (57).

W bazie EudraVigilance, na dzień 09.02.2026 r. odnotowano zgłoszenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Blincyto u 4 566 pacjentów⁵. Jedynie 186 działań niepożądanych zostało zakwalifikowanych jako nieciężkie. Odnotowane działania niepożądane dotyczyły najczęściej: zaburzeń układu nerwowego (1 544), zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (1 394) i zaburzeń układu odpornościowego (1 181).

4.3.4. Wyniki opracowań wtórnych

Przegląd Queudeville 2021 miał na celu przedstawienie wszystkich opublikowanych danych dotyczących stosowania blinatumomabu u dzieci. Do analizy włączono badania kliniczne I–III fazy, serie przypadków czy analizy retrospektywne, w których blinatumomab był stosowany zarówno w populacji dzieci, jak i dorosłych. W przeglądzie uwzględniono wyniki z pierwotnej analizy w badaniu NCT02393859, które opisano szczegółowo w rozdziale 4.3.1.

Tabela 21. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Przegląd	Metodyka	Wyniki i wnioski
Queudeville 2021	<u>Cel:</u> Przedstawienie kompleksowego przeglądu wszystkich opublikowanych danych dotyczących stosowania blinatumomabu u dzieci oraz	<u>Wyniki:</u> W przeglądzie opisano badanie (NCT02393859) III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo blinatumomabu z chemioterapią w fazie konsolidacji. Do badania włączono 108 pacjentów pediatrycznych

² URPL <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-produktu-blincyto-dotycz%C4%85cy-tytyka> (dostęp: 09.02.2026)

³ FDA FAERS Dashboard <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> (dostęp: 09.02.2026).

⁴ WHO VigiAccess <https://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 09.02.2026).

⁵ EudraVigilance <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> (dostęp: 09.02.2026).

Przegląd	Metodyka	Wyniki i wnioski
	podsumowanie wszystkich aktualnych badań klinicznych z udziałem pacjentów pediatrycznych. <u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do połowy marca 2021 r. <u>Interwencja:</u> Blinatumomab. <u>Komparatory:</u> Nie zdefiniowano. <u>Punkty końcowe:</u> Nie zdefiniowano. <u>Typ włączonych badań:</u> opisy przypadków, badania jednoramienne, randomizowane badania kliniczne, dane z rejestrów badań klinicznych. <u>Liczba włączonych badań:</u> 48. <u>Kryteria włączenia badań:</u> (1) artykuły spełniające kryteria kwalifikacji, tj. zawierające terminy: „<i>blinatumomab</i>”, „<i>białaczka</i>”, „<i>dziecko</i>”. <u>Kryteria wykluczenia badań:</u> (1) badania dotyczące osób dorosłych, (2) manuskrypty opisujące opiekę pielęgniarską i przygotowywania leków, (3) artykuły przeglądowe (ang. <i>review</i>).	chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną typu B komórkowego wysokiego ryzyka. <u>Ocena skuteczności:</u> EFS – 31% zdarzeń w ramieniu blinatumomabu i 57% zdarzeń w ramieniu chemioterapii: HR=0,33 (95%CI: 0,18; 0,61; p<0,001). OS – zgon u 8 (14,8%) pacjentów w ramieniu blinatumomabu i u 16 (29,6%) pacjentów w ramieniu chemioterapii: HR=0,43 (95%CI: 0,18; 1,01). Częstość wyników MRD-ujemnych – 90% (44/49) chorych leczonych blinatumomabem i 54% (26/48) leczonych chemioterapią. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> SAE – 24,1% w grupie blinatumomabu i 43,1% w grupie chemioterapii. AE ≥3. stopnia – 57,4% w grupie blinatumomabu i 82,4% w grupie chemioterapii. Najczęstsze AE – neurologiczne AE i drgawki 3,7% w grupie blinatumomabu, gorączka neutropeniczna 17,6% w grupie chemioterapii CRS 2 przypadki w grupie blinatumomabu i 1 w grupie chemioterapii. <u>Wnioski:</u> - Blinatumomab w wielu ośrodkach stanowi ratunkową terapię pierwszego rzutu. Jednakże opublikowano jedynie wyniki z 2 badań RCT, oceniających stosowanie blinatumomabu jako leczenie pierwszego nawrotu lub wzrostu wartości MRD. - Opublikowanie wyników trwających badań pozwoli na określenie czy leczenie blinatumomabem wpływa na uzyskanie trwałej remisji choroby bez konieczności allogenicznego HSCT lub czy stanowi odpowiednią terapię podtrzymującą po wykonaniu allogenicznego HSCT

