

Załącznik do analizy ekonomicznej

Darzalex[®] (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem,
w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego,
którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową
i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 kwietnia 2021 r.

Darzalex®
(daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Spis treści

Spis treści	3
1 Cel aktualizacji	4
2 Wyniki analizy progowej	4
3 Analiza wrażliwości	5
3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS	7
3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS	9
3.3 Analiza progowa w ramach analizy wrażliwości	10
Piśmiennictwo	11

1 Cel aktualizacji

W ramach aktualizacji analizy ekonomicznej uwzględniono uwagi analityków AOTMiT przedstawione w piśmie z dnia 8 kwietnia 2021 roku, znak: OT.4231.10.2021.TI.2 w sprawie niezgodności analizy załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu. dla produktu leczniczego Darzalex (daratumumab; kody EAN: 05909991275228, 05909991275235, 05413868119596), w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 (Dz. U. z 2012 r., poz. 388).

W niniejszym załączniku przedstawiono wyniki zaktualizowanej analizy progowej (uwzględniającą zmianę w zakresie wysokości progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce) oraz wyniki dodatkowych obliczeń w zakresie analizy wrażliwości, przeprowadzonych w odpowiedzi na uwagi analityków AOTMiT.

2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego Darzalex, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (155 514 zł/QALY).

Ceny progowe wyznaczono przy założeniu, że cena za miligram substancji czynnej będzie równa dla wszystkich prezentacji.

Darzalex®
(daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Do obliczeń przyjęto, że [REDAKT] zużycia będzie pokrywane przez opakowanie Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml mg stosowane w formie podskórnej, co jest zgodne z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej (AE Darzalex 2020)

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Wyniki analizy progowej.

Prezentacja	Obecna cena hurtowa brutto ¹⁾	Progowa cena hurtowa brutto ¹⁾	Progowa cena zbytu netto
Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Zaktualizowane ceny progowe są [REDAKT] wyższe od obecnych (wnioskowanych) cen leku Darzalex.

3 Analiza wrażliwości

W ramach aktualizacji przeprowadzono dodatkowe obliczenia mające na celu oszacowanie wpływu przyjętej długości horyzontu czasowego, a także ewentualnych zmian w zakresie leczenia drugiej linii na wyniki analizy ekonomicznej.

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Przygotowano dwa warianty dotyczące horyzontu czasowego analizy ekonomicznej (w analizie podstawowej przyjęto 30-letni horyzont czasowy):

- 10-letni horyzont czasowy,
- 20-letni horyzont czasowy.

Dodatkowym, trzecim wariantem analizy wrażliwości było całkowite zastąpienie w drugiej linii leczenia schematu Rd (lenalidomid, deksametazon), któremu przypisano [REDAKT] udział rynkowy w tej linii (pozostałe [REDAKT] stanowi leczenie objawowe), schematem KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon). Dodatkowe wartości parametrów wejściowych związane z uwzględnieniem w analizie tego schematu przedstawia poniższa tabela.

Darzalex®
(daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 2. Założenia dotyczące schematu KRd w drugiej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego.

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia cena za miligram karfilzomibu	59,34 zł/mg	Opracowanie własne danych z postępowań przetargowych w 2020 roku dostępnych w ramach serwisu <i>platformazakupowa.pl</i>
Schemat dawkowania	<p>Karfilzomib <u>Cykl 1:</u> 20 mg/m² w dniach 1,2 cyklu, następnie 27 mg/m² w dniach 8,9,15,16 cyklu <u>Cykle 2-8:</u> 27 mg/m² w dniach 1,2,8,9,15,16</p> <p>Lenalidomid <u>Cykle 1+:</u> 25 mg w dniach 1-21 cyklu</p> <p>Deksametazon <u>Cykle 1+:</u> 40 mg w dniach 1,8,15,22 cyklu</p>	Program lekowy B.54 (MZ 18/02/2021)
Mediana czasu trwania leczenia	20,2 miesiące	Stewart 2015
Mediana czasu do progresji	26,3 miesiące	Stewart 2015

Pozostałe założenia analizy pozostały w tym wariancie wrażliwości niezmienione, tj. jedyną zmianą było zastąpienie schematu Rd w drugiej linii leczenia schematem KRd.

Wyniki przedstawiono w kolejnych dwóch podrozdziałach, odrębnie omówiono również wyniki analizy progowej w tych dwóch wariantach.

