

Analiza Ekonomiczna

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 29 lipca 2020 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
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja.....	14
2.3 Komparatory.....	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	16
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Darzalex oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	18
3.1 Metodyka.....	19
3.1.1 Cel	19
3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	19
3.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
3.1.4 Źródła danych wtórnych.....	20
3.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	21
3.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	22
4 Metodyka analizy ekonomicznej	23
4.1 Strategia analityczna.....	23
4.2 Technika analityczna.....	24
4.1 Perspektywa analizy.....	25
4.2 Horyzont czasowy.....	25
4.3 Długość cyklu modelu	25
4.4 Dyskontowanie	26
4.5 Struktura modelu ekonomicznego.....	26
4.6 Parametry kliniczne modelu	28
4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	28

4.6.2	Analiza przeżycia	29
4.6.2.1	Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)	29
4.6.2.2	Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)	35
4.6.3	Czas trwania leczenia	41
4.6.3.1	Leczenie indukcyjne i konsolidacja	41
4.6.3.2	Leczenie podtrzymujące oraz po progresji choroby	42
4.6.4	Zdarzenia niepożądane	45
4.7	Użyteczności stanów zdrowia	46
4.7.1	Przegląd systematyczny użyteczności	47
4.7.2	Użyteczności przyjęte w modelu	55
4.7.3	Obniżenie użyteczności związane z AEs	56
4.8	Analiza kosztów	56
4.8.1	Koszty lekowe.....	57
4.8.1.1	Ceny jednostkowe leków	57
4.8.1.2	Koszty leczenia indukcyjnego i konsolidującego	63
4.8.1.3	Koszty leczenia drugiej i trzeciej linii.....	64
4.8.2	Koszty leczenia skojarzonego	66
4.8.3	Koszty administracji leczenia	68
4.8.4	Koszty diagnostyki oraz monitorowania	69
4.8.5	Koszty autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych	71
4.8.5.1	Koszt mobilizacji komórek	71
4.8.5.2	Koszty związane z wysokodawkową chemioterapią	73
4.8.5.3	Koszt zabiegu autologiczne przeszczepienia komórek krwiotwórczych.....	74
4.8.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	74
4.8.7	Koszty opieki końca życia	75
5	Walidacja modelu.....	75
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu	75
5.2	Walidacja konwergencji.....	76
5.3	Walidacja zewnętrzna.....	76
6	Zestawienie parametrów modelu	77
6.1	Analiza podstawowa	77
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	80

6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	81
7	Wyniki analizy ekonomicznej.....	84
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	85
7.2	Wyniki analizy podstawowej.....	87
7.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	87
7.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	89
7.3	Wyniki analizy progowej.....	90
7.4	Analiza wrażliwości.....	91
7.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	91
7.4.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	92
7.4.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	96
7.4.1.3	Analiza progowa w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.....	100
7.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	101
7.4.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	101
7.4.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	104
8	Ograniczenia analizy.....	106
9	Dyskusja.....	108
10	Wnioski końcowe.....	110
11	Załączniki.....	113
11.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	113
11.2	Proponowany program lekowy.....	114
11.3	Tablice trwania życia.....	116
	Spis Tabel.....	120
	Spis Wykresów.....	122
	Piśmiennictwo.....	123

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (z ang. <i>Autologous Stem Cell Transplant</i>)
bd.	Brak danych
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DVd	Protokół chemioterapii skojarzonej daratumumabem, bortezomibem i deksametazonem
DVTd	Protokół chemioterapii skojarzonej daratumumabem, bortezomibem, talidomidem i deksametazonem
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
fiol.	Fiolka
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
LY	Rok życia (z ang. <i>Life Year</i>)
LYG	Uzyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
m-sc	Miesiące
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
Pd	Protokół chemioterapii skojarzonej pomalidomidem i deksametazonem
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatory, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)

RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
Rd	Protokół chemioterapii skojarzonej lenalidomidem i deksametazonem
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
tab.	Tabletki
ToT	Czas trwania leczenia (z ang. <i>Time on Treatment</i>)
Vd	Protokół chemioterapii skojarzonej bortezomibem i deksametazonem
VTd	Protokół chemioterapii skojarzonej bortezomibem, talidomidem i deksametazonem

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania daratumumabu (produkt leczniczy Darzalex) w leczeniu dorosłych, nowo zdiagnozowanych pacjentów z szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w warunkach Polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie warunków refundacji produktów leczniczych:

- Darzalex 20mg/ml, 1 fiol. a 20 ml (kod EAN: 05909991275235),
- Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml (kod EAN: 05909991275228),

oraz wprowadzenie nowej prezentacji leku do podań podskórnych:

- Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml (kod EAN: 05413868119596),

we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg chorób nowotworowych (okres wolny od progresji choroby - PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon).

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Darzalex 2020*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli chorzy z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujący się do leczenia chemioterapią wysokodawkową oraz autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, jak również populacją badania klinicznego III fazy *CASSIOPEIA*, stanowiącego główne źródło danych dotyczących efektywności daratumumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie daratumumabu (produkt leczniczy Darzalex) w skojarzeniu ze standardowym schematem chemioterapii VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) w leczeniu indukcyjnym prowadzącym do autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz w leczeniu konsolidującym, bezpośrednio po przeszczepie.

Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto standardową chemioterapię z wykorzystaniem schematu VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon).

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności terapii onkologicznych: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji choroby oraz jakość życia (użyteczności stanów zdrowia).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz zużycia daratumumabu, jak również użyteczności stanów zdrowia, pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *CASSIOPEIA*. W badaniu dokonano bezpośredniego (w formule *head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji i uwzględnionego w analizie komparatora, co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia.

Modelowanie czasu przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji choroby (PFS) przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do indywidualnych danych z poziomu pacjenta (IPD) z badania *CASSIOPEIA*, testując najważniejsze modele wykorzystywane standardowo w analizach przeżycia: Weibulla, Gompertza, wykładniczy, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny oraz uogólniony gamma. W analizie podstawowej wykorzystano krzywą Weibulla zarówno dla krzywej OS jak i krzywej PFS.

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący 30 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na minimalne koszty pacjenta odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz

świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą PPP.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych, a także odnalezionych danych przetargowych za rok 2020. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, diagnostyki i monitorowania, leczenia stowarzyszonego w trakcie fazy indukcyjnej i konsolidacyjnej, leczenia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem porównywalnych interwencji, koszty związane z autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych, a także kolejnych linii leczenia po progresji choroby oraz paliatywnej opieki końca życia.

Ceny jednostkowe opakowań produktu Darzalex przyjęte w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka ustalono zgodnie z aktualnymi warunkami refundacji daratumumabu oraz informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy dotyczącymi wnioskowanych warunków dla nowej prezentacji leku służącej do podań podskórnych. [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęte w analizie ceny hurtowe brutto opakowań leku Darzalex wynoszą:

- Darzalex 20mg/ml, 1 fiol. a 5 ml: [REDACTED]
- Darzalex 20mg/ml, 1 fiol. a 20 ml: [REDACTED]
- Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml: [REDACTED]

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

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizy wrażliwości: deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA).

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania daratumumabu we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA oceniających daratumumab w skojarzeniu ze schematem VTd.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania schematu DVTd zamiast komparatora oszacowano na ██████████

Efekt zdrowotny netto terapii z zastosowaniem schematu DVTd, przypadający na jednego chorego, wynosi 8,04 QALY. W przypadku leczenia z zastosowaniem schematu VTd wyniósł on 5,41 QALY. Uzyskany efekt inkrementalny wynosi **2,63 QALY**.

Całkowity koszt leczenia ponoszony przez płatnika publicznego w przeliczeniu na pojedynczą terapię wynosi ██████████ w ramieniu DVTd oraz ██████████ w ramieniu VTd. Inkrementalne wydatki płatnika oszacowano na ██████████.

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

Równoległa refundacja formy podskórnej leku Darzalex nie będzie miała istotnego wpływu na prognozowany koszt terapii DVTd. W wariancie analizy, w którym założono, że wszystkie podania daratumumabu będą realizowane z wykorzystaniem formułki podskórnej, całkowity koszt terapii w ramieniu DVTd maleje do ██████████ co przekłada się na spadek wartości wskaźnika ICUR do ██████████.

Analiza bez uwzględnienia RSS

W ramach wariantu nieuwzględniającego zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka całkowite koszty w ramieniu DVTd wzrastają do ██████████

Przekłada się na wzrost wartości wskaźnika ICUR do ██████████

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wskazała na stabilność wyników modelu. W szczególności, w żadnym z wariantów deterministycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS nie doszło do zmian we wnioskowaniu - schemat DVTd we wszystkich wariantach pozostawał interwencją skuteczniejszą i droższą, a wartości wskaźnika ICUR pozostawały poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce. Przygotowany model ekonomiczny okazał się być czuły na wysokość stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych oraz dobór modelu parametrycznego dla krzywych ekstrapolujących dane z badania CASSIOPEIA dotyczące czasu przeżycia całkowitego.

Wyniki analizy probabilistycznej były zgodne z wynikami analizy podstawowej. Wartości średnie inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych wyznaczone na podstawie 1 000

iteracji modelu nie odbiegały znacząco od wartości wyznaczonych w wariancie podstawowym. Uzyskana probabilistyczna wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] i była około 6,4% wyższa niż wartość z analizy podstawowej. Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (147 tys. zł) prawdopodobieństwo efektywności kosztowej schematu DVTd wynosi [REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym stanowi bardziej skuteczną i jednocześnie bardziej kosztowną strategię w stosunku do leczenia z wykorzystaniem wyłącznie schematu VTd.

Wyznaczona w analizie wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] i nie przekroczyła obowiązującego w Polsce progu kosztowej-efektywności (147 tys. zł/QALY), co oznacza, że dodatkowe koszty związane z refundacją wnioskowanej interwencji są uzasadnione w warunkach Polskiego systemu zdrowia przez znaczne korzyści kliniczne związane z dołączeniem daratumumabu do obecnie stosowanego w indukcji prowadzącej do przeszczepu i konsolidacji schematu VTd.

Dzięki zaproponowanemu przez Wnioskodawcę instrumentowi dzielenia ryzyka równoległa refundacja formy podskórnej leku Darzalex ma jedynie minimalny wpływ na wyniki analizy. W wariancie analizy, w którym przyjęto, że całkowicie zastąpi ona formę dożylną wartość ICUR spadła o około 1% względem wariantu podstawowego.

Reasumując wyniki przeprowadzonej analizy, wskazują one na znaczną korzyść zdrowotną wynikającą z refundacji daratumumabu w skojarzeniu ze schematem VTd w rozważanym wskazaniu. Przy przyjęciu obowiązującego ustawowo progu opłacalności ekonomicznej dla technologii medycznych wynoszącego 147 tys. zł/QALY, schemat DVTd jest technologią opłacalną kosztowo w warunkach Polskiego systemu ochrony zdrowia.

**ANALIZA
EKONOMICZNA**

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania daratumumabu (produkt leczniczy Darzalex) w skojarzeniu ze standardowym schematem chemioterapii VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) w leczeniu dorosłych, nowo zdiagnozowanych pacjentów z szpiczakiem plazmocyto- wym, kwalifikującymi się do chemioterapii wysokodawkowej oraz autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analiza została wykonana na zlecenie Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie warunków refundacji produktu lecz- niczego Darzalex dostępnego w następujących prezentacjach:

- Darzalex 20mg/ml, 1 fiol. a 20 ml (kod EAN: 05909991275235),
- Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml (kod EAN: 05909991275228),

A także o równoległe objęcie refundacją we wnioskowanym wskazaniu nowej prezentacji, Darza- lex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml (kod EAN: 05413868119596) służącej do podań podskórnych. Wniosko- wana refundacja miałaby się odbywać w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdia- gnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomi- bem, talidomidem i deksametazonem”. Proponowane zapisy programu lekowego przedstawiono w Za- łączniku 11.2 (str. 114).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Darzalex 2020*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Darzalex ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej oraz autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT, z ang. *Autologous Stem Cell Transplant*).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia daratumumabem w ramach programu lekowego przedstawiono w projekcie opisu programu (Załącznik 11.2, str. 114).