4.3.5. Ograniczenia analizy klinicznej

W toku analizy analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia:

- W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej ocenianej technologii w populacji docelowej.
- Odnaleziono jedno badanie wtórne opisujące wyniki analizy pierwotnej w badaniu NCT02393859.
- Mediana czasu obserwacji w badaniu cALL-POL wynosi 22 miesiące, a badanie wciąż trwa. W związku z tym wyniki skuteczności i bezpieczeństwa są niedojrzałe, a wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.
- W publikacjach włączonych do przeglądu, opisujących badanie NCT02393859, nie odnaleziono wyników analizy porównawczej między ramionami leczenia w zakresie minimalnej choroby resztkowej (analiza końcowa) czy profilu bezpieczeństwa.
- W badaniu NCT02393859 leczenie stanowił 1 cykl blinatumomabu. Zgodnie z wnioskowanymi zmianami w programie lekowym B.65. można zastosować od 1 do 3 cykli leczenia blinatumomabem. W związku z faktem, iż nie są dostępne ostateczne wyniki badania cALL-POL, wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania blinatumomabu w kilku cyklach jest ograniczone.
- Nie odnaleziono wyników dotyczących jakości życia pacjentów.

5. Wpływ na budżet płatnika

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku w ramach programu lekowego B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)” refundowane są następujące leki:

- blinatumomab – u dzieci i dorosłych pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia (w 2. lub kolejnej linii leczenia) oraz u dorosłych pacjentów bez obecności chromosomu Filadelfia w całkowitej remisji z mierzalną chorobą resztkową (MRD);
- ponatynib – u dorosłych pacjentów z obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji wcześniej stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL;
- inotuzumab ozogamycyny – u dorosłych pacjentów bez względu na obecność chromosomu Filadelfia (w 2. lub kolejnej linii leczenia).

Ponadto w ramach PL B.65 w leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z komórek B (ICD-10: C91.0) refundowane są również dwie terapie CAR-T:

- tisagenlecleucel (u pacjentów w wieku do 25 lat włącznie)
- breksukabtagenem autoleucelu (u pacjentów w wieku 26 lat i powyżej).

Tabela 22. Produkty obecnie refundowane w programie lekowym B.65

Nazwa postać i dawka leku (zawartość opakowania)	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	CZN	CHB	WLF	PO
1188.0, Blinatumomab					
Blinicyto, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 µg	05909991256371	9 245,21	10 583,91	10 583,91	bezpłatny
1207.0, Ponatynib					
Iclusig, tabl. powł., 15 mg	07640159433613	17138,36	19 619,99	19 619,99	bezpłatny
Iclusig, tabl. powł., 45 mg	07640159433637	17138,36	19 619,99	19 619,99	bezpłatny
1219.0, Inotuzumab ozogamycyny					
Besponsa, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	05907636977193	39 392,10	44 703,47	44 703,47	bezpłatny
1226.0, Tisagenlecleucel					
Kymriah, dyspersja do infuzji, 1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ komórek	05909991384388	1 272 000,00	1 375 920,00	1 375 920,00	bezpłatny
1226.2, Breksukabtagen autoleucel					
Tecartus, dyspersja do infuzji, 0,4 x 10 ⁸ – 2 x 10 ⁸ komórek	05909991460662	1 220 000,00	1 319 760,00	1 319 760,00	bezpłatny

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniodawcy

5.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

5.2.1. Założenia

Cel analizy

Oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii blinatumomabem w pierwszej linii leczenia pacjentów pediatrycznych, w ramach programu lekowego B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Warunki objęcia finansowaniem

W ramach programu lekowego B.65, w obrębie istniejącej grupy limitowej 1188.0, Blinatumomab.

Scenariusze

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie między scenariuszami:

- istniejącym, w którym u pacjentów <18 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), z wysokim ryzykiem wznowy choroby, w I linii leczenia w fazie konsolidacji podawane są wielolekowe schematy chemioterapii (w analizie przyjęto, że w ramach konsolidacji pacjenci są leczeni trzema cyklami chemioterapii, które zostały uwzględnione w badaniu cALL-POL);
- nowym, w którym u pacjentów <18 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), z wysokim ryzykiem wznowy choroby (spełniających kryteria włączenia do PL B.65), w I linii leczenia w fazie konsolidacji podawane są 3 cykle leczenia blinatumomabem zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

Horyzont czasowy

Przyjęto 1-roczny horyzont czasowy.

