

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego **Blinicyto® (blinatumomab)** w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Instytut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, styczeń 2019



SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	3
INDEKS SKRÓTÓW	4
STRESZCZENIE	5
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	7
1.1. CEL ANALIZY.....	7
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO BLINCYTO®	7
1.3. UZASADNIENIE UTWORZENIA ODRĘBNEJ GRUPY LIMITOWEJ DLA PRODUKTU LECZNICZEGO BLINCYTO®	8
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	8
1.4.1. Perspektywa	8
1.4.2. Horyzont czasowy.....	9
1.4.3. Źródła danych	9
1.4.4. Populacja	9
1.4.5. Porównywane scenariusze	9
1.4.6. Dyskontowanie	10
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI	10
1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	10
1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	17
1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	17
1.6. KOSZTY	18
1.6.1. Koszt produktu leczniczego Blincyto®	19
1.6.2. Koszt schematu Ida-FLA.....	21
1.6.3. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	22
1.7. ZUŻYCIE ZASOBÓW I UDZIAŁY W RYNKU	23
1.8. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	24
1.8.1. Analiza podstawowa.....	24
1.8.2. Analiza wrażliwości	26
1.9. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	38
1.10. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	38
1.11. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	43
2. ZAŁĄCZNIK.....	44
[REDAKOWANE]	
[REDAKOWANE]	
[REDAKOWANE]	44
3. PIŚMIENNICTWO.....	47
4. SPIS TABEL	50

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.	ul. Domaniewska 50 02-672 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	styczeń 2019	

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>)	HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
Allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)	HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>)	Ida-FLA	Schemat: idarubicyna, fludarabina, cytarabina
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	i.v.	Dożylnie (łac. <i>intra vene/intravenosus</i>)
BCP-ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych limfocytów B (ang. <i>B cell precursor acute lymphoblastic leukemia</i>)	JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
BCR-ABL	Gen fuzyjny powstający w wyniku translokacji t(9;22)(q34;q11)	MZ	Minister Zdrowia
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)	HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i>)	NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
CD19	antygen B-komórkowy obecny na powierzchni komórek białaczkowych oraz limfocytów B	OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)	Ph-	Ujemny status chromosomu Philadelphia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego	PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
CR	Całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)	RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>Relapse-free survival</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>Disease free survival</i>)	RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami	r.ż.	Rok życia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)	WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny	ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych
GvHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-versus-Host Disease</i>)		

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych.

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego, obejmującego okres od stycznia 2020 roku do grudnia 2021 roku. Oszacowano w niej koszty generowane przez dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji produktu leczniczego Blincyto®;
- scenariusz nowy, zakładający umieszczenie produktu leczniczego Blincyto® w *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Przyjęto, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Blincyto® spowoduje przejście [REDAKTOWANE] wśród pacjentów z rozważanej populacji docelowej.

W oszacowaniach kosztów uwzględniono koszty leków (tj. produktu leczniczego Blincyto® oraz schematu Ida-FLA), koszty związane z ich podaniem oraz koszty związane z allogenicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel® 2013*.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3].

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto® we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego wiąże się z następującymi wydatkami płatnika publicznego:

Wariant analizy	Wydatki inkrementalne NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
Z uwzględnieniem RSS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Bez uwzględnienia RSS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Blincyto® ze środków publicznych w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych wiąże się z wydatkami Narodowego Funduszu Zdrowia wynoszącymi przy uwzględnieniu/braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka [REDAKTOWANE] / [REDAKTOWANE] w I roku refundacji i [REDAKTOWANE] / [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Wnioski końcowe

Dzieci i młodzież z populacji docelowej dotknięte chorobą ultraradką (oporną na leczenie/nawrotową postacią BCP-ALL Ph- z ekspresją CD19) znajdują się w bardzo trudnej sytuacji, gdyż rokowania w tej grupie chorych są złe, a prowadzona u nich aktualnie chemioterapia jest mało skuteczna. Celem postępowania w tej szczególnej populacji chorych jest osiągnięcie całkowitej remisji, która pozwala na uzyskanie kontroli nad chorobą i umożliwia przeprowadzenie allo-HSCT – obecnie jedynej opcji pozwalającej na wyleczenie. Niezbędne jest zatem wprowadzenie dostępnych dla pacjentów nowych opcji terapeutycznych pozwalających na osiągnięcie wyższych odsetków trwałej remisji i przeżycia wolnego od choroby niż przy udziale standardowego postępowania, aby ostatecznie uzyskać wyleczenie. Odpowiedzią na tę niezaspokojoną potrzebę medyczną jest produkt leczniczy Blincyto® zawierający blinatumomab – innowacyjne bispecyficzne przeciwciało uczestniczące w tworzeniu synapsy cytolitycznej między limfocytom T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące jak i będące w stanie spoczynku.

Z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych dostęp do leczenia z udziałem produktu leczniczego Blincyto® w Polsce jest aktualnie bardzo utrudniony - kilku pacjentów pediatrycznych zawdzięcza leczenie blinatumomabem organizacjom pożytku publicznego, szpitalom bądź dobrej woli ludzi wspierających ich finansowo w ramach organizowanych zbiórek. Należy jednak podkreślić, że ALL jest chorobą bardzo szybko postępującą i niekiedy zdarza się, że pomoc finansowa nadchodzi zbyt późno. A zatem związana z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego refundacja produktu leczniczego Blincyto® w ramach proponowanego programu lekowego oznaczałaby dla dzieci i młodzieży dotkniętych tym ultraradkim i zagrażającym życiu schorzeniem dostęp do terapii tworzącej pomost do allo-HSCT stanowiącego szansę na wyleczenie. Na uwagę zasługuje też fakt, iż dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynikające z wprowadzenia refundacji blinatumomabu we wnioskowanym wskazaniu nie należą do wysokich w porównaniu z wydatkami na inne technologie medyczne finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach programów lekowych dotyczących chorób ultraradkich.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto®. Prognozowany termin wprowadzenia refundacji ww. produktu to styczeń 2020 roku.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab)

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Blincyto®
Nazwa międzynarodowa ¹	blinatumomab
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	Opakowanie jednostkowe zawiera 1 fiolkę proszku 38,5µg + 1 fiolkę roztworu stabilizującego 10 ml
EAN	5909991256371
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> , ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹ [PLN]	
Czy lek stanowi podstawę limitu? ¹	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Blincyto® ²
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Blincyto® w ramach programu lekowego ³ .

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Blincyto®.

² Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Blincyto® przedstawiono w rozdziale 1.3.

³ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [2] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

1.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Blincyto®

Blinatumomab nie podlega aktualnie finansowaniu ze środków publicznych w Polsce (nie figuruje w obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [4]). Zgodnie z art. 15 Ustawy o refundacji [2] wnioskowana technologia nie może zostać zakwalifikowana do żadnej z istniejących obecnie grup limitowych. Blinatumomab nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej wskazanych w art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji [2] z uwagi na: brak leku posiadającego tą samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe lecz podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania. Nie istnieje ponadto program lekowy dotyczący rozważanej w niniejszej analizie jednostki chorobowej (ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporna na leczenie albo nawrotowa po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotowa po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych).