Populacja rozważana w analizie jest zasadniczo zgodna z populacją włączoną do randomizowanego badania klinicznego III fazy *CASSIOPEIA*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. Główną publikacją dotyczącą badania *CASSIOPEIA* jest publikacja *Moreau 2019*.

2.2 Oceniana interwencja

Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego. Daratumumab wykazał w warunkach *in vivo* silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą dodatkowo wpływać na odpowiedź kliniczną.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Daratumumab*) możliwe jest zastosowanie produktu leczniczego Darzalex w następujących wskazaniach:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizolem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (**wnioskowane wskazanie**),
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (*wskazanie w ramach, którego lek Darzalex jest obecnie refundowany*)

w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”),

- w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia

W ramach wnioskowanego wskazania daratumumab byłby stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat VTd). Zakładany przebieg terapii obejmuje leczenie indukcyjne o długości maksymalnie czterech 28-dniowych cykli, w pierwszej linii u osób nowo zdiagnozowanych, u których następnie po zastosowaniu wysokodawkowej chemioterapii przeprowadzany jest autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ASCT) oraz leczenie konsolidacyjne o długości dwóch 28-dniowych cykli, mające na celu wydłużenie czasu odpowiedzi na leczenie.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Darzalex 2020*).

2.3 Komparatory

Na etapie analizy problemu decyzyjnego, za główny komparator dla daratumumabu uznano **standardową chemioterapię schematem VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon)**, która jest wskazywana w zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej (*Zalecenia MM 2019*), jako jeden z domyślnych schematów indukcyjnych w pierwszej linii leczenia, obok schematów VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) i PAD (bortezomib, doksorubicyna i deksametazon). Wybór schematu VTd uzasadniony jest po pierwsze tym, że jest on dominującym schematem w polskiej praktyce klinicznej – jest on stosowany u około 90% pacjentów (*APD Darzalex 2020*), a po drugie tym, że wnioskowana terapia polega na dodaniu daratumumabu do schematu VTd – uzasadnione jest zatem założenie, że będzie ona stosowana u pacjentów, którzy mogą otrzymać, uznawany obecnie za optymalny, schemat VTd. Natomiast pacjenci, u których schematu VTd nie można zastosować, np. ze względu na obecność przeciwwskazań, nie będą również kwalifikowani do wnioskowanej terapii DVTd. Ponadto, porównanie ze schematem VTd, jako składową wnioskowanego analizowanego w niniejszym raporcie protokołu DVTd, umożliwi najbardziej precyzyjną ocenę dodanej wartości daratumumabu do schematu chemioterapii, tj. bez zakłócającego wpływu dodatkowych różnic pomiędzy samymi schematami chemioterapii (*APD Darzalex 2020, Moreau 2019*).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *overall survival*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej zarówno dla wnioskowanej interwencji i komparatora pochodziły z porównania *head-to-head* przeprowadzonego w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy dla schematu DVTd (*CASSIOPEIA, Moreau 2019*).

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Darzalex oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Darzalex (daratumumab) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” stanowiącego załącznik B.54 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*MZ 18/02/2020*). Wskazanie, w ramach którego jest on refundowany obejmuje zastosowanie leku Darzalex w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, u których:

- zastosowano jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia, LUB
- zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Darzalex o wskazanie zgodne z proponowanymi zapisami programu lekowego przedstawionymi w Załączniku 11.2 (str. 114).

Dodatkowo wnioskuje się również o wprowadzenie na listę refundacyjną nowej prezentacji leku służącej do podań podskórnych, Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml i dołączenie jej do istniejącej grupy limitowej „1187.0, Daratumumab”, w skład której wchodzi dwie obecnie dostępne prezentacje leku Darzalex. Po jej wprowadzeniu zakłada się, że będzie ona stanowić podstawę grupy limitowej.

Aktualne warunki refundacji leku Darzalex przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego Darzalex.

Prezentacja	Zawartość	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Darzalex, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1 897,45 zł	1 992,32 zł	1 992,32 zł	bezpłatny
Darzalex, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	7 589,81 zł	7 969,30 zł	7 969,30 zł	bezpłatny

W kolejnej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki refundacji, zgodne z informacjami dostarczonymi przez Wnioskodawcę.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe		
Substancja czynna	Daratumumab	Daratumumab	Daratumumab
Dawka	5 ml (100 mg)	20 ml (400 mg)	15 ml (1 800 mg)
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 20 mg/ml	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 120 mg/ml
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka	1 fiolka	1 fiolka
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego		
Cena zbytu netto ¹⁾	██████	██████	██████
Urzędowa cena zbytu ²⁾	██████	██████	██████
Cena hurtowa ³⁾	██████	██████	██████
Grupa limitowa	Wspólna grupa limitowa „1187.0, Daratumumab”		
Podstawa limitu	Nie	Nie	Tak

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

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na szpiczaka plazmocytoowego, leczeni w pierwszej linii choroby nowo zdiagnozowanej, którzy kwalifikują się do chemioterapii wysokodawkowej oraz przeszczepienia komórek macierzystych
- Interwencja: substancja czynna daratumumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii zawierającej bortezomib, talidomid i deksametazon,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

3.1.4 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono dnia 01.06.2020, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Darzalex – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	'Darzalex'/exp OR Darzalex OR 'daratumumab'/exp OR daratumumab	2 393
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 195 707
3	multiple myeloma	92 391
4	newly diagnosed OR transplant OR transplantation	1 164 506
5	#3 AND #4	25 439
6	#1 AND #2	139
7	#5 AND #6	36
Data przeszukania: 01.06.2020		

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Darzalex – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Darzalex OR daratumumab	616
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 239 601
3	multiple myeloma	52 182
4	newly diagnosed OR transplant OR transplantation	968 808
5	#3 AND #4	10 452
6	#1 AND #2	22
7	#5 AND #6	2
Data przeszukania: 01.06.2020		

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Darzalex – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Darzalex OR daratumumab	253
2	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	67 229

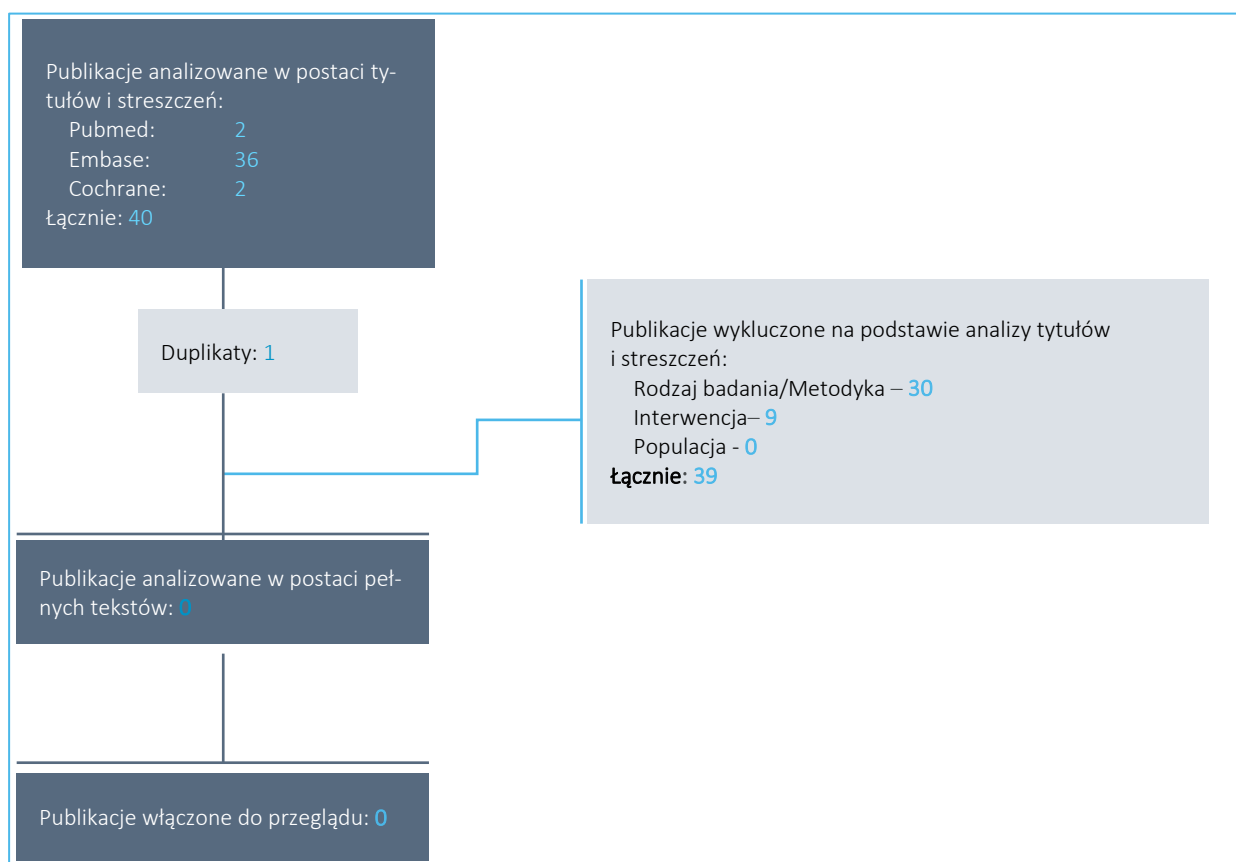
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
3	multiple myeloma	4 935
4	newly diagnosed OR transplant OR transplantation	52 658
5	#3 AND #4	2 345
6	#1 AND #2	4
7	#5 AND #6	2
Data przeszukania: 01.06.2020		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 40 publikacji, które zostały podane dalszej analizie.

3.1.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 40 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Darzalex.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania **nie odnaleziono** publikacji spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. Większość odnalezionych publikacji (30/39) nie dotyczyła *stricte* analiz ekonomicznych, zaś pozostałe nie zawierały wśród porównywanych interwencji schematu DVTd.

3.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Darzalex w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego, kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową oraz ASCT, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Darzalex 2020*):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji **nie odnaleziono** dokumentów zawierających opis oceny farmakoekonomicznej leku Darzalex w rozważanym wskazaniu.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Darzalex 2020*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania daratumumabu w skojarzeniu ze schematem VTd oraz technologii opcjonalnych (*AKL Darzalex 2020*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadoptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia przez autorów analizy. Model sporządzony jest w arkuszu Microsoft Excel® 2016 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

W procesie adaptacji do warunków polskich wprowadzono odpowiednie dane dotyczące następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Darzalex, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **147 024 zł**.

W ramach badania RCT III fazy *CASSIOPEIA* porównano bezpośrednio (*head-to-head*) daratumumab w skojarzeniu ze schematem VTd oraz uwzględniony w analizie, refundowany w Polsce, komparator - chemioterapię schematem VTd. W ramach tego badania wykazano wyższość ocenianej interwencji nad ocenianym komparatorem. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których

mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 02/04/2012).

4.1 Perspektywa analizy

W analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia).

Uznano jednocześnie, że z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjenta w trakcie terapii szpiczaka plazmocytoowego (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika), przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

4.2 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy, ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 30 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *CASSIOPEIA*, będącym głównym źródłem danych niniejszej analizy, średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie wyniósł 56,6 lat, oznacza to, że pod koniec rozważanego horyzontu czasowego kohorta pacjentów w modelu jest w wieku średnio 86,6 lat. Zgodnie z przyjętą w analizie podstawowej metodą ekstrapolacji krzywej czasu przeżycia całkowitego, w ostatnim cyklu modelu wartość OS w ramieniu komparatora wynosi 0,0065, co oznacza, że zaledwie 0,65% pacjentów rozpoczynających leczenie w grupie kontrolnej w cyklu 0, jest wciąż żywych w ostatnim cyklu modelu. Wartość tą przyjętą za wystarczająco bliską zera przy ustalaniu długości horyzontu czasowego.

4.3 Długość cyklu modelu

20-letni horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 28 dni. Długość cyklu modelu pokrywa się z długością pojedynczego cyklu leczenia schematami DVTd i VTd.

W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku cyklu.