5.2.2. Dane wejściowe

Populacja

Populację docelową stanowią:

- pacjenci pediatryczni (do ukończenia 18. roku życia),
- z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych limfocytów B (BCP-ALL),
- z całkowitą remisją po leczeniu indukującym (remisja zdefiniowana jako odsetek komórek blastycznych w szpiku <5% oraz nieobecność pozaszpikowych ognisk choroby),
- u których po fazie leczenia indukcyjnego stwierdzono wysokie ryzyko wznowy choroby (definiowane wg obowiązującego obecnie w Polsce protokołu leczenia).

Wg danych epidemiologicznych ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego, a wskaźnik zapadalności w Polsce wynosi 35,4/1 000 000 dzieci rocznie. Wg danych GUS na koniec 2025 roku liczba dzieci w Polsce w wieku 0–17 lat wyniosła 6,6 mln, co oznaczałoby ok. 234 nowych przypadków pediatrycznych ALL w Polsce.

Ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni wskazywali, że wśród nowo diagnozowanych pacjentów pediatrycznych z ALL ok. 18–20% stanowi odsetek z grupy wysokiego ryzyka. Odnalezione dane literaturowe (publikacja Kowalczyk 2019) wskazują, że odsetek ten wynosi ok. 19,3%, co wskazywałoby, że populacja docelowa w niniejszej analizie, która będzie leczona blinatumomabem w I linii leczenia ALL, wyniesie ok. 45 pacjentów rocznie.

Z kolei prof. J. Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, w korespondencji do Ministerstwa Zdrowia (piśmie nr KKOHD/41/2025 z dnia 12.08.2025 roku), oszacował

populację docelową na 28–38 pacjentów rocznie. W poniższej tabeli przedstawiono szacunki prof. Styczyńskiego.

Tabela 23. Szacunki populacyjne prof. J. Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)

Ekspert	Opinia
Prof. J. Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	<i>Wg danych konsorcjum cALL-POL finansowanego przez ABM od dnia 2021-06-25 do dnia 2025-05-8 zidentyfikowano 137 pacjentów pediatrycznych, którzy kwalifikowaliby się do terapii Blincyto w pierwszej linii leczenia, przy założonych obowiązujących kryteriach grupy wysokiego ryzyka nawrotu wg CALL-POL (projekt ABM), co daje liczbę 28 pacjentów rocznie (interim analysis badania AIEOP-BFM 2017 Poland).</i> <i>Jednocześnie przy założeniu, że w Polsce rozpoznajemy u dzieci nie więcej 250 przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej C91.0 założone obowiązujące kryteria grupy wysokiego ryzyka nawrotu wg CALL-POL spełnia 15% pacjentów liczba chorych do terapii Blincyto wynosi 38 pacjentów. Na podstawie powyższych danych można założyć, że pediatryczna populacja docelowa, która odniosłaby zysk kliniczny z terapii z zastosowaniem preparatu Blincyto wynosi od 28 do 38 pacjentów rocznie.</i>

Dodatkowo w piśmie nr KKOHD/21/2025 z 5 maja 2025 roku prof. Styczyński wskazał, że: „zmiana dotyczy wprowadzenia leku blinatumomab w fazie konsolidacji pierwszej linii leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną i będzie dotyczyła populacji nie większej niż 45 pacjentów rocznie w całym kraju.”

W związku z powyższym w niniejszej analizie uwzględniono 3 scenariusze populacyjne:

- podstawowy, w którym przyjęto średnią liczebność ze wskazań ekspertów klinicznych (35 pacjentów);
- minimalny, w którym przyjęto dolną granicę liczebności populacji wskazanej przez prof. J. Styczyńskiego w piśmie do MZ (28 pacjentów);
- maksymalny, w którym liczebność populacji przyjęto wg danych epidemiologicznych, które dodatkowo skorygowano o wzrost zachorowań na ALL jaki zaobserwowano w ostatnich 10 latach (2,5% rocznie wg danych KRN), co oznaczałoby, że populacja docelowa wyniesie ok. 47 pacjentów/rocznie.