W związku z powyższym wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto® w ramach proponowanego programu lekowego będzie się wiązało z utworzeniem nowej, odrębnej grupy limitowej. Równocześnie produkt leczniczy Blincyto® we wnioskowanej prezentacji (opakowanie zawierające 1 fiolkę proszku 38,5µg oraz 1 fiolkę roztworu stabilizującego 10 ml) stanie się podstawą limitu w nowej grupie.

1.4. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na budżet oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wynikające z refundacji dostępnego w ramach programu lekowego produktu leczniczego Blincyto® w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel® 2013*, który został dołączony do wniosku refundacyjnego. W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice między wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w arkuszu kalkulacyjnym. Różnice te nie wpływają jednak na poprawność przeprowadzanych obliczeń.

W dalszych podrozdziałach przedstawiono szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia analizy wpływu na budżet.

1.4.1. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [3] analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Z uwagi na nieznaczne różnice między perspektywą wspólną i płatnika publicznego,

odstąpiono od dodatkowej prezentacji wyników analizy z perspektywy wspólnej, uznając ją za tożsamą z perspektywą NFZ.

1.4.2. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii ze środków publicznych [1].

Niniejszą analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (I rok refundacji: styczeń 2020 r. – grudzień 2020 r., II rok refundacji: styczeń 2021 r. – grudzień 2021 r.). Za początek pierwszego roku refundacji przyjęto styczeń 2020 roku, w którym prognozowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto®. Przyjęty horyzont jest zgodny z okresem obowiązywania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją (art. 11 ust. 3 Ustawy o refundacji [2]).

1.4.3. Źródła danych

W opracowaniu korzystano z danych, których zastosowanie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań. Źródłem danych były opublikowane polskie dane epidemiologiczne (a w sytuacji ich braku dane epidemiologiczne uzyskane w ramach [REDAKTOWANE] bądź dane światowe (dotyczy populacji osób dorosłych), narodowe dane statystyczne (dane GUS), rejestry (dane DGL), Obwieszczenie MZ, Zarządzenia Prezesa NFZ. Zaletą wykorzystanych źródeł jest fakt, że odzwierciedlają one polskie warunki i praktykę kliniczną. Wszelkie niepewności testowano w ramach analizy wrażliwości.

1.4.4. Populacja

Populację docelową stanowią dzieci i młodzież od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.5.

1.4.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet oszacowano koszty generowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- „scenariusz istniejący”, w którym produkt leczniczy Blincyto® nie podlega refundacji;
- „scenariusz nowy”, w którym od stycznia 2020 roku produkt leczniczy Blincyto® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu

allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową.

1.4.6. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

1.5. Oszacowanie populacji

1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Blincyto® [8] oceniana technologia wskazana jest w monoterapii do stosowania w leczeniu:

- osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19;
- dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Populacja osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19

[REDACTED]

[REDACTED]



Tabela 2. Liczebność populacji osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie BCP-ALL Ph- z ekspresją antygenu CD19

Parametr	2019	2020	2021	Źródła danych
[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]	[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]

Roczna liczebność populacji dorosłych osób z nawrotową lub oporną na leczenie BCP-ALL bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 [REDACTED]

Populacja dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Parametr	2019	2020	2021	Źródła danych
[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]

*liczebność pacjentów przedstawiono jako wartości całkowite, natomiast obliczenia w arkuszu kalkulacyjnym przeprowadzone były bez zaokrążeń, w związku z czym występują nieznaczne różnice między wartościami przedstawionymi w niniejszym dokumencie a wartościami widocznymi w arkuszu kalkulacyjnym. Różnice te nie wpływają jednak na poprawność przeprowadzanych obliczeń (patrz rozdział 1.4).

Roczna liczebność populacji dzieci i młodzieży (1-17 r.ż.) z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym allo-HSCT wyniosła [REDACTED]

W poniższej tabeli zestawiono liczebność populacji osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w Polsce oraz populacji dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w Polsce. Wyżej wymienione populacje stanowią pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tabela 4. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana

	Stan aktualny	I rok	II rok
Populacja osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19 w Polsce	■	■	■
Populacja dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w Polsce	■	■	■
Suma	■	■	■

1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym oraz proponowanymi zapisami programu lekowego [5] produkt leczniczy Blincyto® będzie stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. ■■■■■

■■■■■ Poszczególne etapy oszacowania populacji docelowej wraz z jej ostateczną liczebnością zaprezentowano w Tabela 3.

Uwzględniając prognozowane przejęcie rynku przez produkt leczniczy Blincyto® w scenariuszu nowym (patrz rozdział 1.7), wyznaczono roczną liczebność populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 Ustawy [2]. ■■■■■

■■■■■ Szczegółowe informacje zaprezentowano w rozdziale 1.7, a obliczenia w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy.

1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

W odniesieniu do aktualnego stosowania blinatumomabu w populacji docelowej w Polsce ■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

1.6. Koszty

W celu obliczenia kosztów rozważanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków (produkt leczniczy Blincyto® oraz schemat Ida-FLA);
- koszty związane z podaniem rozważanych leków:
 - produkt leczniczy Blincyto® w stanie aktualnym i scenariuszu istniejącym: hospitalizacja związana z leczeniem białaczki
 - produkt leczniczy Blincyto® w scenariuszu nowym: diagnostyka przy kwalifikacji do programu lekowego, hospitalizacja związana z wykonaniem programu, monitorowanie
 - schemat Ida-FLA: hospitalizacja hematologiczna, okresowa ocena skuteczności chemioterapii
- koszty związane z przeszczepieniem allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT).

W ramach analizy wrażliwości rozważono ponadto koszty nie związane bezpośrednio z analizowanymi terapiami tj. koszty kolejnej linii leczenia i koszty opieki paliatywnej.

W poniższych podrozdziałach szczegółowo zaprezentowano koszty rozważanych w niniejszej analizie interwencji tj. wnioskowanego produktu leczniczego Blincyto® oraz aktualnej praktyki (schemat Ida-FLA). Pozostałe kategorie kosztów zaprezentowano w zbiorczej tabeli, a informacje dotyczące ich oszacowania zamieszczono w analizie ekonomicznej [21].

1.6.1. Koszt produktu leczniczego Blincyto®

Stan aktualny, scenariusz istniejący

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto, iż od stycznia 2020 roku produkt leczniczy Blincyto® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową (patrz rozdział 1.3).

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat kosztów produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) uwzględnionych w scenariuszu nowym niniejszej analizy.