3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki dodatkowych wariantów analizy wrażliwości z uwzględnieniem w analizie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR
	DVTd	VTd	Inkrementalne	DVTd	VTd	Inkrementalne	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	████	████	████	██████
10-letni horyzont	██████	██████	██████	████	████	████	██████
20-letni horyzont	██████	██████	██████	████	████	████	██████
KRd w drugiej linii	██████	██████	██████	████	████	████	██████

Przy skrajnym skróceniu długości horyzontu czasowego analizy do 10 lat następuje zmiana wnioskowania z analizy - schemat DVTd przestaje być technologią opłacalną kosztową. W przypadku skrócenia horyzontu do 20 lat, wyniki analizy nie wskazują na zmianę wnioskowania i generalnie można je uznać za zbliżone do wyników analizy podstawowej.

Niekorzystne zmiany wartości wskaźnika ICUR w momencie skracania horyzontu czasowego wynikają z faktu, że dominująca większość kosztów w ramieniu DVTd związana jest z kosztami leku Darzalex, które ponoszone są w początkowym okresie leczenia – już w przypadku horyzontu 10-letniego zaobserwowano 87,4% całkowite kosztów inkrementalnych. Natomiast odwrotna sytuacja dotyczy efektów inkrementalnych – uzyskiwane są one dopiero w momencie rozchodzenia się krzywych przeżycia, co następuje w dalszym okresie modelowania: aż 21,5% efektu w postaci QALY generowane jest w ostatnich 10 latach modelu. Skrócenie horyzontu czasowego ma więc niekorzystny wpływ na wartość wskaźnika ICUR z punktu widzenia wnioskowanej interwencji, należy jednak podkreślić, że przyjęte

Darzalex®
(daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

w analizie wrażliwości 10 oraz 20-letnie wartości długości horyzontu czasowego, nie spełniają wymogów stawianych przez wytyczne AOTMiT, tj. nie pozwalają one na pełne oszacowanie kosztów oraz efektów związanych z porównywanymi interwencjami (AOTMiT 2016).

W wariacie, w którym w ramach leczenia drugiej linii schemat Rd zastąpiono schematem KRd prowadzi do wzrostu całkowitych kosztów w obu ramionach, jednak ze względu na przyjęte założenie, że udziały technologii stosowanych w drugiej linii leczenia nie zależą od leczenia zastosowanego w trakcie indukcji/konsolidacji pierwszej linii, nie zaobserwowano w tym wariacie istotnej zmiany kosztów inkrementalnych. Wartość wskaźnika ICUR w tym wariacie jest nieznacznie niższa (o 3,4%) od wartości z analizy podstawowej.

Darzalex®
(daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki dodatkowych wariantów analizy wrażliwości bez uwzględnienia w analizie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR
	DVTd	VTd	Inkrementalne	DVTd	VTd	Inkrementalne	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██	██	██	██████
10-letni horyzont	██████	██████	██████	██	██	██	██████
20-letni horyzont	██████	██████	██████	██	██	██	██████
KRd w drugiej linii	██████	██████	██████	██	██	██	██████

Podobnie jak w wariancie z uwzględnieniem RSS, skrócenie horyzontu czasowego ma negatywny wpływ na wyniki analizy w zakresie wskaźnika ICUR. Ponownie wynika to z faktu, że koszty ponoszone są przez płatnika w głównej mierze na początku leczenia (w tym wariancie aż 93,5% kosztu inkrementalnego generowane jest w pierwszym 10 latach modelu), natomiast inkrementalne efekty zdrowotne osiągnane są dopiero w momencie progresji/zgonu pacjenta.

Zastąpienie schematu Rd schematem KRd w ramach drugiej linii leczenia ponownie prowadzi do niewielkich zmian w inkrementalnych kosztach pomiędzy ramionami DVTd a VTd modelu. Wartość wskaźnika ICUR w wariancie bez RSS uległa spadkowi o 1,7%.

Darzalex®
(daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

3.3 Analiza progowa w ramach analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono ceny progowe brutto (zawierające VAT oraz marżę hurtową), po przyjęciu których wartość wskaźnika ICUR w danym scenariuszu analizy wrażliwości zrównuje się z wysokością progu opłacalności dla technologii medycznych (155 514 zł/QALY). **Ceny progowe wyznaczono przy założeniu, że cena za miligram substancji czynnej będzie równa dla wszystkich prezentacji.** Ze względu na rodzaj zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (mechanizm rabatowy), w obu wariantach analizy ceny są jednakowe.

Tabela 5. Analiza progowa w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	Darzalex, 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml
Analiza podstawowa	████████	████████	████████
10-letni horyzont	████████	████████	████████
20-letni horyzont	████████	████████	████████
KRd w drugiej linii	████████	████████	████████

Piśmiennictwo

- AE Darzalex 2020** ██████████ Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c., Kraków 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- MZ 18/02/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
- Stewart 2015** Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel DS, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger WI, Mateos MV, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda ME, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):142-52.