Koszty

W oszacowaniach uwzględniono następujące koszty medyczne związane z realizacją proponowanego programu lekowego:

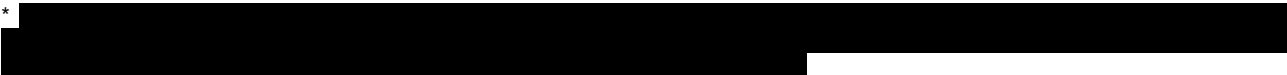
- koszty ocenianej technologii (blinatumomab – produkt leczniczy Blincyto);
- koszty chemioterapii;
- koszty podania leków (hospitalizacji pacjentów);
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Koszty ocenianej technologii i komparatora

Koszt blinatumomabu przyjęto wg ceny produktu Blincyto z Obwieszczenia MZ z dn. 18 grudnia 2025 roku⁶. W analizie uwzględniono aktualny instrument podziału ryzyka (RSS) dla tego produktu. Dawkowanie blinatumomabu przyjęto wg zapisów proponowanego PL (15 µg/m²/dobę (max 28 µg/dobę) przez 28 dni w cyklu). Współczynnik średniej powierzchni ciała pacjentów pediatrycznych (0,95) przyjęto na podstawie danych z badania NCT02393859 (publikacja Caillon 2023).

Tabela 24. Koszty ocenianej technologii (blinatumomab)

Produkt leczniczy	CZN	CHB	WLF	PO	Cena z RSS
Blincyto , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 38,5 µg	9 245,21	10 583,91	10 583,91	bezpłatny	

* 

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności

⁶ Obwieszczenie MZ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r>

Ceny substancji z katalogu chemioterapii stosowanych w leczeniu konsolidacyjnym ALL (winkrystyny, cytarabiny, etopozydu, daunorubicyny, deksametazonu, ifosfamid, cyklofosfamid, metotreksatu, pegaspargazy, leukoworyny, windezyny) przyjęto wg danych z bazy SWIAD, aktualnego Wykazu Leków Refundowanych⁷ lub wg średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2025 r.⁸. Dawkowanie leków przyjęto wg schematu stosowanego w badaniu klinicznym cALL-POL.

Tabela 25. Koszty chemioterapii stosowanej w leczeniu konsolidacyjnym ALL

Substancja	Dawkowanie	Cena jednostkowa za 1mg/1 IU [zł]	Źródło
deksametazon	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane z bazy SWIAD
winkrystyna	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane z bazy SWIAD
cytarabina	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane z bazy SWIAD
metotreksat	[REDACTED]	0,059	Komunikat DGL z 28.01.2026
leukoworyna	[REDACTED]	0,170	Obwieszczenie MZ z dn. 18 grudnia 2025 r.
cyklofosfamid	[REDACTED]	0,043	Komunikat DGL z 28.01.2026
pegaspargaza	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane z bazy SWIAD
windezyna	[REDACTED]	219,24	Dane z przetargu szpitalnego*
daunorubicyna	[REDACTED]	1,018	Dane z przetargu szpitalnego*
ifosfamid	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane z bazy SWIAD
etopozyd	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane z bazy SWIAD

* ceny wg przetargów Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie (<https://przetargi.nio.gov.pl/page2.php?ident=3325>) oraz <https://nio.ezamawiajacy.pl/pn/NIO/demand/notice/public/150412/details?folder=0003&>)

Koszty podania, diagnostyki i monitorowania oraz czas leczenia

W analizie przyjęto, że blinatumomab, zgodnie z zapisami programu lekowego, będzie podawany przez 28 dni w każdym cyklu w ciągłej infuzji, natomiast schematy CHT przez 6 dni w każdym cyklu leczenia. Leczenie w każdym z ramion (blinatumomabu i chemioterapii) będzie trwało pełne 3 cykle.

Odnosnie do czasu hospitalizacji pacjentów zwrócono się o opinię do prof. J. Styczyńskiego, który wskazał: „W chwili obecnej, w większości ośrodków możliwe jest wypożyczenie pacjentowi pompy do ambulatoryjnego podawania blinatumomabu. W praktyce w większości przypadków podczas 28-dniowego cyklu pacjent spędza w szpitalu 4 doby, a potem co dni przychodzi na wymianę kasety z lekiem. Wymaga to hospitalizacji w trybie dziennym. Pacjent wymaga hospitalizacji tylko w przypadku wystąpienia powikłań, które nie są częste. W trakcie przerw pomiędzy blokami, pacjent jest krótko hospitalizowany (do 2 dni) celem wykonania punkcji szpiku i badania mielogramu. Do tego dochodzą wizyty kontrolne w ramach AOS.”