Tabela 6. Koszt produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) – scenariusz nowy

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Blincyto®
Nazwa międzynarodowa ¹	blinatumomab
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	Opakowanie jednostkowe zawiera 1 fiolkę proszku 38,5µg + 1 fiolkę roztworu stabilizującego 10 ml
Liczba DDD / opakowanie jednostkowe ²	Nie zdefiniowane przez WHO
Cena zbytu netto ¹ [PLN]	
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%) [PLN]	
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%) [PLN]	

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Czy lek stanowi podstawę limitu? ¹	Tak. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby jedynie produkt leczniczy Blincyto®. ³
Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) ¹	Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Blincyto® w ramach programu lekowego.
Wysokość limitu finansowania ¹ [PLN]	██████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	0,00 ⁴
Kwota refundacji NFZ [PLN]	██████████
██████████	████████████████████

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Blincyto®.

² W bazie WHO nie podano DDD dla blinatumomabu (stan na dzień 09.01.2019) [6].

³ Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Blincyto® przedstawiono w rozdziale 1.3.

⁴ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [2] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

W celu wyznaczenia uwzględnionego w scenariuszu nowym kosztu terapii z udziałem blinatumomabu (produkt leczniczy Blincyto®) przypadającego na pacjenta z populacji docelowej posłużono się następującymi danymi:

- przedstawionymi w Tabeli 6 kosztami produktu leczniczego Blincyto®;
- ██████████ dawkowaniem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego Blincyto® [8] dotyczącym pacjentów o masie ciała poniżej 45 kg (zgodnie z charakterystykami wyjściowymi średnia masa ciała pacjentów włączonych do uwzględnionych w analizie klinicznej [44] badań MT 103-205 [29, 30, 31] oraz RIALTO [32, 33, 34] ██████████
- powierzchnią ciała pacjenta z populacji docelowej wyznaczoną jako średnia powierzchnia ciała pacjentów włączonych do badań MT 103-205 [29, 30, 31] oraz RIALTO [32, 33, 34] ważona ich udziałem w całkowitej liczebności;
- odsetkami pacjentów stosujących 1. i 2. cykl terapii blinatumomabem wyznaczonymi w oparciu o wartości średnie z odsetków pacjentów rozpoczynających i kończących każdy z dwóch cykli leczenia blinatumomabem w badaniach MT 103-205 [29, 30, 31] oraz RIALTO [32, 33, 34] ważone liczebnościami pacjentów z ww. prób klinicznych.

W tabeli poniżej przedstawiono kolejne kroki oszacowania kosztu terapii blinatumomabem wykorzystanego w scenariuszu nowym analizy podstawowej. Szczegółowe obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 7. Koszt terapii z udziałem produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) – scenariusz nowy

Parametr	1. cykl		2. cykl	Źródło danych/komentarz
	dzień 1.-7.	dzień 8.-28	dzień 1.-28.	
Droga podania leku	i.v.			ChPL Blincyto®[8]
Zalecana dobową dawką [$\mu\text{g}/\text{m}^2$]	5	15	15	ChPL Blincyto®[8], dotyczy pacjentów o masie ciała <45 kg
Powierzchnia ciała [m^2]	██████████			████████████████████
Dawka jednorazowa [μg]	██████████	██████████	██████████	
Liczba podań dawki jednorazowej/cykl	7	21	28	ChPL Blincyto®[8]

Parametr	1. cykl		2. cykl	Źródło danych/komentarz
	dzień 1.-7.	dzień 8.-28	dzień 1.-28.	
Średni odsetek pacjentów stosujących cykl [%]				
Średnie zużycie blinatumomabu/pacjent [μg]				
Koszt jednostkowy blinatumomabu [PLN/ μg]				
Koszt terapii blinatumomabem/pacjent [PLN]				

1.6.2. Koszt schematu Ida-FLA

w polskiej praktyce w leczeniu dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B (BCP-ALL) bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stosowany jest schemat Ida-FLA (idarubicyna, fludarabina, cytarabina). Wymienione wyżej substancje wchodzące w skład schematu zamieszczone są na Liście leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (wskazanie C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna) [4].

Koszty jednostkowe (za 1 mg) idarubicyny, fludarabiny i cytarabiny wyznaczono w oparciu o dane DGL NFZ na temat wielkości i wartości refundacji zawierających je produktów z okresu X 2017 - IX 2018 (opublikowane dane z okresu ostatnich 12 miesięcy) [27]. Szczegółowe obliczenia zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 8. Koszty leków w ramach schematu Ida-FLA

Parametr	Schemat Ida-FLA			Źródło danych/komentarz
	idarubicyna	fludarabina	cytarabina	
Droga podania leku				
Zalecana dawka [mg/m^2]				
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m^2]				

Parametr	Schemat Ida-FLA			Źródło danych/komentarz
	idarubicyna	fludarabina	cytarabina	
Dawka jednorazowa [mg]	█	█	█	
Średni koszt jednostkowy leku [PLN/mg]	79,0111	1,5490	0,0875	Dane DGL [27]
Koszt jednorazowej dawki [PLN]	█	█	█	
Liczba podań/cykl	█	█	█	█
Koszt leku/cykl [PLN]	█	█	█	
Średnia liczba cykli/pacjent	█	█	█	█
Koszt leku/pacjent [PLN]	2 423,66	415,76	1 565,93	
Koszt schematu Ida-FLA/pacjent [PLN]	4 405,35			

1.6.3. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

W niniejszej analizie oprócz kosztów produktu leczniczego Blincyto® oraz leków składających się na schemat Ida-FLA uwzględniono koszty związane z podaniem ww. terapii oraz koszty allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT jest terapią docelową dla pacjentów z rozważanej populacji). Na koszty związane z podaniem rozważanych terapii złożyły się:

█ Produkt leczniczy Blincyto® w stanie aktualnym i scenariuszu istniejącym: koszt hospitalizacji █
█
█

- Produkt leczniczy Blincyto® w scenariuszu nowym: koszty hospitalizacji związanej z wykonaniem programu u dzieci, koszty badań diagnostycznych przy kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia blinatumomabem;
- Schemat Ida-FLA: koszty hospitalizacji hematologicznej u dzieci i koszty monitorowania leczenia schematem Ida-FLA (okresowej oceny skuteczności chemioterapii).

Natomiast na koszty allo-HSCT złożyły się: koszty przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych (hospitalizacji w ramach grupy JGP PZS02 lub PZS03), koszty diagnostyki dawcy oraz koszty leczenia po allo-HSCT (kontrola stanu zdrowia pacjenta, profilaktyki choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), profilaktyki zakażeń wirusowych i bakteryjnych, leczenia GvHD, leczenia infekcji po przeszczepieniu).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty kolejnej linii leczenia oraz opieki paliatywnej. W tabeli poniżej zestawiono pozostałe kategorie kosztów uwzględnione w niniejszej analizie, a zaczerpnięte z modelu ekonomicznego. Szczegółowy opis kolejnych kroków ich kalkulacji zamieszczono w analizie ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego [21].