4.4 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zalecane przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*), tj. roczne stopy dyskontowe równe 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

4.5 Struktura modelu ekonomicznego

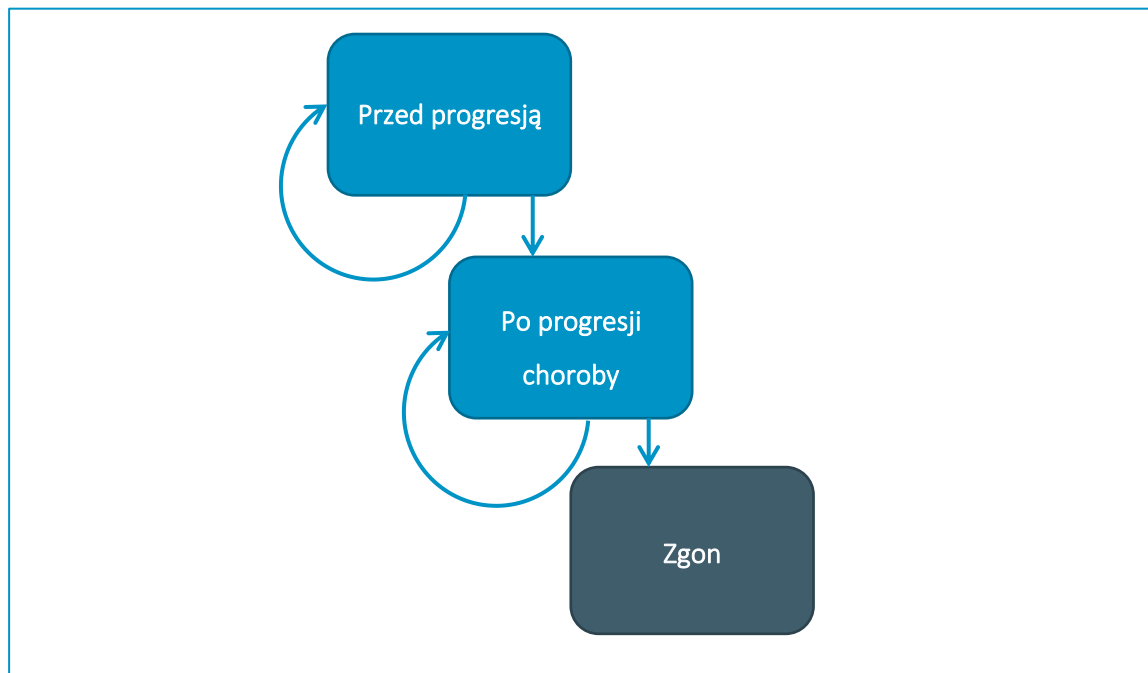
Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym *Microsoft Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application (VBA)*. Wersja elektroniczna modelu globalnego przygotowana przez firmę Evidera została zaadaptowana przez autorów analizy do warunków specyficznych dla polskiego systemu ochrony zdrowia. Model elektroniczny pozwalający na pełne odtworzenie obliczeń przedstawionych w niniejszym dokumencie został dołączony do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model posiada strukturę modelu przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*), w ramach którego uwzględniono trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci w trakcie przebiegu choroby:

- Stan bez progresji (choroba stabilna),
- Stan po progresji choroby,
- Zgon pacjenta.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.



Proporcję kohorty pacjentów przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach wyznaczono przy pomocy krzywych przeżycia:

- Odsetek pacjentów w stanie przed progresją wyznaczono jako wartość krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) w danym cyklu modelu,
- Odsetek pacjentów w stanie po progresji wyznaczano jako różnicę pomiędzy wartościami krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) i wartością krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji w danym cyklu modelu,
- Wreszcie odsetek pacjentów znajdujących się w stanie terminalnym [Zgon] wyznaczono jako dopełnienie krzywej czasu przeżycia całkowitego ($1-OS$) w danym cyklu modelu.

Dodatkowo w ramach stanu „Przed progresją” wyróżniono cztery podstany, doprecyzowując etap leczenia, w którym znajduje się kohorta pacjentów w modelu:

- W trakcie leczenia indukcyjnego,
- W trakcie ASCT,
- W trakcie leczenia konsolidacyjnego,
- W trakcie obserwacji (po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby),

Podobnie w stanie po progresji choroby wyodrębniono dwa etapy: leczenie drugiej linii oraz leczenie trzeciej linii leczenia. W modelu dla uproszczenia uwzględniono maksymalnie do trzech linii leczenia. Po zakończeniu trzeciej linii leczenia pacjenci pozostają wyłącznie na obserwacji.

Wprowadzenie do modelu powyższych podstanów pozwala na różnicowanie ponoszonych w nich kosztów np. monitorowania i diagnostyki leczenia, a także jakości życia pacjentów (mierzonej przy pomocy użyteczności stanów zdrowia).

4.6 Parametry kliniczne modelu

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY), a także niektóre kategorie kosztów (np. koszty leczenia) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*),
- Czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *Overall Survival*),
- Czas trwania leczenia (ToT, ang. *Time on Treatment*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *CASSIOPEIA* (główna publikacja: *Moreau 2019*). Dzięki bezpośredniemu porównaniu w ramach tego badania obu uwzględnionych w analizie strategii leczenia, efektywność kliniczną wyznaczono bez konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, co ma pozytywny wpływ na wiarygodność wyników analizy.

Szczegóły dotyczące badania *CASSIOPEIA* oraz pełny opis analizy efektywności oraz bezpieczeństwa obu terapii przedstawiono w analizie klinicznej *AKL Darzalex 2020*. W kolejnych podrozdziałach ograniczono się do omówienia wyników klinicznych będących jednocześnie danymi wejściowymi modelu ekonomicznego.

4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej

Charakterystyki populacji pacjentów badania *CASSIOPEIA* wykorzystane w modelu ekonomicznym przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	56,6 lat
Odsetek mężczyzn	58,53%
Średnia waga	■
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	■

Źródło: Clinical Study Report dla badania CASSIOPEIA. Dane od Wnioskodawcy.

4.6.2 Analiza przeżycia

Modelowanie przeżycia przeprowadzono na podstawie danych z poziomu pacjenta. Do krzywych Kaplana-Meiera z badania (z punktem odcięcia 19 czerwca 2018 roku) dopasowano modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny oraz uogólniony gamma.

Na podstawie kryteriów dopasowania (kryteriów informacyjnych Akaike [AIC] i bayesowskiego [BIC]) oraz wizualnej inspekcji dopasowania krzywych do danych z badania wybrano najlepiej dopasowane modele, które wykorzystano w analizie podstawowej.

Na podstawie analizy wykresów log-skumulowanych hazardów w czasie oraz konsultacji z ekspertami autorzy modelu globalnego uznali, że najlepszym podejściem do ekstrapolacji danych z badania będzie dopasowanie jednego modelu parametrycznego dla obu interwencji z uwzględnieniem zastosowanej strategii leczenia jako jednej ze zmiennych objaśniających. Podejście wykorzystane w modelu globalnym zastosowano także w ramach polskiej adaptacji, szczegóły wyboru metody ekstrapolacji przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

4.6.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) wyznaczone w badaniu CASSIOPEIA, do których dopasowywano następnie modele parametryczne.

Wykres 3. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w badaniu CASSIOPEIA.

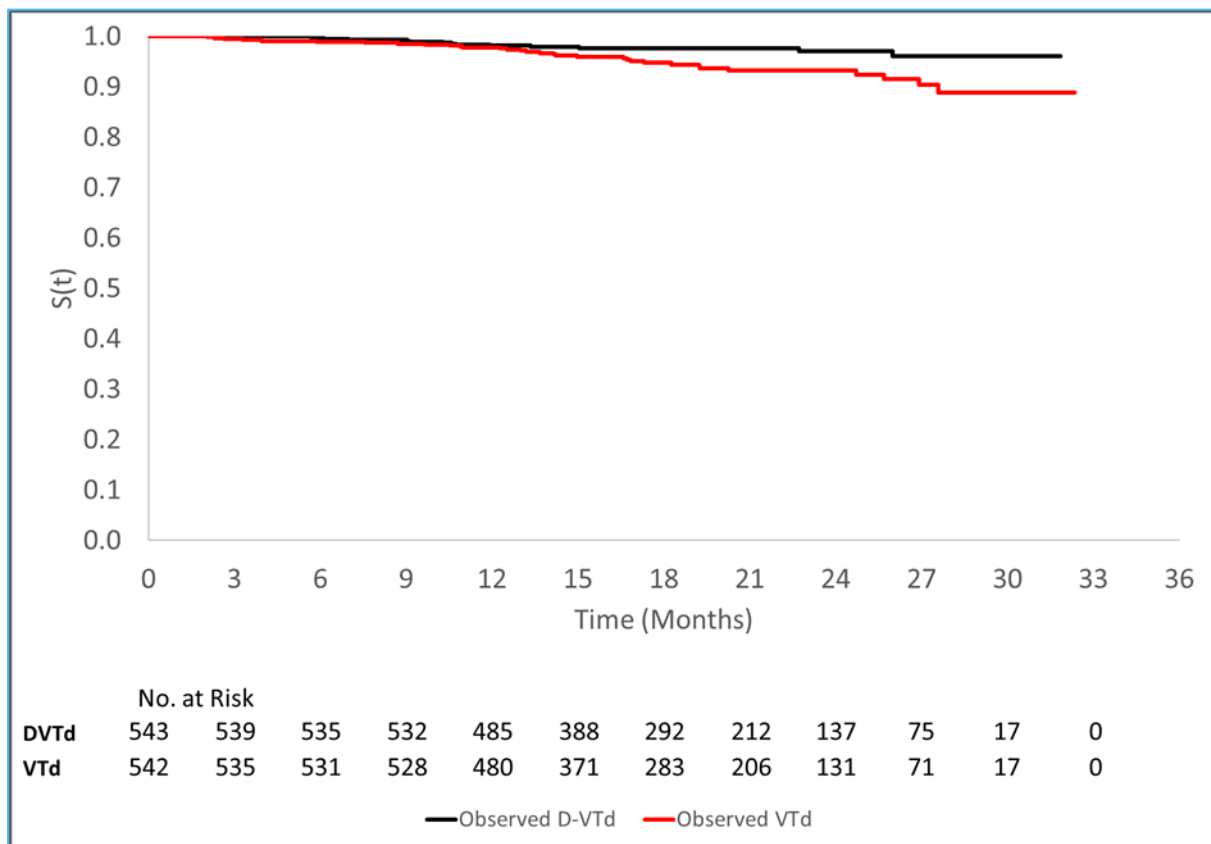


Tabela 7 przedstawia parametry oraz jakość dopasowania testowanych modeli ekstrapolacji krzywych OS poza horyzont czasowy badania CASSIOPEIA. Na potrzeby analizy podstawowej zdecydowano się wykorzystać **model parametryczny Weibulla**, co uzasadniono w dalszej części rozdziału.

Tabela 7. Parametry krzywych dopasowanych do danych dotyczących OS.