W związku z brakiem danych dotyczących liczby ośrodków, które dysponują pompami do podawania blinatumomabu oraz ew. kosztów zakupu/amortyzacji tych pomp, w analizie założono dwa warianty hospitalizacji pacjentów:

- 1) pacjenci w każdym cyklu leczenia będą hospitalizowani przez cały okres podawania leków (tj. przez 28 dni/cykl przy leczeniu BLIN oraz 6 dni/cykl przy leczeniu CHT);
- 2) pacjenci, którym podawana jest CHT będą hospitalizowani przez 6 dni w każdym cyklu, natomiast pacjentom leczonym BLIN w każdym 28-dniowym cyklu naliczono 4 świadczenia (osobodni)

⁷ Obwieszczenie MZ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> (dostęp: 06.02.2026).

⁸ Komunikat DGL <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8888.html> (dostęp: 06.02.2026).

„hospitalizacja związana z wykonaniem programu” oraz 6 świadczeń „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Przyjęto, że hospitalizacje pomiędzy cyklami leczenia będą trwały tyle samo zarówno przy stosowaniu BLIN i CHT, zatem nie uwzględniano ich w analizie. Koszt pojedynczej hospitalizacji związanej z leczeniem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Koszty hospitalizacji przyjęte w analizie (źródło: 7/2026/DGL, 11/2026/DGL)

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu	Współczynnik korygujący	Koszt [zł]
Blinatumomab				
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (5.08.07.0000002)	486,72	1,77	1,4	1 206,09
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1,77	1,4	268,02
Chemioterapia				
Hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci (5.08.05.0000174)	891	1,77	1,4	2 207,90

W analizie uwzględniono ponadto koszty diagnostyki i monitorowania leczenia chorych pacjentów leczonych zarówno chemioterapią jak i blinatumomabem. W przypadku CHT do oszacowania tego kosztu przyjęto świadczenie „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (5.08.05.0000008), natomiast w przypadku blinatumomabu – „Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ponatynib, blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny” (5.08.08.0000073). Koszty diagnostyki i monitorowania pojedynczego pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Koszty diagnostyki i monitorowania pacjenta

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu	Współczynnik korygujący	Koszt [zł]
Blinatumomab				
Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ponatynib, blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny (5.08.08.0000073)	9 196,8	1,77	1,4	22 789,67
Chemioterapia				
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	270,4	1,77	1,4	670,05

5.3. Wyniki

Tabela 28. Wyniki analizy BIA – roczne koszty leczenia 1 pacjenta

Terapia	Koszt leków [zł]	Koszt podania /hospitalizacji [zł]	Koszt diagnostyki i monitorowania [zł]	Koszty całkowite [zł]
Wariant 1 (hospitalizacja pacjentów w ramieniu BLIN z wykorzystaniem pomp infuzyjnych)				
BLIN	████████	19 297,44*	22 789,67	████████
CHT	████████	39 742,20	670,05	████████
Wariant 2 (hospitalizacja pacjentów przez pełny cykl leczenia)				
BLIN	████████	101 311,56	22 789,67	████████
CHT	████████	39 742,20	670,05	████████

* w koszcie nie uwzględniono kosztu zakupu/amortyzacji pomp infuzyjnych

Wyniki analizy podstawowej wykazały, że roczny koszt terapii blinatumomabem 1 pacjenta pediatrycznego jest droższy od terapii chemioterapią o ok. ██████████ w wariantcie uwzględniającym podawanie blinatumomabu z wykorzystaniem pomp infuzyjnych oraz o ok. ██████████ w wariantcie uwzględniającym hospitalizację pacjentów leczonych BLIN przez pełny cykl leczenia.