Tabela 9. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria kosztu	Koszt/pacjent	
	Blincyto®	Ida-FLA
Analiza podstawowa		
Koszty związane z podaniem leku	█	28 147,81

Kategoria kosztu	Koszt/pacjent	
	Blincyto®	Ida-FLA
Koszty allo-HSCT	██████████	53 172,82
Analiza wrażliwości		
Kolejna linia leczenia	35 914,42	27 806,78
Opieka paliatywna	3 246,21	3 515,78

1.7. Zużycie zasobów i udziały w rynku

W niniejszej analizie zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby pacjentów w wieku ≥ 1 . r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Stan aktualny, scenariusz istniejący

W ramach stanu aktualnego i scenariusza istniejącego przyjęto, że produkt leczniczy Blincyto® nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████

██████████ przyjęto, że będą leczeni zgodnie z aktualną praktyką finansowaną ze środków publicznych tj. schematem Ida-FLA. W poniższej tabeli przedstawiono dotyczące stanu aktualnego i scenariusza istniejącego zużycie wyrażone liczbą pacjentów z populacji docelowej oraz wyznaczone na jego podstawie udziały w rynku.

Tabela 10. Zużycie zasobów i udziały w rynku – stan aktualny, scenariusz istniejący

Sposób leczenia	Zużycie zasobów (liczba pacjentów)			Udziały w rynku [%]		
	Stan aktualny	Scenariusz istniejący		Stan aktualny	Scenariusz istniejący	
		I rok	II rok		I rok	II rok
██████████	█	█	█	██████	██████	██████
Schemat Ida-FLA	█	█	█	██████	██████	██████
Suma	█	█	█	100,00%	100,00%	100,00%

* liczebności pacjentów przedstawiono jako wartości całkowite, natomiast obliczenia w arkuszu kalkulacyjnym przeprowadzone były bez zaokrągleń, w związku z czym występują nieznaczne różnice między wartościami przedstawionymi w niniejszym dokumencie a wartościami widocznymi w arkuszu kalkulacyjnym. Różnice te nie wpływają jednak na poprawność przeprowadzanych obliczeń (patrz rozdział 1.4).

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że od stycznia 2020 produkt leczniczy Blincyto® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu ≥ 2 schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym allo-HSCT. ██████████

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

W tabeli poniżej zaprezentowano zużycie zasobów w postaci liczby pacjentów oraz udziały w rynku odnoszące się do scenariusza nowego niniejszej analizy.

Tabela 11. Zużycie zasobów i udziały w rynku – scenariusz nowy

Sposób leczenia	Zużycie zasobów (liczba pacjentów)		Udziały w rynku [%]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Schemat Ida-FLA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suma	[REDACTED]	[REDACTED]	100,00%	100,00%

1.8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.8.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania całkowitych i inkrementalnych wydatków związanych z leczeniem dzieci i młodzieży od 1 r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu ≥ 2 schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym allo-HSCT w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Blincyto®. Wyniki zaprezentowano z i bez uwzględnienia proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS).

1.8.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek lub wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego. Informacje dotyczące parametrów modyfikowanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe kalkulacje zamieszczono w arkuszu *MS Office Excel* dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 13. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości

Parametr	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
Minimalna wielkość populacji docelowej	■	■	
Maksymalna wielkość populacji docelowej	■	■	
Minimalne przejęcie rynku przez produkt leczniczy Blincyto® w I roku refundacji	■	■	
Maksymalne przejęcie rynku przez produkt leczniczy Blincyto® w I roku refundacji	■	■	
Dane dotyczące zużycia zacierpnięte wyłącznie z badania MT 103-205	Dane dotyczące zużycia wyznaczone jako wartości ważone w oparciu	Dane dotyczące zużycia zacierpnięte z badania MT 103-205; ■	Alternatywne dane w zakresie charakterystyki pacjentów (średnia powierzchni ciała tj. BSA) oraz % pacjentów stosujących interwencję ocenianą zacierpnięte z jednego (MT 103-205 lub RIALTO) z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [44]. Dane



Parametr	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
Dane dotyczące zużycia zaczerpnięte wyłącznie z badania RIALTO	o informację z badań MT 103-205 i RIALTO: [redacted] Średni % pacjentów stosujących blinatumomab: [redacted]	Średni % pacjentów stosujących blinatumomab: [redacted] Dane dotyczące zużycia zaczerpnięte z badania RIALTO: [redacted] Średni % pacjentów stosujących blinatumomab: [redacted]	z każdego z badań stanowią zakres zmienności ww. parametrów, a ich uwzględnienie pozwala na przetestowanie wpływu danych dotyczących zużycia na wyniki BIA.
Minimalna liczba przyjmowanych przez pacjentów cykli i leków składających się na schemat Ida-FLA	Idarubicyna: [redacted] Fludarabina: [redacted] Cytarabina: [redacted]	Idarubicyna: [redacted] Fludarabina: [redacted] Cytarabina: [redacted]	[redacted]
Maksymalna liczba przyjmowanych przez pacjentów cykli i leków składających się na schemat Ida-FLA	Idarubicyna: [redacted] Fludarabina: [redacted] Cytarabina: [redacted]	Idarubicyna: [redacted] Fludarabina: [redacted] Cytarabina: [redacted]	[redacted]
Uwzględnienie kosztów kolejnej linii leczenia i kosztów opieki paliatywnej	Nieuwzględnione	Uwzględnione – patrz Tabela 9	Kategorie kosztów rozważone wyłącznie w analizie wrażliwości z powodu ich odległego charakteru w stosunku do czasu stosowania interwencji podawanych pacjentom z populacji docelowej (produkt leczniczy Blincyto®, schemat Ida-FLA).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki poszczególnych wariantów rozważanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Parametr	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<i>Minimalna wielkość populacji docelowej</i>						
<i>Maksymalna wielkość populacji docelowej</i>						



A CERTARA COMPANY

Parametr	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<i>Minimalne przejęcie rynku przez produkt leczniczy Blinicyto® w I roku refundacji</i>						
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
<i>Maksymalne przejęcie rynku przez produkt leczniczy Blinicyto® w I roku refundacji</i>						
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■



Parametr	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<i>Dane dotyczące zużycia zacierpnięte wyłącznie z badania MT 103-205</i>						
Blincyto® (blinatumomab)						
<i>Dane dotyczące zużycia zacierpnięte wyłącznie z badania RIALTO</i>						
Blincyto® (blinatumomab)						



A CERTARA COMPANY

Parametr	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<i>Minimalna liczba przyjmowanych przez pacjentów cykli leków składających się na schemat Ida-FLA</i>						
Blincyto® (blinatumomab)						
<i>Maksymalna liczba przyjmowanych przez pacjentów cykli leków składających się na schemat Ida-FLA</i>						
Blincyto® (blinatumomab)						



Parametr	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[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]
<i>Maksymalne przejęcie rynku przez produkt leczniczy Blincyto® w I roku refundacji</i>						
[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Dane dotyczące zużycia zaczerpnięte wyłącznie z badania MT_103-205</i>						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Parametr	„Scenariusz istniejący” [PLN]		„Scenariusz nowy” [PLN]		Wydutki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■

Analiza wrażliwości generalnie wykazała stabilność wyników analizy podstawowej.