Rozkład	Intercept		Scale		Shape		Gamma		Treatment ¹⁾		AIC	BIC
	Wartość	SE	Wartość	SE	Wartość	SE	Wartość	SE	Wartość	SE		
Weibulla	6,847	0,359	0,655	0,088	1,526	0,206	-	-	-0,552	0,223	779	794
Log-normalny	7,473	0,424	1,563	0,194	-	-	-	-	-0,579	0,232	779	794
Log-logistyczny	6,797	0,353	0,645	0,087	-	-	-	-	-0,554	0,223	779	794
Wykładniczy	8,081	0,267	1,000	0,000	1,000	0,000	-	-	-0,840	0,320	785	795
Uogólniony gamma	6,757	5,247	0,255	12,138	2,617	124,707	-	-	-0,551	0,222	781	801
Gompertza	8,635	0,372	-	-	-	-	0,011	0,005	-0,849	0,320	782	797

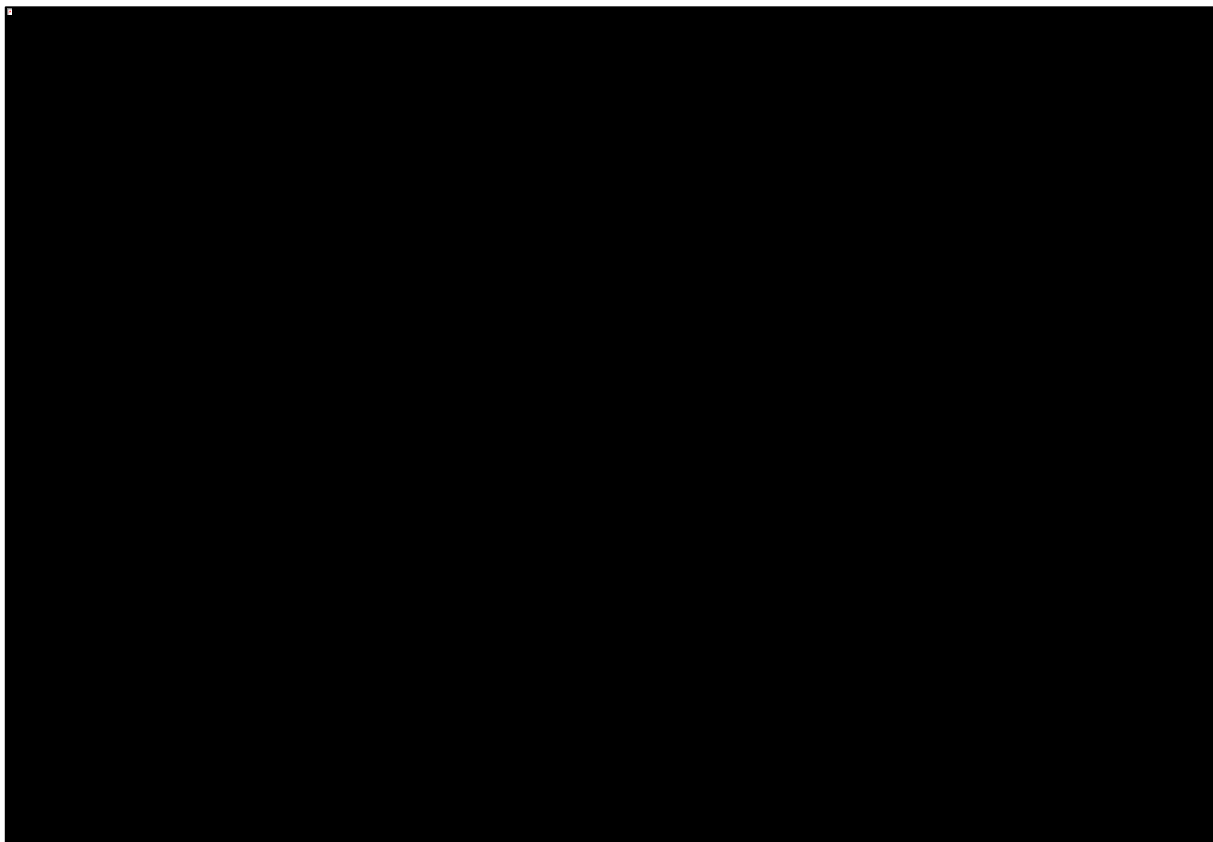
¹⁾ Rodzaj leczenia wykorzystano w analizie przeżycia jako zmienną objaśniającą, dotyczy porównania VTd vs. DVTd.

Wszystkie krzywe wykazują podobne dopasowanie na podstawie wartości kryteriów AIC i BIC. W trakcie dopasowywania parametrów krzywej uogólnionej gamma nie udało się uzyskać konwergencji, co skutkowało znaczącymi wartościami błędów standardowych dla estymacji parametrów tej krzywej i ogranicza jej wiarygodność w analizie przeżycia.

Na kolejnych dwóch wykresach przedstawiono graficznie zestawienie dopasowanych modeli, krzywych Kaplana-Meiera z badania oraz dla porównania śmiertelności w populacji ogólnej (dla Wielkiej Brytanii).

Pierwszy wykres przedstawia krzywe dla wnioskowanej interwencji (DVTd).

Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do danych z ramienia DVTd.

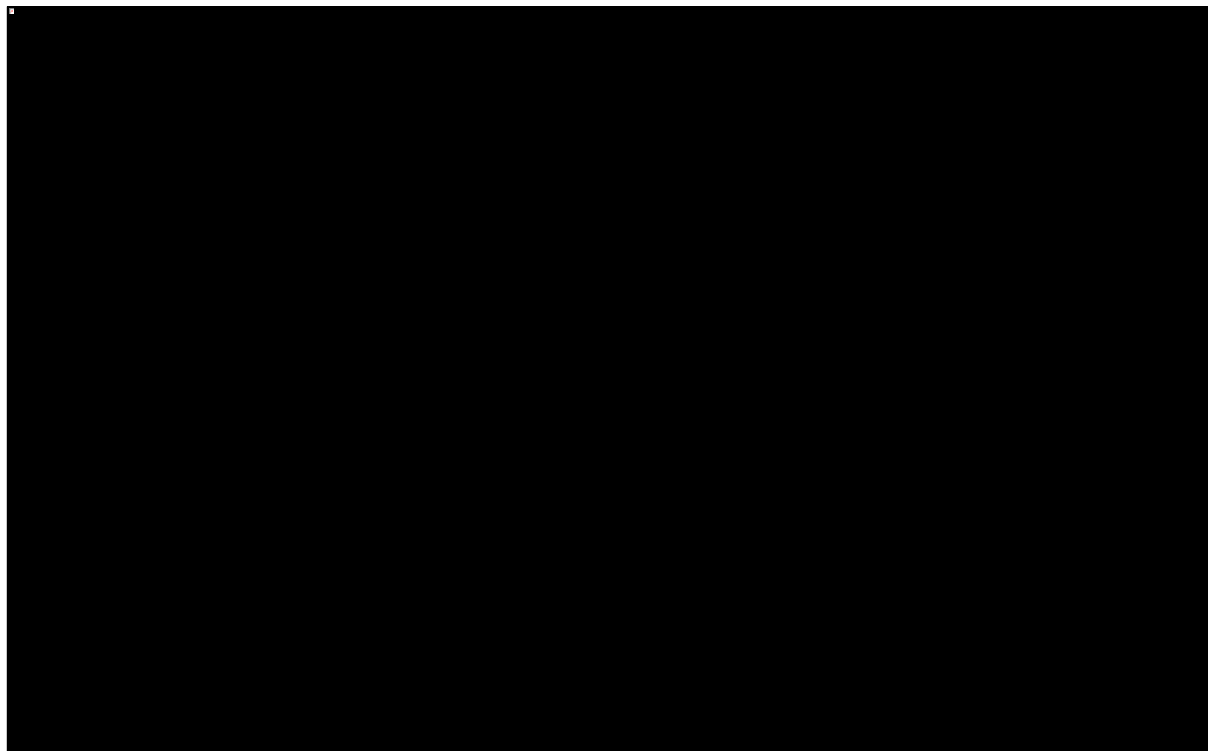


Darzalex®
(daratumumab)

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

Na drugim wykresie przedstawiono krzywe OS w ramieniu komparatora (VTd).

Wykres 5. Krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do danych z ramienia VTd.



Ze względu na krótki okres obserwacji w badaniu CASSIOPEIA, wyboru krzywej ekstrapolującej wyniki badania na 30-letni horyzont czasowy modelu nie można oprzeć wyłącznie na wizualnym porównaniu modeli parametrycznych z krzywymi Kaplana-Meiera. Autorzy modelu globalnego przeprowadzili porównanie wyników ekstrapolacji z danymi zewnętrznymi w postaci śmiertelności w populacji ogólnej oraz wynikami badań klinicznych i retrospektywnych o długim okresie obserwacji.

Jak można zaobserwować na Wykres 4 oraz Wykres 5 dopasowane modele parametryczne wykładniczy, log-normalny i log-logistyczny w dość krótkim okresie od końca obserwacji w badaniu zaczynają generować mało wiarygodne prognozy przeżycia, gdyż zgodnie z ich przebiegiem śmiertelność w populacji chorych na szpiczaka plazmocytozy jest niższa niż śmiertelność w populacji ogólnej. Podważa to wiarygodność oszacowań zgodnych z tymi krzywymi także w trakcie zakładanego w modelu horyzontu czasowego.

W Tabeli 8 przedstawiono wybrane wyniki retrospektywnych badań wśród pacjentów kwalifikujących się do ASCT analizowanych przez autorów modelu globalnego.

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 8. Dane dotyczące OS z retrospektywnych badań w populacji pacjentów z szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Źródło	Mediana OS [lat]	5-letni OS	10-letni OS
Analizy baz danych OPTUM I SEER (<i>Janssen 2019</i>)	b.d.	76,96%	55,84%
<i>Paquin 2018</i>	b.d.	76,1%	b.d.
<i>Usmani 2018¹⁾</i>	4–8	43%–64%	22%–42%
<i>Kaufman 2016</i>	7,6	59%–62%	b.d.
Badanie GIMEMA (<i>Tacchetti 2018</i>)	b.d.	85% (3-letni OS)	60%

¹⁾ W analizie wyniki podawano w podgrupach w zależności od kraju przeprowadzenia badania, w tabeli przedstawiono zakres wartości odpowiadający zakresowi danych raportowanych w publikacji.

Dane z badań retrospektywnych zestawiono z wynikami przeprowadzonego modelowania w ramieniu komparatora, przedstawionymi w kolejnej tabeli.

Tabela 9. Dane dotyczące OS w ramieniu VTd wyznaczone na podstawie dopasowanych modeli parametrycznych.

Rozkład	Mediana OS [lat]	5-letni OS	10-letni OS
Log-normalny	18,9	80,1%	65,8%
Wykładniczy	18,6	82,8%	68,8%
Log-logistyczny	9,9	73,9%	49,4%
Weibulla	8,2	71,7%	38,8%
Uogólniony Gamma	6,9	68,8%	15,3%
Gompertza	5,2	54,0%	0,0%

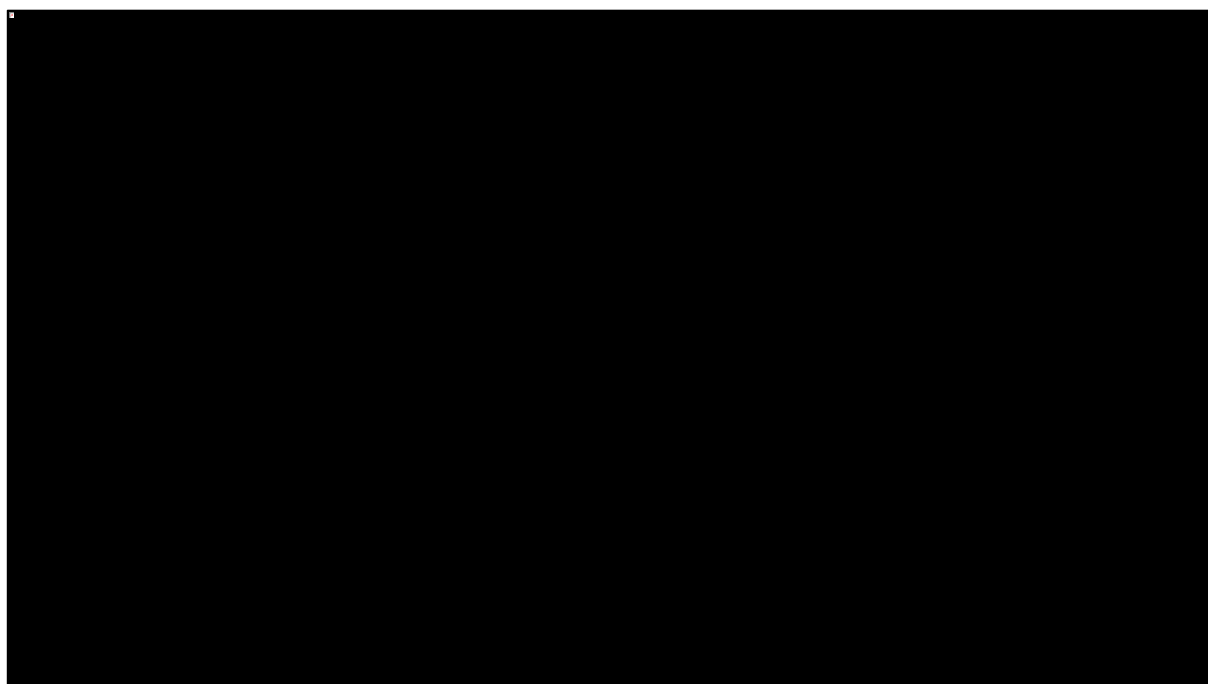
Na podstawie porównania median czasu przeżycia można natychmiast zauważyć, że modele log-normalny, wykładniczy i log-logistyczny generują zbyt optymistyczne prognozy przeżycia pacjentów, co pokrywa się z wcześniejszą obserwacją dotyczącą przeżycia w populacji ogólnej. Model parametryczny wykorzystujący rozkład Gompertza generuje zaś nadmiernie konserwatywną prognozę przeżycia całkowitego, mediana OS wyznaczona przy jego pomocy wynosi zaledwie 5,2 lat, zaś 10-letnie odsetki przeżycia całkowitego są bliskie 0%, podczas gdy na podstawie badań retrospektywnych wynosić powinny one od 22% do nawet 60%.