Tabela 29. Wyniki analizy BIA – inkrementalne roczne koszty płatnika publicznego rozpoczęcia refundacji blinatumomabu w I linii leczenia

Scenariusz populacji	Liczebność populacji	Koszt BLIN [zł]	Koszt CHT [zł]	Koszt inkrementalny [zł]
Wariant 1 (hospitalizacja pacjentów w ramieniu BLIN z wykorzystaniem pomp infuzyjnych)				
podstawowy	35	████████	████████	████████
minimalny	28	████████	████████	████████
maksymalny	47	████████	████████	████████
Wariant 2 (hospitalizacja pacjentów przez pełny cykl leczenia)				
podstawowy	35	████████	████████	████████
minimalny	28	████████	████████	████████
maksymalny	47	████████	████████	████████

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że rozpoczęcie refundacji terapii blinatumomabem w I linii leczenia pacjentów pediatrycznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Inkrementalne roczne koszty NFZ, w zależności od przyjętego wariantu kosztów podania/hospitalizacji w ramieniu BLIN, w scenariuszu podstawowym liczebności populacji wyniosą od ██████████.

5.4. Ograniczenia analizy

Analiza charakteryzuje się następującymi ograniczeniami związanymi z przyjętymi założeniami oraz dostępnymi danymi:

- Oszacowanie populacji docelowej w analizie podstawowej BIA oparto na podstawie opinii 2 ekspertów klinicznych. Szacunki ekspertów były spójne (obaj oszacowali populację docelową na 30–40 pacjentów rocznie), jednak w związku z tym iż parametr ten obarczony jest niepewnością, wyniki BIA postanowiono przetestować dodatkowo w scenariuszach: minimalnym (wg najniższych szacunków ekspertów) oraz maksymalnym (na podstawie danych epidemiologicznych).
- W analizie założono, że leczenie pacjentów w polskiej praktyce klinicznej będzie przebiegać tak jak schematy badania cALL-POL (m.in. przyjęto, że leczenie blinatumomabem będzie trwało pełne 3 cykle). Należy zauważyć, że w proponowanym programie lekowym leczenie blinatumomabem może trwać krócej (3 cykle to maksymalny czas leczenia), a w takim przypadku dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego będą proporcjonalnie mniejsze.
- W analizie nie uwzględniano kosztów dalszych linii leczenia. Wg prof. J. Styczyńskiego: „*Nie będą występować różnice pomiędzy pacjentami leczonymi w I linii, a możliwych do zastosowania schematach leczenia w kolejnych liniach. Różnice polegają na sytuacji medycznej pacjenta.*” Prof. Styczyński zwrócił jednak uwagę, że wyższa skuteczność kliniczna blinatumomabu może przełożyć się na zredukowanie liczby pacjentów (o 8 rocznie), u których w następnych liniach leczenia zajdzie „konieczność zastosowania terapii CAR-T i/lub allotransplantacji komórek hematopoetycznych szpiku kostnego”.
- W analizie przyjęto koszty leków bez uwzględnienia strat związanych z niewykorzystaniem pełnych fiolek leku (tzw. *wastage*), biorąc pod uwagę obowiązującą praktykę NFZ rozliczania jedynie wykorzystanych dawek substancji. Wg aktualnej ChPL produktu leczniczego Blincyto, roztwór po rekonstytucji, przechowywany w lodówce, musi być zużyty w ciągu 24 godzin od przygotowania. Przyjęcie kosztu BLIN z uwzględnieniem *wastage* spowoduje szacunkowy wzrost inkrementalnego kosztu po stronie płatnika publicznego o ok. 3,1 mln zł rocznie w scenariuszu podstawowym analizy.
- Aktualne zapisy instrumentu podziału ryzyka produktu leczniczego Blincyto, ██████████

⁹ AWA Blincyto <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/8975-55-2025-zlc?highlight=WyjibGluY3l0byJd> (dostęp: 06.02.2026).