Minimalny wariant, powodujący największe obniżenie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uzyskano poprzez przyjęcie danych dotyczących zużycia (BSA, % pacjentów stosujących blinatumomab w 1. i 2. cyklu modelu) zaczerpniętych z badania MT 103-205 [29, 30, 31]:

- Wydatki inkrementalne płatnika publicznego wyznaczone w wariantcie minimalnym przy uwzględnieniu/braku uwzględnienia RSS wyniosły: [REDACTED] w I roku refundacji [REDACTED] w II roku refundacji;
- Uwzględnienie założeń wariantu minimalnego spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków NFZ względem analizy podstawowej o [REDACTED] w I roku refundacji i [REDACTED] w II roku refundacji.

Natomiast wariant maksymalny powodujący największy wzrost dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uzyskano poprzez uwzględnienie maksymalnej liczebności populacji docelowej:

- Wydatki inkrementalne płatnika publicznego wyznaczone w wariantcie maksymalnym przy uwzględnieniu/braku uwzględnienia RSS wyniosły: [REDACTED] w I roku refundacji [REDACTED] w II roku refundacji;
- Uwzględnienie założeń wariantu maksymalnego spowodowało wzrost dodatkowych wydatków NFZ względem analizy podstawowej o [REDACTED] w I roku refundacji i [REDACTED] w II roku refundacji.

1.9. Ograniczenia i dyskusja

Potencjalnym ograniczeniem analizy są przyjęte udziały wnioskowanej technologii w rynku terapii stosowanych w populacji docelowej w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Blincyto® w ramach programu lekowego (scenariusz nowy). [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z jej wynikami obniżenie/wzrost uwzględnionego w analizie podstawowej przejęcia rynku przez produkt leczniczy Blincyto® powoduje niewielką zmianę dodatkowych wydatków NFZ w horyzoncie analizy [REDACTED]

1.10. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) to heterogenna grupa chorób nowotworowych cechujących się występowaniem niedojrzałych komórek limfoidalnych w szpiku kostnym, krwi oraz tworzących nacieki na różnych organach. Charakteryzuje się nieprawidłowościami w przebiegu procesów

proliferaacji, różnicowania i dojrzewania komórek wywodzących się z multipotencjalnej komórki hematopoetycznej szpiku. U podstaw tego zjawiska leżą zmiany w genomie komórek, a w szczególności w genach zaangażowanych w fizjologiczną hematopoezę. Nieprawidłowe komórki, które uległy transformacji, cechują zwiększona proliferacja oraz oporność na apoptozę, dlatego skutecznie zasiedlają szpik kostny i krew obwodową, stopniowo prowadząc do wyparcia prawidłowych linii krwiotworzenia [35].

Początek ostrej białaczki limfoblastycznej jest często utajony, dominuje osłabienie, apatia, niechęć do nauki i zabawy. Następnie dołączają charakterystyczne objawy związane z zaburzeniami hematologicznymi: bladeść powłok skórnych, bóle głowy, potliwość, kołatanie serca, brak łąknienia, zmiana usposobienia, zakażenia nie poddające się antybiotykoterapii, zmiany martwicze na śluzówkach, angina wrzodziejąca, wybroczyny, wylewy i podbiegnięcia krwawe, krwawienia (z nosa, dróg rodnych, przewodu pokarmowego), utrata wagi, nieuzasadnione stany gorączkowe, objawy wynikające z nacieczenia narządów komórkami białaczkowymi (bóle kostne i stawowe, powiększenie węzłów chłonnych, nacieczenie ślinianek, bóle brzucha (związane z powiększeniem wątroby, śledziony, węzłów chłonnych krezki), porażenia nerwów czaszkowych, objawy oponowe, powiększenie jąder/jądra u chłopców) [21]. Choroba postępuje bardzo szybko – nieleczona prowadzi do śmierci w ciągu kilku tygodni [36].

Zapadalność na białaczki wśród dzieci w Polsce wynosi 35,4 przypadków/1 mln [21]. W większości są to postaci ostre (95% białaczek [22]), spośród których 76,7% stanowi ostra białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych linii B [23]. Ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B znajduje się na *Liście chorób rzadkich* [37]. Liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia z udziałem produktu leczniczego Blincyto® w Polsce (patrz rozdział 1.5.1) szacowana jest na poziomie wielkości populacji zdefiniowanej dla chorób rzadkich, a nawet do grupy chorób ultraradkich [1].

Ograniczeniem skuteczności leczenia ALL jest zjawisko oporności. Na lekooporność komórek nowotworowych mogą mieć wpływ określone właściwości genetyczne komórki nowotworowej, pierwotne lub wyselekcjonowane podczas rozwoju nowotworu. Zalicza się do nich ekspresję onkogenów, które aktywują przeżycie komórek, mutacje genów supresorowych nowotworzenia, specyficzne zmiany cytogenetyczne powodujące powstanie fuzji i rearanżacji genowych oraz poliklonalność i heterogenność komórek nowotworowych. Anomalie cytogenetyczne komórek nowotworowych są uznanym niezależnym czynnikiem rokowniczym w ostrych białaczkach [39].

Abstrahując od kwestii oporności, ostra białaczka limfoblastyczna cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię. Niestety często po osiągnięciu całkowitej remisji (CR) dochodzi do nawrotu choroby, który jest obarczony jednoznacznie złym rokowaniem [38]. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć w jamie szpikowej, narządach pozaszpikowych bądź zarówno w szpiku jak i poza nim. W zależności od czasu wystąpienia wznowy (późna, wczesna, bardzo wczesna), immunofenotypu limfoblastów oraz lokalizacji wznowy, pacjentów kwalifikuje się do grup ryzyka [40].

Prawdopodobieństwo osiągnięcia skuteczności prowadzonej terapii (wyrażonej CR bądź *disease-free survival*, DFS) maleje dramatycznie wraz z kolejnymi wznowami, a prognozy dla dzieci z oporną postacią ALL są jeszcze gorsze [47]. Pacjenci z opornością na leczenie, drugą lub kolejną wznową szpikową bądź jakąkolwiek wznową po allo-HSCT nie są zwykle poddawani dalszej chemoterapii. Celem terapii w tych grupach pacjentów jest uzyskanie całkowitej remisji i możliwości przeprowadzenia allo-HSCT, które jest aktualnie jedyną opcją prowadzącą do wyleczenia pacjentów z oporną/nawrotową postacią ALL. Jeśli nie ma możliwości przeprowadzenia allo-HSCT, celem jest uzyskanie długoterminowej remisji (ang. *relapse-free survival*, RFS) i wydłużenia przeżycia (ang. *overall survival*, OS) [47].