Najbliższe badaniom obserwacyjnym są modele Weibulla i uogólniony gamma. Jak wspomniano wcześniej, w przypadku dopasowania krzywej uogólnionej gamma nie udało się uzyskać konwergencji, co ogranicza jej wiarygodność w analizie przeżycia. W ramach analizy podstawowej wykorzystano model

Weibulla, który na podstawie powyższej rozszerzonej analizy dopasowania zdaje się dobrze oddawać rzeczywisty przebieg choroby u pacjentów leczonych schematem VTd.

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe przeżycia całkowitego wykorzystane w analizie oraz dla porównania krzywą przeżycia populacji ogólnej, wyznaczoną na podstawie tablic trwania życia GUS (*GUS 2019*)

Wykres 6. Krzywe przeżycia całkowitego przyjęte w analizie.

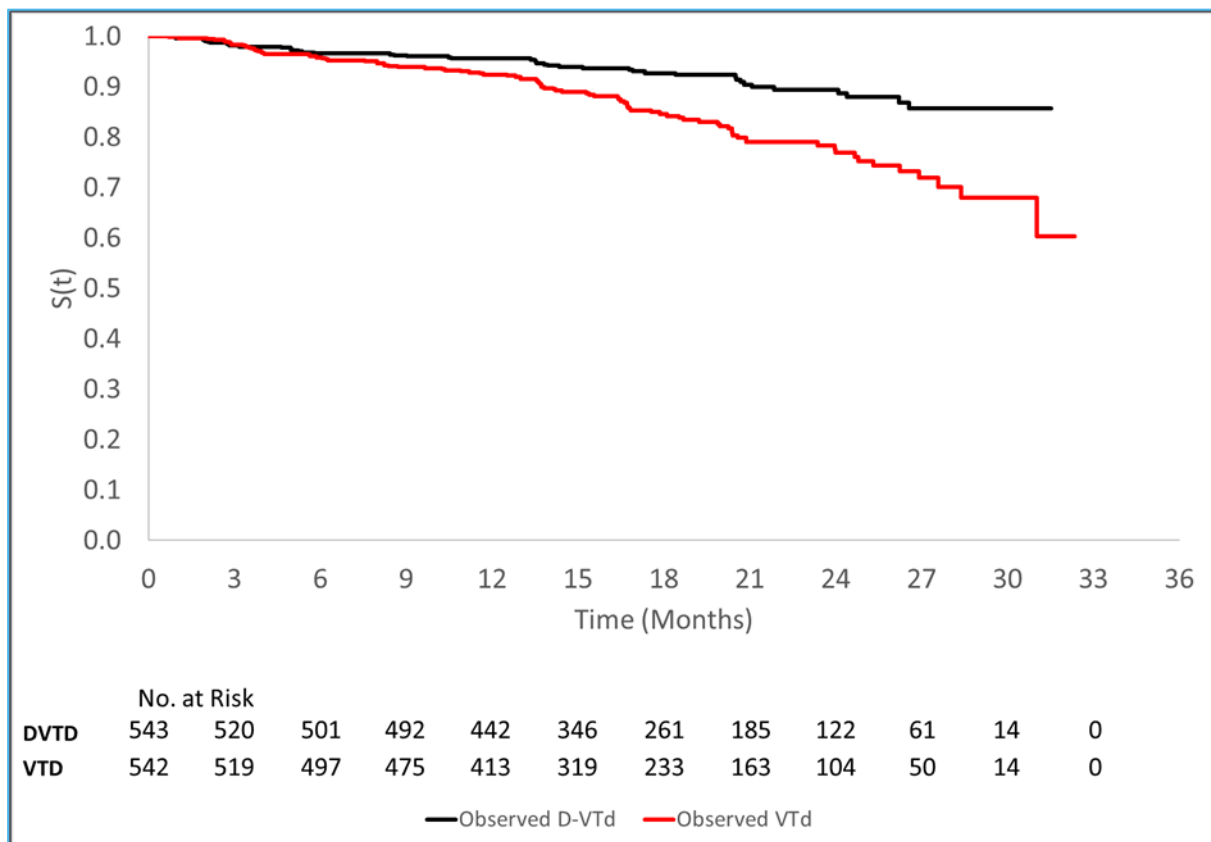


Dodatkowo śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem śmierci w populacji ogólnej wyznaczoną na podstawie tablic trwania życia z 2018 roku (*GUS 2019*). Tablice oraz przeprowadzone obliczenia przedstawiono w Załączniku 11.3 (str. 116).

4.6.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) wyznaczone w badaniu *CASSIOPEIA*, do których dopasowywano następnie modele parametryczne.

Wykres 7. Krzywe przeżycia wolnego od progresji wyznaczone w badaniu CASSIOPEIA.



Ponownie jak w przypadku OS, czas przeżycia wolnego od progresji ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania CASSIOPEIA przy pomocy modeli parametrycznych. Celem zachowania spójności z krzywą przeżycia całkowitego zdecydowano się wykorzystać **model parametryczny Weibulla**, który wykazywał także najlepsze dopasowanie statystyczne i wizualne do danych z badania, a także pozytywnie przeszedł walidację z danymi zewnętrznymi.

Tabela 10. Parametry krzywych dopasowanych do danych dotyczących PFS.

Rozkład	Intercept		Scale		Shape		Gamma		Treatment ¹⁾		AIC	BIC
	Wartość	SE	Wartość	SE	Wartość	SE	Wartość	SE	Wartość	SE		
Weibulla	6,236	0,176	0,747	0,058	1,339	0,104	-	-	-0,570	0,142	1 988	2 003
Log-normalny	6,535	0,202	1,586	0,110	-	-	-	-	-0,584	0,162	2 000	2 015
Log-logistyczny	6,127	0,172	0,718	0,056	-	-	-	-	-0,575	0,145	1 990	2 006
Wykładniczy	6,836	0,149	1,000	0,000	1,000	0,000	-	-	-0,752	0,182	1 998	2 009
Uogólniony gamma	6,244	4,817	0,201	7,536	3,882	145,378	-	-	-0,561	0,140	1 988	2 008
Gompertza	7,372	0,210	-	-	-	-	0,011	0,003	-0,765	0,182	1 985	2 000

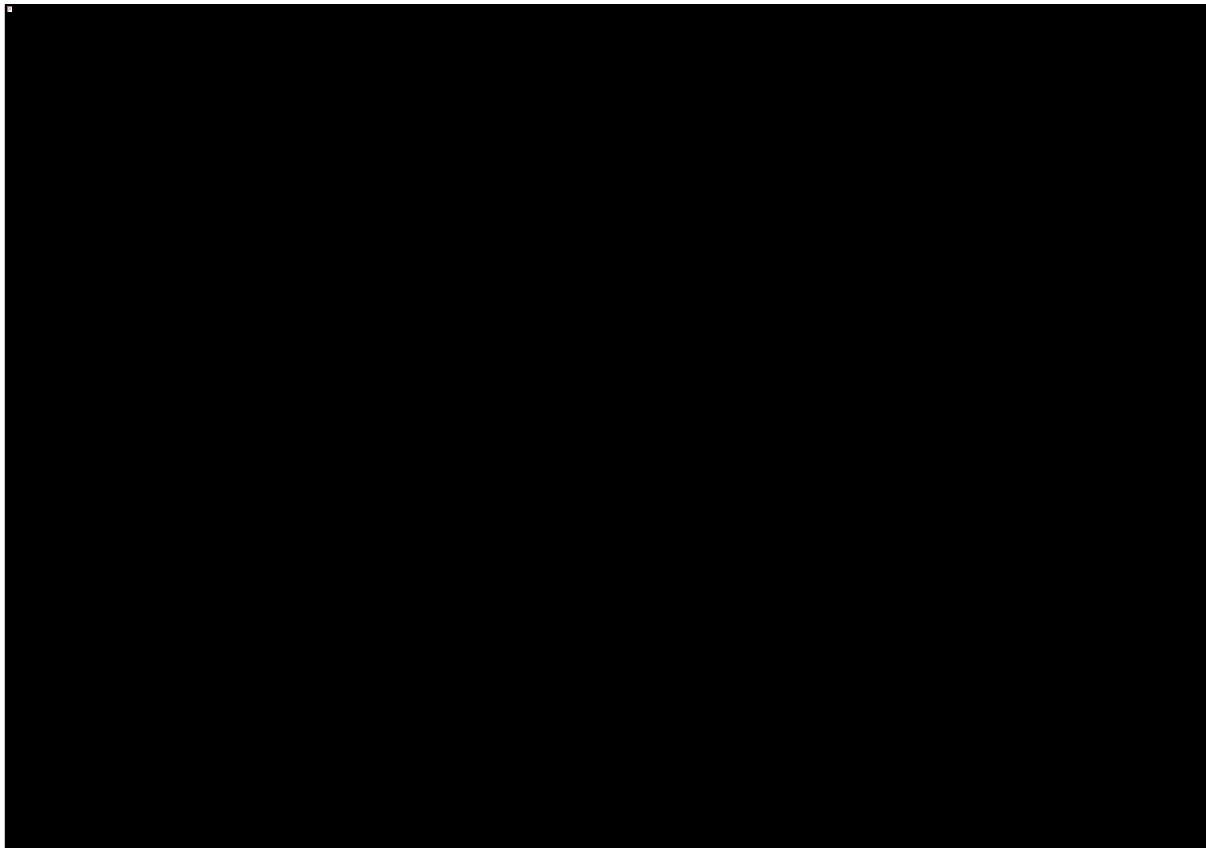
¹⁾ Rodzaj leczenia wykorzystano w analizie przeżycia jako zmienną objaśniającą, dotyczy porównania VTd vs. DVTd.

Na podstawie wartości kryteriów AIC i BIC nie zaobserwowano różnic w jakości dopasowania krzywych do danych z badania. Ponownie jak w przypadku przeżycia całkowitego, w trakcie dopasowywania parametrów krzywej uogólnionej gamma nie udało się uzyskać konwergencji, co skutkowało znaczącymi wartościami błędów standardowych dla estymacji parametrów tej krzywej i ogranicza jej wiarygodność.

Na kolejnych dwóch wykresach przedstawiono graficznie zestawienie dopasowanych modeli, krzywych Kaplana-Meiera z badania oraz dla porównania śmiertelności w populacji ogólnej (dla Wielkiej Brytanii) oraz krzywą OS wykorzystaną w analizie podstawowej (zaznaczono ją przerywaną czerwoną linią).

Pierwszy wykres przedstawia krzywe dla wnioskowanej interwencji (DVTd).

Wykres 8. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z ramienia DVTd.