- 
- 
- Jak wynika z opinii prof. J. Styczyńskiego, obecnie, w większości ośrodków hematologicznych możliwe jest wypożyczenie pacjentowi pompy do ambulatoryjnego podawania blinatumomabu, w związku z czym nie musi on być hospitalizowany przez cały okres podawania leku. Jednak z braku danych dotyczących liczby takich ośrodków, a także ewentualnych kosztów ponoszonych przez te ośrodki na zakup i utrzymanie pomp infuzyjnych, w analizie koszt hospitalizacji pacjentów związanych z podaniem blinatumomabu przyjęto w dwóch wariantach (w pierwszym pacjenci korzystają z pomp infuzyjnych i są hospitalizowani jedynie przez część cyklu podania BLIN, a w drugim nie korzystają z pomp i są hospitalizowani przez cały okres podawania BLIN). W żadnym z tych wariantów nie uwzględniono kosztu zakupu/amortyzacji pomp.
 - W analizie przyjęto różny koszt diagnostyki i monitorowania dla każdego z pacjentów leczonych blinatumomabem (22 789,67 zł) i chemioterapią (670,05 zł). Koszty te oszacowano wg odpowiednich świadczeń udzielanych w ramach PL B.65 („Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ponatynib, blinatumomab, inotuzumab ozogamycyny” (5.08.08.0000073)) oraz w ramach leczenia chemioterapią („Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (5.08.05.0000008)). Należy jednak zwrócić uwagę, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni (zarówno prof. Styczyński, jak i prof. Chaber) wskazali, iż refundacja blinatumomabu w ramach programu lekowego B.56, nie będzie generowała dodatkowych kosztów związanych z diagnostyką i monitorowaniem leczenia.

6. Uwagi do programu lekowego

Ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do proponowanego programu lekowego.

7. Piśmiennictwo

Badania kliniczne

- Locatelli 2021** Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(9):843–854. doi:10.1001/jama.2021.0987
- Locatelli 2021a** Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Superior Overall Survival with Blinatumomab Versus Chemotherapy As Pre-Transplant Consolidation Treatment in Children with High-Risk First-Relapse B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL): Longer Follow-up (FU) of a Phase 3 Randomized Controlled Trial (RCT). *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 1231. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145476>
- Locatelli 2022** Locatelli F, Eckert C, Hrusak O, et al. Blinatumomab overcomes poor prognostic impact of measurable residual disease in pediatric high-risk first relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69:e29715. <https://doi.org/10.1002/pbc.29715>
- Locatelli 2025** Locatelli F., Rizzari C., Gruhn B. et al. Blinatumomab consolidation in children with high-risk first-relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: final 5-year follow-up analysis of a randomized multicenter phase 3 study. *Leukemia* 40, 230–234 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02800-6>
- Młynarski 2025** Młynarski W, Laguna P, Skoczeń S i in. (2025) Blinatumomab versus high-dose chemotherapy in the first-line therapy of high-risk childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia: The results of a Phase 3 trial of the cALL-pol consortium in Poland. abs25-13293

Wytoczne kliniczne i refundacyjne

- AWMSG 2025** <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/blinatumomab-blincyto5/> (dostęp: 09.02.2026 r.)
- CDA-AMC 2025** <https://www.cda-amc.ca/blinatumomab-0> (dostęp: 09.02.2026 r.)
- G-BA 2022** https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5233/2022-01-20_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-703_EN.pdf (dostęp: 09.02.2026 r.)
- HAS 2025** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3635806/fr/blincyto-blinatumomab-leucemie-aigue-lymphoblastique-lal-chez-le-nourrisson (dostęp: 09.02.2026 r.)
- IQWiG 2021** <https://www.iqwig.de/en/projects/g21-23.html> (dostęp: 09.02.2026 r.)
- NCCN 2025** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Ver. 1.2026 – August 11, 2025. (Pobrano z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1496>) (dostęp: 29.01.2026 r.)
- NCI 2025** National Cancer Institut, 2025, Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version (pobrano z: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq>) (dostęp: 29.01.2026 r.)
- NCPE 2021** <https://www.ncpe.ie/blinatumomab-blincyto-hta-id-21031/> (dostęp: 09.02.2026 r.)
- SITC 2020** Boyiadzis MM, Aksentijevich I, Arber DA, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of acute leukemia. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2020;8:e000810. doi:10.1136/jitc-2020-000810 (dostęp: 29.01.2026 r.)