Choroba nowotworowa dziecka stanowi duże przeżycie traumatyzujące dla całej rodziny. Zmienia ona zasadniczo sposób funkcjonowania rodziny, jakość wzajemnych interakcji wewnątrzrodzinnych i planów życiowych. Wraz z rozwojem choroby nowotworowej i decyzją o podjęciu inwazyjnego leczenia członkowie rodziny żyją w nieustannym stresie, co może powodować pojawianie się konfliktów. Pojawiają się spięcia pomiędzy

małżonkami wynikające najczęściej z przemęczenia, życia w ciągłym biegu, nadmiaru obowiązków. Istotne są także konflikty będące wynikiem zazdrości o uwagę rodziców poświęcaną choremu dziecku oraz z rodzącego się buntu z powodu poczucia osamotnienia u członków rodziny [43].

Ostra białaczka limfoblastyczna wiąże się z uciążliwym i bolesnym leczeniem. Agresywne metody leczenia stosowane w onkologii budzą powszechny lęk z powodu sposobu ich prowadzenia, działań niepożądanych i przewidywanych skutków [41]. Nasilona ciężka choroba somatyczna to długotrwała i skrajna sytuacja stresowa, na którą narażone jest dziecko. Często odczuwa ono lęk przed odrzuceniem emocjonalnym przez rodziców, separacją od nich i wynikającym z tego osamotnieniem, co wiąże się z zagrożeniem poczucia bezpieczeństwa dziecka. Ból, lęk, strach bądź napięcie emocjonalne to główne przyczyny cierpienia psychicznego i fizycznego dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Wykazują one mniejszą aktywność, są bardziej agresywne i negatywnie nastawione do środowiska lub pasywne, nadmiernie lękliwe, napięte, depresyjne, zamknięte w sobie, bezradne, choć wszystkie sytuacje trudne chcą rozwiązywać same [41]. Wyniki badania przeprowadzonego wśród 31 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną zamieszkujących tereny województwa dolnośląskiego i opolskiego [41] wykazały, że skarżą się one na problemy z koncentracją (zarówno w domu jak i w szkole), a także obniżoną aktywność. Często dotyka je również uczucie przygnębienia i agresja w stosunku do członków rodziny. Wiele badanych dzieci doświadczało lęku przed szkołą i strachu przed brakiem akceptacji w grupie rówieśniczej. Analiza wykazała, że źródłem negatywnych emocji u leczonych dzieci mogły być problemy somatyczne po leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Odnotowano ponadto trend do występowania niskiej samooceny i wysokiego poziomu lęku u tych dzieci, u których po terapii pojawiła się duża liczba powikłań [41].

W trudnej sytuacji znajduje się także dotknięty chorobą nowotworową nastolatek, któremu choroba uniemożliwia zaspokojenie wielu ważnych potrzeb rozwojowych. Białaczki obok chłoniaków są najczęstszymi nowotworami wieku młodzieńczego, powodującymi osłabienie fizyczne, poczucie permanentnego zmęczenia i zmniejszenie tolerancji wysiłku umysłowego. Nastolatek jest narażony na częstsze i silniejsze przeżywanie stresów i frustracji. W konsekwencji z powodu poczucia zależności od rodziny, izolacji od rówieśników, bolesnych zabiegów oraz zmienionych warunków dotychczasowego życia pojawia się u niego wzmożona drażliwość, zniechęcenie, rezygnacja, bunt wobec zaistniałej sytuacji czy izolacja od zdrowych rówieśników [42]. Badanie przeprowadzone wśród 30 młodocianych pacjentów (wiek 14-21 lat) Kliniki Hematologii i Onkologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie oraz Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego AM w Lublinie [42] z rozpoznaniem ostrej białaczki (ALL - 83%, AML – 10%) bądź chłoniaka (7%) wykazało, iż większość badanych (80%) nie wykazywała zaburzeń lękowych i cechowała się pozytywną postawą wobec życia. Jednak leczenie wpłynęło dość mocno (70%) lub bardzo mocno (10%) na prowadzenie przez nich codziennego życia. Ból fizyczny jest zdaniem ankietowanych czynnikiem ograniczającym stosunkowo mocno (50%) bądź bardzo mocno (30%) realizację tego, na co mieliby ochotę. 46% badanych będących w okresie remisji uważa, że ma wystarczająco siły do prowadzenia normalnego życia. W grupie osób w okresie leczenia takie stwierdzenie dotyczyło jedynie 24%. Różnice między grupą w okresie remisji i aktualnie leczonych odnotowano również w zakresie zadowolenia ze związków osobistych (39% vs. 15% zadowolonych). Stany emocjonalne, takie jak chandra czy smutek, towarzyszyły ankietowanym chorym bardzo i dość często (82%) lub zawsze (7%). Autorzy badania [42] zwrócili uwagę, iż młodzież w okresie aktywnego leczenia niżej oceniła jakość swojego życia niż osoby w okresie remisji.

Produkt leczniczy Blincyto® zawiera blinatumomab – innowacyjne bispecyficzne przeciwciało, które wiąże się swoiście z cząsteczką CD19 ulegającą ekspresji na powierzchni komórek wywodzących się z linii B oraz z cząsteczką CD3 ulegającą ekspresji na powierzchni limfocytów T. Blinatumomab aktywuje endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocyty T (ang. *T-cell receptor*, TCR) z cząsteczką CD19 na powierzchni prawidłowych i nowotworowych limfocytów B. Blinatumomab uczestniczy w tworzeniu synapsy cytotoxicznej między limfocytym T a komórką nowotworową, w której uwalniane są enzymy proteolityczne niszczące zarówno komórki docelowe proliferujące jak i będące w stanie spoczynku. Podanie blinatumomabu wiąże się z przemijającym wzrostem ekspresji komórkowych molekuł adhezyjnych, wytwarzaniem białek

cytolitycznych, uwalnianiem cytokin prozapalnych i proliferacją limfocytów T, co w konsekwencji powoduje eliminację komórek CD19+ [8]. 24 lipca 2009 roku produkt leczniczy Blincyto® uzyskał status leku sierocznego (EU/3/09/650) dla wskazania: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej [50]. Natomiast 26 lipca 2018 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przy Europejskiej Agencji Leków wydał pozytywną opinię w sprawie rozszerzenia wskazania do stosowania produktu leczniczego Blincyto® obejmującego leczenie dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ALL z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych [46].



Oporna/nawrotowa postać ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia*, R/R ALL) to zagrażająca życiu choroba, a metody jej leczenia w populacji pediatrycznej są wciąż niewystarczające (*high unmet need* wg CHMP [47]). Brakuje terapii pozwalających na uzyskanie satysfakcjonującej, długotrwałej remisji u dzieci z R/R ALL. Aktualnie stosowana agresywna chemioterapia cechuje się wysoką cytotoxycznoscia i słabą tolerancją manifestującą się ciężkimi działaniami niepożądanymi czy toksycznoscia (kardiotoksycznosc, nieodwracalne neuropatie, nefrotoksycznosc). Toksycznosc terapii może dodatkowo ograniczać zależną od regeneracji przeszczepionych komórek krwiotwórczych skuteczność kolejnych allo-HSCT. Ponadto ograniczona liczba dostępnych leków o zbliżonych mechanizmach działania wspiera proliferację klonów opornych na leczenie powodując wzrost ryzyka oporności krzyżowej na schematy chemioterapeutyczne stosowane w kolejnych liniach leczenia pacjentów pediatrycznych [47].