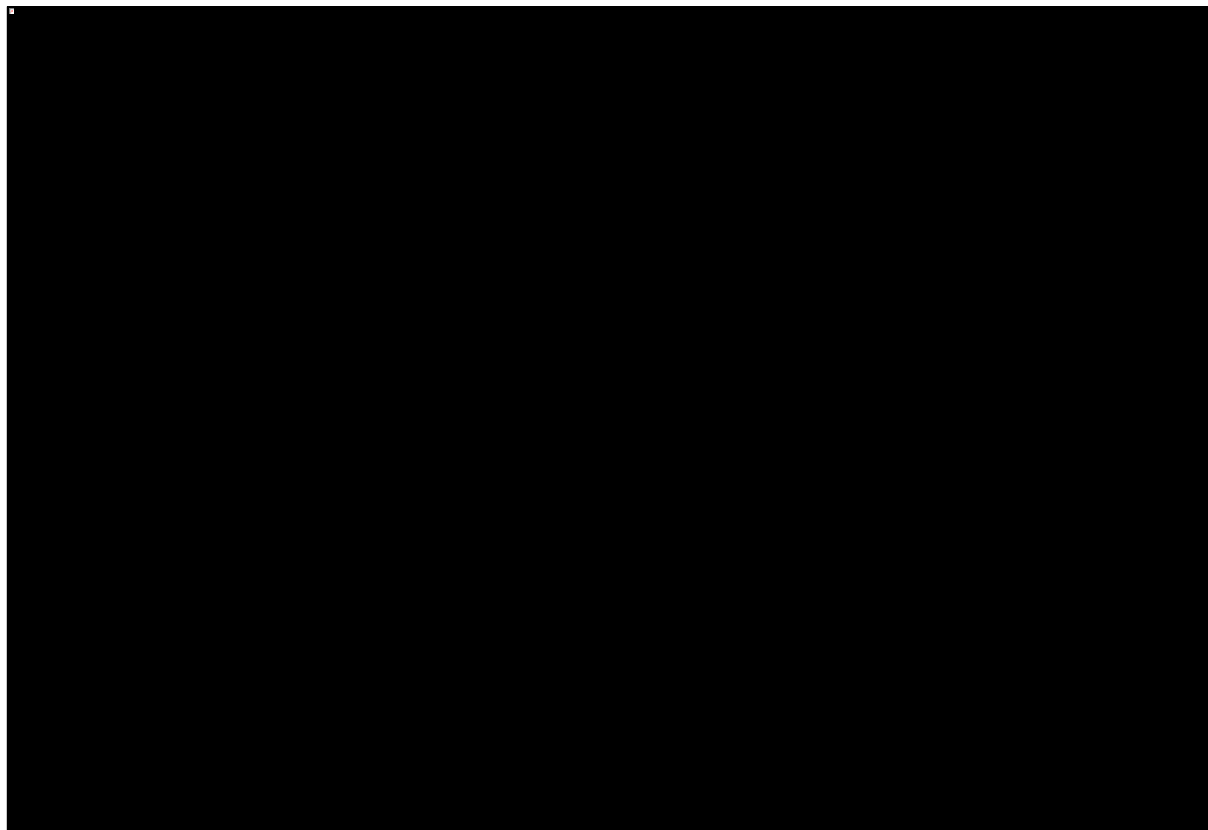


Darzalex®
(daratumumab)

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

Na drugim wykresie przedstawiono krzywe PFS w ramieniu komparatora (VTd).

Wykres 9. Krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do danych z ramienia VTd.



Porównanie wyników ekstrapolacji z śmiertelnością w populacji ogólnej oraz wybraną w ramach analizy podstawowej krzywą OS natychmiast wyklucza wykorzystanie w analizie podstawowej modeli log-normalnego, log-logistycznego i wykładniczego, ze względu na fakt, że krzywe PFS wyznaczone przy pomocy tych modeli przecinają się z krzywą OS i to już na etapie horyzontu czasowego przyjętego w analizie ekonomicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane wyniki retrospektywnych badań wśród pacjentów kwalifikujących się do ASCT analizowanych przez autorów modelu globalnego w ramach walidacji zewnętrznej modeli parametrycznych ekstrapolacji PFS.

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 11. Dane dotyczące PFS z retrospektywnych badań w populacji pacjentów z szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Źródło	Mediana PFS [lat]	5-letni PFS	10-letni PFS
<i>Paquin 2018</i>	2,5–2,9	22%–25%	b.d.
<i>Usmani 2018¹⁾</i>	2–5	23%–54%	10%–28%
<i>Kaufman 2016</i>	2	22%	b.d.

¹⁾ W analizie wyniki podawano w podgrupach w zależności od kraju przeprowadzenia badania, w tabeli przedstawiono zakres wartości odpowiadający zakresowi danych raportowanych w publikacji.

Dane z badań retrospektywnych zestawiono z wynikami przeprowadzonego modelowania w ramieniu komparatora, przedstawionymi w kolejnej tabeli.

Tabela 12. Dane dotyczące OS w ramieniu VTd wyznaczone na podstawie dopasowanych modeli parametrycznych.

Rozkład	Mediana PFS [lat]	5-letni PFS	10-letni PFS
Log-normalny	7,4	59,4%	42,3%
Wykładniczy	5,9	54,9%	30,4%
Log-logistyczny	4,9	49,3%	27,2%
Weibulla	4,2	41,4%	11,0%
Uogólniony Gamma	3,7	24,9%	0,0%
Gompertza	3,4	13,8%	0,0%

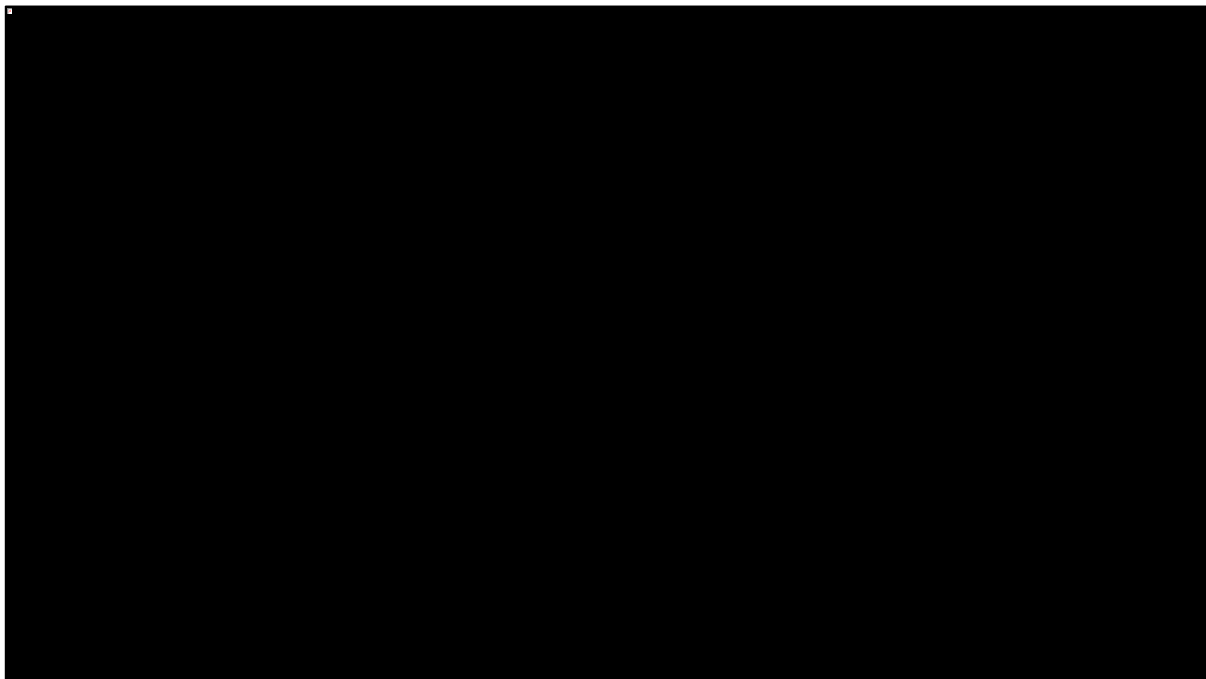
Zestawienie wyników modelowania z wynikami badań retrospektywnych w zakresie PFS pozwala natychmiast wykluczyć z analizy krzywe log-normalną, uogólnioną gamma i Gompertza, gdyż prognozy PFS wyznaczone przy ich pomocy całkowicie rozbiegają się z wynikami badań.

Pozostałe trzy modele: Weibulla, wykładniczy i log-logistyczny są względnie zgodne z wynikami badań obserwacyjnych, przy czym model wykładniczy generuje nieznacznie zbyt wysokie prognozy przeżycia, szczególnie w zakresie mediany PFS, która wynosi 5,9 lat, podczas gdy zakres w badaniach obserwacyjnych to od 2 do 5 lat.

Ze względu na fakt, że przeszedł on pozytywnie walidację z danymi zewnętrznymi, a także cechuje się dobrym dopasowaniem do danych z badania *CASSIOPEIA*, w analizie podstawowej wykorzystano model Weibulla, dzięki czemu zachowano również zgodność z modelem parametrycznym dla krzywej OS.

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe przeżycia wolnego od progresji wykorzystane w analizie oraz dla porównania krzywą przeżycia populacji ogólnej, wyznaczoną na podstawie tablic trwania życia GUS (*GUS 2019*)

Wykres 10. Krzywe przeżycia wolnego od progresji przyjęte w analizie.



4.6.3 Czas trwania leczenia

4.6.3.1 Leczenie indukcyjne i konsolidacja

Czas trwania leczenia w fazie indukcji i konsolidacji wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta badania *CASSIOPEIA*. Dostęp do danych dotyczących czasu leczenia dla obu porównywanych w analizie interwencji u *de facto* całkowicie niweluje często występujące w analizach HTA problem związany z koniecznością modelowania czasu przebywania na leczeniu na podstawie danych z różnych badań klinicznych i powiązane z nim znaczące niepewności dotyczące porównywalności danych.

W badaniu *CASSIOPEIA* stosowano schemat dawkowania zgodny z proponowanymi zapisami programu lekowego (Załącznik 11.2, str. 114). Planowany czas leczenia indukcyjnego dla obu interwencji wynosił 16 tygodni (cztery cykle leczenia), zaś konsolidacyjnego – 8 tygodni (2 cykle leczenia). W Tabeli 13 przedstawiono odsetki pacjentów pozostających na leczeniu w danym 28-dniowym cyklu leczenia, zgodnie z danymi z badania *CASSIOPEIA*.

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 13. Odsetki pacjentów pozostających na leczeniu w obu ramionach badania CASSIOPEIA.

Cykl	Odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (ramię DVTd)	Odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (ramię VTd)
Leczenie indukcyjne		
1	■	■
2	■	■
3	■	■
4	■	■
Leczenie konsolidacyjne		
1	■	■
2	■	■

Dodatkowo, jako że progresja choroby będzie stanowić jedno z kryteriów wyłączenia z programu, czas leczenia ograniczono również czasem przeżycia bez progresji (tzn. w danym cyklu modelu na leczeniu pozostaje odsetek pacjentów równy minimum z wartości krzywej PFS i odsetka pacjentów pozostających na leczeniu w tym cyklu).

4.6.3.2 Leczenie podtrzymujące oraz po progresji choroby

W ramach modelu ekonomicznego możliwe jest również uwzględnienie leczenia w fazie podtrzymującej, tzn. po zakończeniu leczenia konsolidacyjnego, a przed progresją choroby do stadium zaawansowanego. W zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej (*Zalecenia MM 2019*) jako rekomendowane postępowanie na tym etapie leczenia wymienione są obserwacja pacjenta bądź też leczenie w terapii ciągłej jednym z trzech leków: lenalidomidem (opcja nierfundowana w Polsce), bortezomibem lub talidomidem.

W przypadku zastosowania bortezomibu jako terapii podtrzymującej poruszona jest kwestia istotnej toksyczności neurologicznej u chorych uprzednio leczonych talidomidem lub bortezomibem, która znacząco ogranicza możliwość jego zastosowania. Obie porównywane w analizie interwencje zawierają w sobie leczenie w fazie indukcyjnej oraz konsolidacyjnej tymi lekami, dlatego też należy uznać, że bortezomib nie byłoby właściwą strategią leczenia w fazie podtrzymującej w rozważanej populacji pacjentów.

Dostępne więc dla populacji docelowej opcje terapeutyczne na etapie leczenia podtrzymującego to obserwacja choroby z wyłączeniem aktywnego leczenia oraz terapia z wykorzystaniem talidomidu. Jako, że talidomid jest obecnie refundowany wyłącznie w ramach tzw. importu docelowego, jako lek niemający swojego odpowiednika w Polsce, w związku z czym każdorazowe jego wykorzystanie musi wiązać się z rozpatrzeniem wniosku o zapotrzebowanie na lek, zatwierdzonym m.in. przez konsultanta

wojewódzkiego bądź krajowego, mało prawdopodobnym jest aby był on powszechnie stosowany w leczeniu podtrzymującym. W analizie podstawowej zdecydowano się zatem przyjąć założenie, że pacjenci po zakończeniu leczenia konsolidacyjnego pozostają wyłącznie pod obserwacją lekarza, bez aktywnej terapii podtrzymującej.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono skrajny scenariusz, w którym wszyscy pacjenci leczeni są z wykorzystaniem talidomidu w fazie leczenia podtrzymującego. Długość leczenia podtrzymującego w tym wariantcie analizy wyznaczono na podstawie średniej czasu PFS w badaniach uwzględnionych w przeglądzie *Sengsayadeth 2017*, która wyniosła 121,75 tygodni (28 miesięcy).