Inne

- AWA Blincyto 2025** <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/8975-55-2025-zlc?highlight=WyJibGluY3I0byJd> (dostęp: 06.02.2026 r.)
- Caillon 2023** M. Caillon, et al. Cost-Effectiveness of Blinatumomab in Pediatric Patients with High-Risk First-Relapse B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in France. <https://doi.org/10.1007/s41669-023-00411-4>
- Chen 2025** Chen XY, Wu LL, Kuang CY, et al. (2025) Pediatric acute lymphoblastic leukemia relapse and prognosis: key predictors and therapeutic implications. *Front. Pediatr.* 13:1710578. doi: 10.3389/fped.2025.171057
- Dane z przetargu szpitalngo** Przetargi Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie (pobrano z: <https://przetargi.nio.gov.pl/page2.php?ident=3325>) oraz <https://nio.ezamawiajacy.pl/pn/NIO/demand/notice/public/150412/details?folder=0003&>) (dostęp: 06.02.2026 r.)
- Hu 2024** Yuyuan Hu, Yongping Liu, Jietao Fu, et al. Global , regional, and national burden of acute lymphoblastic leukemia in children: Epidemiological trends analysis from 1990 to 2021, *iScience*, Volume 27, Issue 12, 2024, 111356, ISSN 2589-0042, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111356>
- Interna Szczeklika** J. Hołowiecki. Ostre białaczki limfoblastyczne. *Interna Szczeklika*, rozdz. B.16.II.15.3. Medycyna Praktyczna. Pobrano z: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.3> (dostęp: 28.01.2026 r.).
- Komunikat DGL** Aktualności Centralni, Komunikat DGL 28.01.2026 r. (pobrano z: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centralni/komunikat-dgl,8888.html>) (dostęp: 06.02.2026 r.)
- Kowalczyk 2019** J. Kowalczyk, et al. Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial. DOI 10.1002/ajh.25616

KRN

Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty 2013-2023. Pobrano z: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (dostęp: 28.01.2026 r.)

**Obwieszczenie
MZ**

Obwieszczenia MZ z dn. 18 grudnia 2025 roku (pobrano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r>) (dostęp: 06.02.2026 r.)

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami PL B.65 (data wyszukiwania: 20.01.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [MeSH Terms]	36 568
2	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [Title/Abstract]	69
3	Acute Lymphoblastic Leukemia [Title/Abstract]	35 744
4	Childhood ALL [Title/Abstract]	2 598
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	50 634
6	Child [MeSH Terms]	2 307 976
7	Child*	3 633 606
8	Infant [MeSH Terms]	1 331 064
9	Infant	1 479 477
10	Newborn [MeSH Terms]	715 091
11	Newborn	899 919
12	Pediatric [MeSH Terms]	66 308
13	Pediatric	1 457 650
14	Childhood	360 322
15	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	4 642 029
16	Consolidation	79 292
17	Blinatumomab [Supplementary Concept]	577
18	Blinatumomab [Title/Abstract]	1 208
19	Blincyto [Title/Abstract]	33
20	MT-103 [Title/Abstract]	4
21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	1 258
22	#5 AND #15 AND #16 AND #21	64

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami PL B.65 (data wyszukiwania: 20.01.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia.af.	174
2	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia.ab,kf,ti.	173
3	Acute Lymphoblastic Leukemia.af.	116 262
4	Acute Lymphoblastic Leukemia.ab,kf,ti.	60 200
5	Childhood ALL.ab,kf,ti.	4 407
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	116 766
7	Child.ab,kf,ti.	651 126
8	"Child*" .ab,kf,ti.	2 444 488
9	Infant.ab,kf,ti.	281 596
10	Pediatric.ab,kf,ti.	675 192
11	Childhood.ab,kf,ti.	444 777
12	Newborn.ab,kf,ti.	188 020
13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	3 020 923
14	Consolidation.ab,kf,ti.	70 968
15	Blinatumomab.af.	5 041

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
16	Blinatumomab.ab,kf,ti.	2 984
17	Blincyto.ab,kf,ti.	80
18	MT-103.ab,kf,ti.	11
19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	5 056
20	#6 AND #13 AND #14 AND #19	197

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami PL B.65 (data wyszukiwania: 20.01.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1 625
2	(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma):ti,ab,kw	1 637
3	(Acute Lymphoblastic Leukemia):ti,ab,kw	3 645
4	(Childhood ALL):ti,ab,kw	7 076
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	10 106
6	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	84 201
7	(Child*):ti,ab,kw	223 724
8	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	24 143
9	(Infant):ti,ab,kw	67 189
10	(Newborn):ti,ab,kw	36 219
11	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	1 076
12	(Pediatric):ti,ab,kw	48 541
13	(Childhood):ti,ab,kw	24 803
14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	267 061
15	(consolidation):ti,ab,kw	6 559
16	(Blinatumomab):ti,ab,kw	163
17	(Blincyto):ti,ab,kw	8
18	#15 OR #16 OR #17	6 682
19	#5 AND #14 AND #15 AND #18	400