Podsumowując należy podkreślić, iż dzieci i młodzież z populacji docelowej dotknięte chorobą ultrazadką (oporną na leczenie/nawrotową postacią BCP-ALL Ph- z ekspresją CD19) znajdują się w bardzo trudnej sytuacji, gdyż rokowania w tej grupie chorych są złe, a prowadzona u nich aktualnie chemioterapia jest mało skuteczna i prowadzi do dalszego rozwoju oporności. Celem terapii w tej szczególnej grupie chorych jest osiągnięcie całkowitej remisji, która pozwala na uzyskanie kontroli nad chorobą i umożliwia przeprowadzenie allo-HSCT – obecnie jedynej opcji pozwalającej na wyleczenie tej populacji [47]. Niezbędne jest zatem wprowadzenie nowych opcji terapeutycznych pozwalających na osiągnięcie wyższych odsetków trwałej remisji i DFS niż przy udziale aktualnie stosowanych schematów, aby ostatecznie uzyskać wyleczenie. Odpowiedzią na tą niezaspokojoną potrzebę medyczną jest produkt leczniczy Blincyto®, którego skuteczność udowodniono w badaniach klinicznych MT 103-205 [29, 30, 31] i RIALTO [32, 33, 34]. Aktualnie dostęp do leczenia z jego udziałem w Polsce jest bardzo utrudniony, gdyż nie podlega on finansowaniu ze środków publicznych. Kilku pacjentów pediatrycznych zawdzięcza leczenie blinatumomabem szpitalom, organizacjom pożytku publicznego bądź dobrej woli ludzi wspierających ich finansowo w ramach organizowanych zbiórek. Należy jednak podkreślić, że ALL jest chorobą bardzo szybko postępującą i niekiedy zdarza się, że pomoc finansowa nadchodzi zbyt późno. Refundacja produktu leczniczego Blincyto® w ramach proponowanego programu lekowego oznaczałaby dla dzieci i młodzieży dotkniętych tym ultrazadkiem i zagrażającym życiu schorzeniem dostęp do terapii dającej większe szanse na allo-HSCT, a zatem na wyleczenie. Pozytywna decyzja refundacyjna wobec blinatumomabu miałaby swoje uzasadnienie w ustawodawstwie unijnym, w ramach którego niejednokrotnie podkreśla się, iż „Pacjenci cierpiący

na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci” [48, 49, 50].

Ocenę aspektów społecznych, etycznych i prawnych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego Blincyto® podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane lub dyskryminowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	najprawdopodobniej nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony	tak
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Brak negatywnego wpływu Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto® wpłynie na poprawę poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, gdyż oznacza dla nich dostęp do innowacyjnej technologii stanowiącej pomost do allo-HSCT
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie ponadprzeciętnego lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	brak
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna	stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta/opiekuna
Potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych	stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii

Potrzeba uwzględnienia indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie brak potrzeby

Refundacja produktu leczniczego Blincyto® w ramach programu lekowego nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie finansowania rozważanego produktu leczniczego ze środków publicznych nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia blinatumomabem (produkt leczniczy Blincyto®) nie będzie zależeć od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

1.11. Wyniki i wnioski końcowe


Szacowane zmiany wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) wynikających z refundacji produktu leczniczego Blincyto® przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków

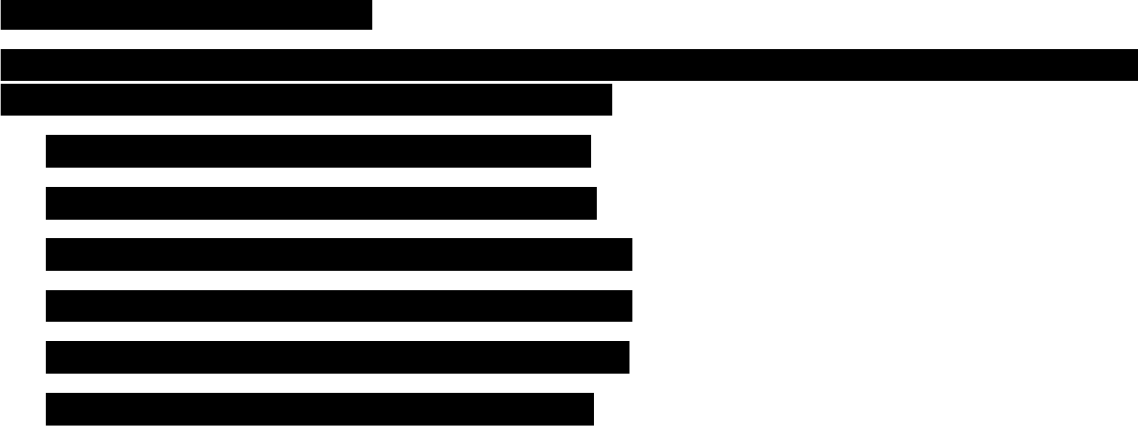
Wariant analizy	Wydatki inkrementalne NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
Z uwzględnieniem RSS	████████	████████
Bez uwzględnienia RSS	████████	████████

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Blincyto® w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia (Ph-) i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Należy mieć jednak na względzie, iż **refundacja wnioskowanego produktu leczniczego Blincyto® oznacza dla dzieci i młodzieży dotkniętych tym ultrazadkim i zagrażającym życiu schorzeniem dostęp do innowacyjnej terapii stanowiącej pomost do wyleczenia**. Na uwagę zasługuje też fakt, iż **dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynikające z wprowadzenia refundacji blinatumomabu we wnioskowanym wskazaniu nie należą do wysokich w porównaniu z wydatkami na inne technologie medyczne finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach programów lekowych dotyczących chorób ultrazadkich** (ponoszone przez NFZ wydatki w okresie I-XII 2017 r. sięgnęły nawet ponad 2 mln PLN/pacjent [27, 52]).