Niezależnie od zastosowania leczenia podtrzymującego w momencie progresji choroby pacjent przechodzi do drugiej linii leczenia. Długość leczenia w drugiej linii wyznaczono przy pomocy **modelu wykładniczego**, dopasowując go do mediany czasu trwania leczenia z odnalezionych badań dla schematów stosowanych w chorobie zaawansowanej. W przygotowanym modelu ekonomicznym uwzględniono również trzecią linię leczenia, dla której czas trwania leczenia modelowano analogicznie.

Podobnie jak w przypadku drugiej linii leczenia, pacjent nie rozpoczyna trzeciej linii natychmiast w momencie zakończenia leczenia w poprzedniej linii, a dopiero w momencie progresji choroby. Czas do progresji choroby modelowano przy pomocy median PFS z odnalezionych badań klinicznych. Aby ograniczyć poziom skomplikowania modelu, czas do progresji w trakcie drugiej linii leczenia modelowany jest jedną krzywą wykładniczą, dopasowaną do średniej ważonej median PFS, po przyjęciu za wagi udziałów rynkowych poszczególnych interwencji.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie udziałów przyjętych dla poszczególnych interwencji/schematów chemioterapii w leczeniu podtrzymującym oraz po progresji choroby. Udziały w drugiej i trzeciej linii leczenia oparto na otrzymanych od Wnioskodawcy wynikach przeprowadzonego badania ankietowego, wybierając spośród odpowiedzi ekspertów najczęściej wskazywane interwencje (o udziale minimum 5%) w drugiej i trzeciej linii leczenia zaawansowanego szpiczaka plazmocytoowego i przeskalowując ich udziały, tak aby łącznie otrzymać 100%.

Tabela 14. Udziały rynkowe interwencji stosowanych na dalszych etapach leczenia.

Interwencja	Udział rynkowy
Leczenie podtrzymujące	
Obserwacja	100%

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

Interwencja	Udział rynkowy
Druga linia leczenia	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Trzecia linia leczenia (po Rd)	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Trzecia linia leczenia (po BSC)	
[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: Wyniki badania ankietowego udostępnione przez Wnioskodawcę (druga i trzecia linia leczenia).

W przypadku BSC założono, że pacjent będzie przebywał wyłącznie pod obserwacją lekarza i w związku z tym jedynym kosztem naliczanym w modelu powiązany z leczeniem objawowym są co miesięczne koszty związane z wizytą lekarską.

Tabela 15 zawiera podsumowanie wykorzystanych w analizie wartości dotyczących median czasu trwania leczenia, które wykorzystano do wyznaczenia czasu trwania leczenia w kolejnych liniach leczenia po leczeniu konsolidacyjnym. W przypadku BSC założono arbitralnie, że zarówno w przypadku drugiej, jak i trzeciej linii leczenia pacjent będzie znajdował się pod obserwacją przez przeciętnie jeden rok, po którym to okresie nastąpi progresja choroby.

Tabela 15. Mediany czasu trwania leczenia w leczeniu podtrzymującym oraz w chorobie zaawansowanej.

Interwencja	Mediana czasu trwania leczenia	Źródło
Leczenie podtrzymujące		
[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
[REDACTED]	[REDACTED]	Sengsayadeth 2017
Druga linia leczenia		
[REDACTED]	[REDACTED]	Knauf 2018
[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
Trzecia linia leczenia		
[REDACTED]	[REDACTED]	Mateos 2019
[REDACTED]	[REDACTED]	Siegel 2019

Interwencja	Mediana czasu trwania leczenia	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
[REDACTED]	[REDACTED]	Mateos 2019

Mediany czasu przeżycia bez progresji (PFS) dla interwencji stosowanych w chorobie zaawansowanej przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 16. Mediany czasu przeżycia bez progresji w chorobie zaawansowanej.

Interwencja	Mediana czasu przeżycia bez progresji	Źródło
Druga linia leczenia		
[REDACTED]	[REDACTED]	Knauf 2018
[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
[REDACTED]	[REDACTED]	Obliczenia własne
Trzecia linia leczenia		
[REDACTED]	[REDACTED]	Mateos 2019
[REDACTED]	[REDACTED]	Siegel 2019
[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
[REDACTED]	[REDACTED]	Mateos 2019
[REDACTED]	[REDACTED]	Obliczenia własne

Po zakończeniu leczenia trzeciej linii u pacjentów w modelu nie są naliczane żadne koszty związane z leczeniem.

4.6.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pierwszej linii (indukcyjnym i konsolidacyjnym) w stopniu nasilenia III lub wyższym. Wyłączono przy tym zdarzenia, które wystąpiły u mniej niż 5% pacjentów (tzn. dane zdarzenie niepożądane zostały uwzględnione w analizie, jeżeli w ramieniu którejkolwiek z ocenianej interwencji wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów). Częstości występowania zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie danych badania CASSIOPEIA.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3. bądź 4. przedstawia kolejna tabela.

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

Tabela 17. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Częstość w ramieniu DVTd	Częstość w ramieniu VTd
Neutropenia	■	■
Limfopenia	■	■
Trombocytopenia	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■
Zapalenie jamy ustnej	■	■
Czuciowa neuropatia obwodowa	■	■

Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przypisano koszty jego wystąpienia, związane z dodatkowym leczeniem i opieką nad pacjentem. Wystąpienie zdarzenia niepożądanego wiąże się także z naliczeniem pacjentowi obniżenia wartości użyteczności zdrowia. Oba te efekty są naliczane w pierwszym cyklu modelu. Na potrzeby określenia całkowitego obniżenia użyteczności związanego z AEs, przyjęto, że każde ze zdarzeń niepożądanych będzie trwać 4 tygodnie. Założenie to jest spójne z założeniami modelu globalnego, a także analizą dotyczącą daratumumabu w monoterapii ocenianą przez brytyjską agencję NICE (NICE TA510).

4.7 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od progresji choroby,
 - W trakcie leczenia indukcyjnego,
 - Podczas ASCT,
 - W trakcie leczenia konsolidacyjnego,
 - W trakcie obserwacji przed progresją,
- Okres po wystąpieniu progresji choroby,
- Zgon.

Dodatkowo w modelu uwzględniono również obniżenie użyteczności (*disutility*) związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

4.7.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazach informacji medycznych Medline (przez PubMed) oraz Embase. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016).

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 8 czerwca 2020 r.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Populacja z szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, lub u których został on wcześniej przeprowadzony	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności)	Brak oszacowań użyteczności
Wyniki	Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (np. podział na okres wolny od progresji i po progresji choroby)	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających stanom modelu
Metoda pomiaru	Kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ-5D, SF-6D, HUI-3, 15D), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonych jednym z zdefiniowanych powyżej kwestionariuszu, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru	Inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia
Język	Polski, angielski, niemiecki, włoski lub francuski	Inny niż określony w kryteriach włączenia

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazach Medline oraz Embase® zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

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

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych (Medline przez PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	multiple myeloma	52 235
2	Euroqol OR EQ 5D OR Health utility index OR SF 6D OR Euro-Qol OR EQ-5D	145 732
4	#1 AND #2 AND #3	147
Data przeszukania bazy danych: 08.06.2020 r.		

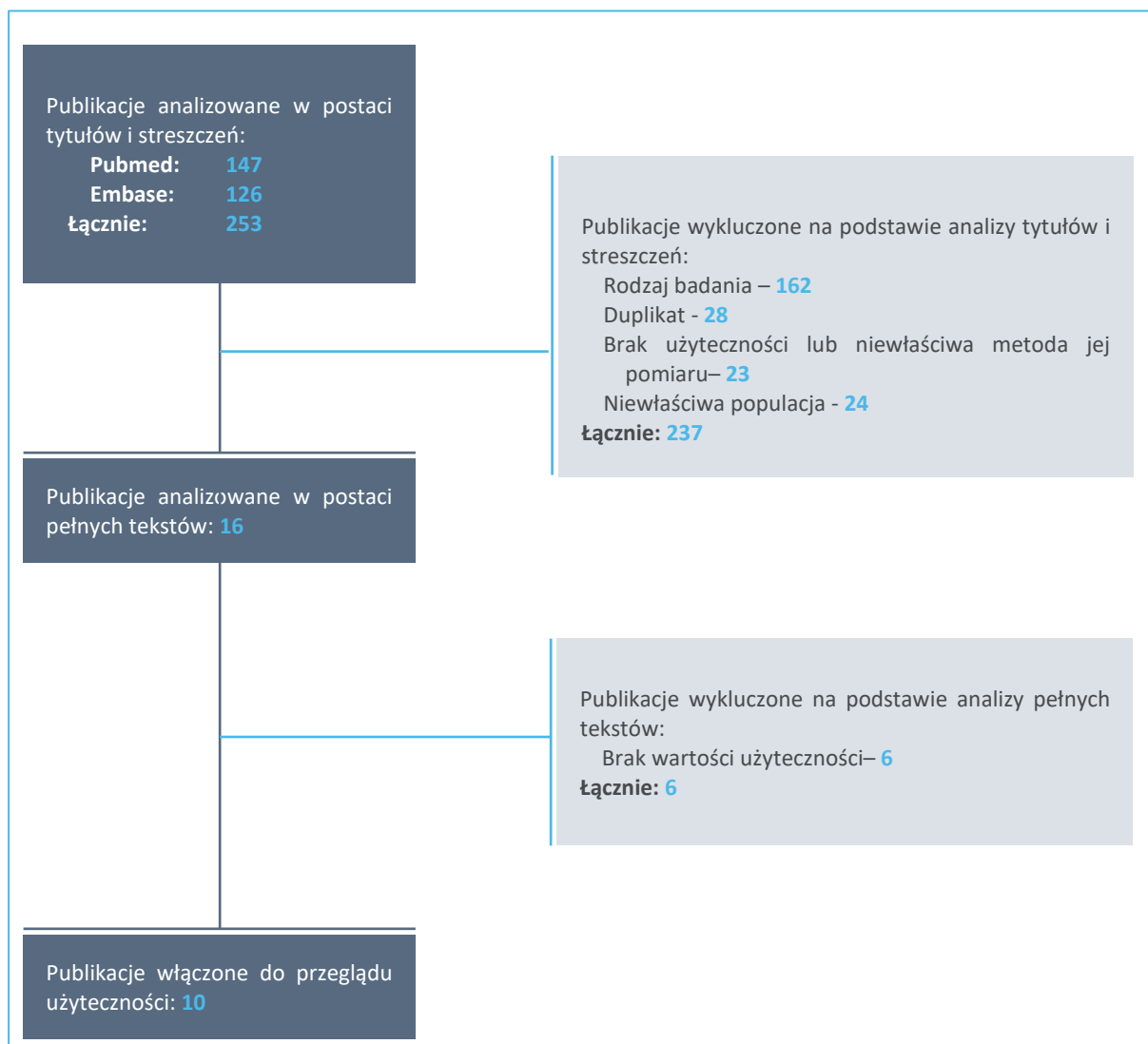
Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z NDRP (Embase®).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	'multiple myeloma' OR 'multiple myeloma'/exp	90 429
2	Euroqol OR 'EQ 5D' OR 'Health utility index' OR 'SF 6D' OR 'Euro-Qol' OR 'EQ-5D'	20 306
4	#1 AND #2 AND #3	126
Data przeszukania bazy danych: 08.06.2020 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **253 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **16 publikacji**, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 11. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.