2. ZAŁĄCZNIK




[Redacted content]



[Redacted content]



[Redacted content]



[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

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

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.
5. Program Lekowy „Leczenie blinatumomabem chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (dzieci). Praca nieopublikowana
6. WHO. ATC/DDD Index 2019. [https://www.whocc.no/atc_ddd_index/]. Ostatni dostęp 09.01.2019
7. [REDACTED]
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Blincyto®. Materiały udostępnione przez Wnioskodawcę
9. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia 191/2016. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/AW/191_AW_OT_4351_32_Blinicyto_BIA_17.11.2016.pdf]. Ostatni dostęp 08.01.2019.
10. Prognoza ludności Polski na lata 2014–2050. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2014 [<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>]. Ostatni dostęp 08.01.2019.
11. Seferyńska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 2014, 5 (2); 162–172.
12. Gökbüget N., Hauswirth A., Kneba M., et al, Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>]. Ostatni dostęp 08.01.2019
13. NCI (National Cancer Institute), Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment – Health Professional Version (PDQ®), updated March 22, 2018 [<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page2>], ostatni dostęp 08.01.2019
14. Krawczyk-Kuliś M, Kyrz-Krzemień S. Współczesne standardy w diagnostyce i leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, nr 3, s. 395–402.
15. Krawczyk-Kuliś M, Kyrz-Krzemień S. Ostra białaczka limfoblastyczna - postępy w diagnostyce i leczeniu u dorosłych. *Postępy Nauk Medycznych* 2011, t. XXIV, nr 7, 585–591.
16. Bassan R et al. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2004; 3; 223–261.
17. Oriol A., Vives S., Hernández-Rivas J.-M., Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group, *Haematologica* 2010; 95(4), 589–596
18. Kantarjian H., Thomas D., O'Brien S., i in., Long-Term Follow-Up Results of Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone (Hyper-CVAD), a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia, *American Cancer Society* 2004, 2788–2801.
19. Tavernier E., Boiron J.-M., Huguet F., Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial, *Leukemia* 2007, 21, 1907–1914.
20. Thomas X, Boiron J-M, Huguet F. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(20); 4075–4086.
21. Krawczuk-Rybak M [red]. Kompedium onkologii dziecięcej dla studentów VI roku Wydziału Lekarskiego UMB. Wydanie V poprawione (wersja elektroniczna). Białystok 2011.
22. Styczniński J. Gil L. Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi. *Acta Haematologica Polonica* 2006, 37, Nr 2, 185–201.
23. Sędek Ł. Metody wykrywania czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. *Diagn Lab* 2015; 51(4): 297–304.
24. Poltransplant. Biuletyn informacyjny. Nr 1(26), czerwiec 2018. [http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf]. Ostatni dostęp 08.01.2018.
25. GUS. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia 2015 roku – tabele.
26. [REDACTED] Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch

- schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Praca niepublikowana. Kraków 2019.
27. Komunikaty DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN. Strona internetowa NFZ, aktualności Centrali [<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>] (ostatni dostęp 08.01.2019)
29. Von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P.G., Borkhardt A., Rheingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., Dubois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* (2016) 34:36 (4381-4389).
30. Gore L., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., O'Brien M.M., Bader P., Bhojwani D., Schlegel P.-G., Tuglus C.A., von Stackelberg A. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Journal* (2018) 8:9.
32. Locatelli F., Zugmaier G., Bader P., et al. High molecular remission rate in pediatric patients (pts) with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) treated with blinatumomab: RIALTO an open-label, multicenter, expanded access study, ASH Annual Meeting 2018, 612. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Studies: Abstract 1375*
35. Derwich K, Zajęc-Spychała O. Zaburzenia genetyczne w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci i ich wykorzystanie w praktyce klinicznej. *Hematologia* 2012, 3 (3); 221-230.
36. Gajewski P [red.]. *Interna Szczeklika 2015/16. Mały podręcznik. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.*
37. Orphanet Report Series. Lista chorób rzadkich i synonimów: w porządku alfabetycznym. Czerwiec 2018. [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista_chor_b_rzadkich_w_porz-dku_alfabetycznym.pdf]. Ostatni dostęp 08.01.2019.
38. Giebel S. Ostria białaczka limfoblastyczna – leczenie postaci nawrotowych i opornych. *Acta Haematologica Polonica* 2015; 446; 118-120.
39. Styczyński J., Haus O. (2006). Cytogenetyka i oporność in vitro na cytostatyki w ostrych białaczkach u dzieci i dorosłych. *Postępy Hig Med Dosw.(online)*, 60, 527-537.
40. Gorczyńska E, Chybicka A, Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Rozdział w Krzakowski [red.], *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PTOK 2011. Via Medica, Gdańsk*, 295-356.
41. Mess E. Ocena stanu psychicznego dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003, 2,1; 9-22.
42. Cepuch G, Dębska G, Borczuch E. Lęk i jakość życia młodzieży z białaczką i chłoniakami – doniesienie wstępne. *Psychoonkologia* 2010, 2: 48-54
43. Baruch A, Choroba nowotworowa dziecka jako czynnik powodujący zmiany w funkcjonowaniu rodziny – wybrane aspekty. *Debiuty naukowe* 2013, 133-148.
44. [redacted] Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek prekursorowych linii B bez chromosomu Philadelphia i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Praca niepublikowana. Kraków 2019.
45. Decyzja Komisji z dnia 24.7.2009 w sprawie oznaczenia produktu leczniczego "Blinatumomab" jako sierociego produktu leczniczego na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009072463283/dec_63283_pl.pdf]. Ostatni dostęp 09.01.2019.
46. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/518362/2018. Summary of opinion (post authorisation) 26 July 2018. [https://www.ema.europa.eu/documents/smpoc/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-blinicyto-ii-18_en.pdf]. Ostatni dostęp 09.01.2019
47. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/561153/2018. Assessment report. Blincyto. International non-proprietary name: blinatumomab. Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0018. [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/blincyto-h-c03731-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf]. Ostatni dostęp 09.01.2019.

48. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007, 23(1); pp: 36-42.
49. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005; 331; pp: 1016-1019,
50. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych.
51. Rekomendacja nr 72/2016 z dnia 29 listopada 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto (blinatumomab), proszek do sporządzania koncentratu i roztwór do przygotowania roztworu do infuzji, 38,5 µg, 1 fiol. prosz. + 1 fiol. roztw., w ramach programu lekowego „Leczenie blinatumomabem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B bez chromosomu Filadelfia w przypadku wznowy lub oporności na wcześniejszą terapię (ICD-10 C91.0) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/191/REK/RP_72_2016_Blincyto.pdf]. Ostatni dostęp 09.01.2019.
52. Załącznik do Uchwały Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html]

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab)	7
Tabela 2. Liczebność populacji osób dorosłych z nawrotową lub oporną na leczenie BCP-ALL Ph- z ekspresją antygenu CD19	12
Tabela 3. Liczebność populacji dzieci i młodzieży od 1. r.ż. z BCP-ALL Ph- i z ekspresją antygenu CD19, oporną na leczenie albo nawrotową po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch schematów leczenia lub nawrotową po wcześniejszym allo-HSCT	15
Tabela 4. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana	17
.....	18
Tabela 6. Koszt produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) – scenariusz nowy	19
Tabela 7. Koszt terapii z udziałem produktu leczniczego Blincyto® (blinatumomab) – scenariusz nowy.....	20
Tabela 8. Koszty leków w ramach schematu Ida-FLA	21
Tabela 9. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie.....	22
Tabela 10. Zużycie zasobów i udziały w rynku – stan aktualny, scenariusz istniejący	23
Tabela 11. Zużycie zasobów i udziały w rynku – scenariusz nowy.....	24
Tabela 12. Wpływ refundacji produktu leczniczego Blincyto® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej.....	25
Tabela 13. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości.....	26
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS	28
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	32
Tabela 16. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych.....	42
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków	43