Spośród 16 publikacji włączonych do analizy pełnych tekstów, 10 spełniało kryteria włączenia do wyników przeglądu systematycznego. Wszystkie 6 publikacji odrzuconych na etapie analizy pełnych tekstów nie zawierało wartości użyteczności stanów zdrowia, które odpowiadałyby rozważanym w analizie stanom zdrowia. Spośród publikacji włączonych do przeglądu 9 zawierało pierwotne oszacowanie użyteczności stanów zdrowia, zaś jedna dotyczyła przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Tabela na następnej stronie prezentuje wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego wartości użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 21. Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w przeglądzie systematycznym.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
<i>Abonour 2018</i>	Pełna publikacja zawierająca dane z rejestru klinicznego	Pacjenci z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, po ASCT, w trakcie okresu bez nawrotu choroby (n=381). W publikacji oddzielnie opisywano dwie podgrupy: pacjentów aktywnie leczonych w trakcie terapii podtrzymującej (n=244) oraz pacjentów bez aktywnego leczenia w tym okresie (n=137).	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D w zdefiniowanych punktach czasowych: przed leczeniem infuzyjnym, przed ASCT, a następnie co kwartał począwszy od 100 dnia po ASCT w trakcie okresu bez nawrotu choroby.	<u>Aktywne leczenia podtrzymujące:</u> Przed indukcją: 0,76 Przed ASCT: 0,79 W trakcie leczenia podtrzymującego: 0,83 Przed progresją: 0,79 <u>Brak aktywnego leczenia podtrzymującego:</u> Przed indukcją: 0,75 Przed ASCT: 0,79 W trakcie leczenia podtrzymującego: 0,83 Przed progresją: 0,78
<i>Acaster 2012</i>	Pełna publikacja dotycząca przeprowadzonego badania kwestionariuszowego.	Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym (n=370).	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D oraz odpowiadali na dodatkowe pytania pozwalające na identyfikację obecnego etapu leczenia.	Leczenie pierwszej linii: 0,63 Okres bez leczenia (przed progresją): 0,72 Druga linia leczenia: 0,67 Późniejszy etap: 0,63
<i>Kamal 2020</i>	Pełna publikacja dotycząca przeprowadzonego badania kwestionariuszowego.	Pacjenci z przerzutowym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (n=140) oraz grupa kontrolna pacjentów w stadium niezaawansowanym (n=43).	Pacjenci wypełnili jednorazowo kwestionariusz EQ-5D.	Szpiczak w stadium niezaawansowanym: 0,84 Przerzutowy lub nawrotowy szpiczak: 0,81
<i>Majer 2015</i>	Abstrakt konferencyjny zawierający PROs ¹ z badania klinicznego PANORAMA 1.	Pacjenci z przerzutowym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym leczeni panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub (PVd, n=387) lub wyłącznie bortezomibem i deksametazonem (Vd, n=381) Wyniki podano również w podgrupie pacjentów po co najmniej dwóch liniach leczenia (PVd, n=73; Vd, n=74).	Do wyznaczenia średnich użyteczności w obu ramionach badania zmapowano odpowiedzi z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 na kwestionariusz EQ-5D.	<u>Populacja ITT (przerzutowy lub nawrotowy szpiczak)</u> PVd: 0,702 Vd: 0,727 <u>Populacja po co najmniej dwóch liniach leczenia</u> PVd: 0,679 Vd: 0,716
<i>Mehta 2020</i>	Abstrakt konferencyjny dotyczący przeprowadzonego przeglądzie literatury.	Pacjenci z przerzutowym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym.	Do przeglądu włączono 23 badań dotyczących oceny jakości życia.	Przed progresją: 0,610-0,810 (17 badań) Po progresji: 0,560-0,742 (15 badań)

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metodyka	Podane wartości użyteczności
Quinn 2015	Abstrakt konferencyjny dotyczący użyteczności z badania klinicznego.	Pacjenci z przerzutowym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (n=640).	Uzupełnione przez pacjentów podczas badania klinicznego kwestionariusze EORTC-QLQ-C30 oraz EORTC-QLQ-MY20 zmapowano na kwestionariusz EQ-5D.	Przed progresją choroby: 0,733
Ramsenthaler 2016	Pełna publikacja dotycząca przeprowadzonego badania kwestionariuszowego	Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym (n=550).	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D oraz odpowiadali na dodatkowe pytania pozwalające na identyfikację obecnego etapu leczenia.	Ogólna użyteczność: 0,65 Nowozdiagnozowani: 0,66 Okres przed progresją: 0,67 Po progresji (stadium uogólnione): 0,59
Slovacek 2007	Pełna publikacja dotycząca analizy jakości życia.	Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym, przeleżeni z wykorzystaniem wysokodawkowej chemioterapii oraz po przebytych autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych krwi obwodowej (n=32).	Pacjenci wypełnili jednorazowo kwestionariusz EQ-5D.	Ogólna użyteczność: 0,689
Tay 2018	Pełna publikacja dotycząca retrospektywnego badania analizy jakości życia pacjentów.	Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym, po przebytych autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (n=303).	Pacjenci wypełnili jednorazowo kwestionariusz EQ-5D.	30-100 dni od ASCT, bez aktywnego leczenia: 0,77 >100 dni od ASCT, w trakcie aktywnego leczenia: 0,81 >100 dni od ASCT, bez aktywnego leczenia: 0,79
Weisel 2020	Pełna publikacja zawierająca PROs ¹⁾ z badania klinicznego OPTIMISMM.	Pacjenci z przerzutowym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali od 1 do 3 wcześniejszych linii leczenia, w tym co najmniej jedną zawierającą lenalidomid. Badanie porównywało ramię pomalidomidu skojarzonego z bortezomibem i deksametazonem (PVd, n=240) z ramieniem bortezomibu i deksametazonu (Vd, n=209).	Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia oraz podczas ostatniej wizyty przed zakończeniem leczenia.	<u>Początkowa użyteczność</u> PVd: 0,71 Vd: 0,73 Ogólnie: 0,72 W trakcie badania nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie użyteczności. W obu grupach początkowa użyteczność stanu zdrowia nie uległa istotnemu klinicznie pogorszeniu.

¹⁾ PROs – Punkty docelowe oceniane przez pacjentów (z ang. *Patient Reported Outcomes*).

Na podstawie odnalezionych badań można wysunąć następujące hipotezy dotyczące użyteczności stanów zdrowia w szpiczaku plazmocytowym:

- Pacjenci we wczesnym stadium choroby cechują się istotnie lepszą jakością życia niż pacjenci po progresji w stanie uogólnionym,
- Najwyższa jakość życia osiągnięta jest w trakcie okresu po zakończenia leczenia pierwszej linii i ewentualnym przeszczepie komórek krwiotwórczych, a przed progresją choroby do stanu uogólnionego,
- Nie ma przy tym znaczenia czy pacjent otrzymuje w okresie wolnym od objawów choroby aktywne leczenie podtrzymujące lub pozostaje wyłącznie pod obserwacją, jakość życia jest w obu przypadkach podobna.

W odnalezionych badaniach szczegółowość określenia stanów w trakcie etapu przed progresją choroby do stanu zaawansowanego jest niewystarczająca w stosunku do definicji stanów zdrowotnych wyodrębnionych w modelu ekonomicznym. Przykładowo w żadnej z odnalezionych publikacji nie wyodrębniono stanu „w trakcie leczenia konsolidującego”. W poniższej tabeli przedstawiono zakres oszacowań użyteczności w stanach zdrowotnych określonych w modelu. W przypadku niektórych stanów zdrowia koniecznym było przybliżenie definicji stanu zdrowia, bądź też wykorzystanie użyteczności dla stanu o mniej rygorystycznej definicji (np. użyteczność w stanie „leczenie pierwszej linii”, wykorzystana w stanie „leczenie konsolidacyjne”).

Tabela 22. Zakres wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeglądu systematycznego.

Stan zdrowotny	Minimalna wartość użyteczności	Maksymalna wartość użyteczności	Źródła i komentarz
Leczenie indukcyjne	0,63	0,76	<i>Acaster 2012</i> (leczenie pierwszej linii); <i>Abonour 2018</i> (przed indukcją)
ASCT	0,63	0,79	<i>Acaster 2012</i> (leczenie pierwszej linii); <i>Abonour 2018</i> (przed ASCT)
Leczenia konsolidacyjne	0,63	0,77	<i>Acaster 2012</i> (leczenie pierwszej linii); <i>Tay 2018</i> (30-100 dni po ASCT, bez aktywnego leczenia)
W trakcie obserwacji (po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby)	0,67	0,83	<i>Ramsenthaler 2016</i> (okres przed progresją); <i>Abonour 2018</i> (okres przed progresją)

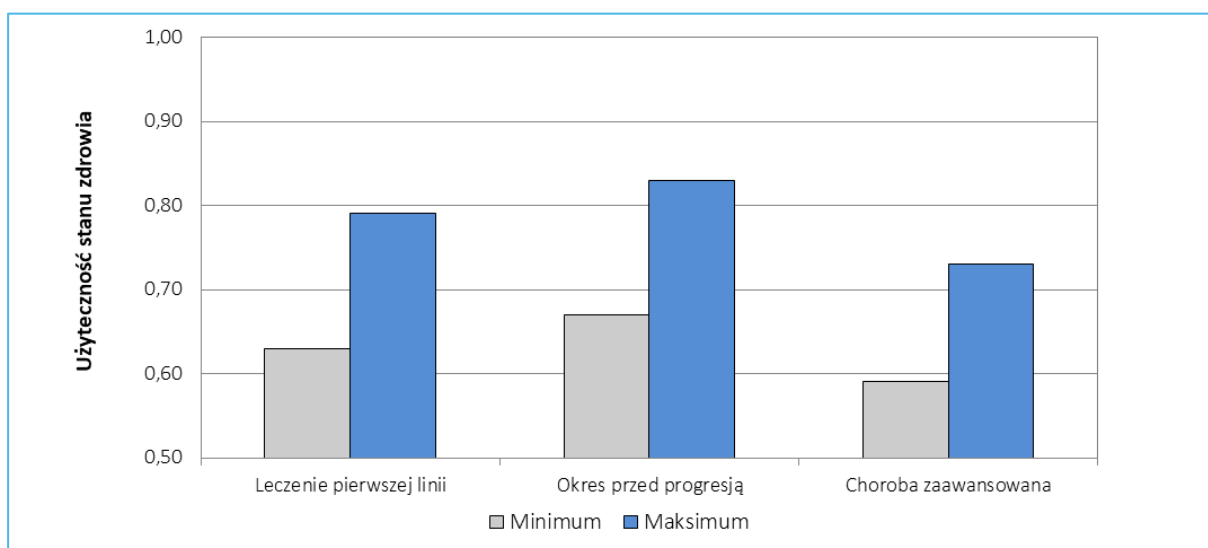
Stan zdrowotny	Minimalna wartość użyteczności	Maksymalna wartość użyteczności	Źródła i komentarz
Druga linia leczenia	0,59	0,733	<i>Ramsenthaler 2016</i> (stadium uogólnione); <i>Quinn 2015</i> (przed progresją w stadium zaawansowanym)
Trzecia linia leczenia	0,59	0,73	<i>Ramsenthaler 2016</i> (po progresji – stadium uogólnione); <i>Weisel 2020</i> (początkowa użyteczność w ramieniu Vd)

Jak wspomniano wcześniej odnaleziona publikację pozwalają jedynie na przybliżone określenie zakresów użyteczności w zdefiniowanych w modelu stanach zdrowotnych. Na podstawie przedstawionego w Tabeli 22 zestawienia można wyciągnąć następujące wnioski:

- Użyteczność w trakcie leczenia pierwszej linii oraz w okresie przed i bezpośrednio po ASCT waha się w zakresie od 0,63 do 0,79,
- Okres bezobjawowy po zakończeniu leczenia pierwszej linii charakteryzuje się względnie dobrą jakością życia z użytecznością w zakresie od 0,67 do 0,83,
- Po progresji choroby do stadium zaawansowanego (szpiczak przerzutowy lub nawrotowy) należy się spodziewać znacznego pogorszenia jakości życia i w konsekwencji niższych użyteczności stanu zdrowia w zakresie od 0,59 do 0,73.

Graficznie powyższe oszacowania przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 12. Zakres użyteczności stanów zdrowia w wybranych etapach choroby.



Publikacja *Mehta 2020* dotyczyła przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia w przerzutowym lub nawrotowym szpiczaku plazmocytowym. Niestety przez ograniczoną formę publikacji (abstrakt konferencyjny) nie można w pełni sprecyzować metodyki przeglądu, ani określić jego wiarygodność. W ramach skróconego opisu wyników podano wyłącznie zakres oszacowań z włączonych do niego badań w stanie przed (0,61-0,81, 17 badań) i po progresji (0,56-0,74, 15 badań) w trakcie leczenia choroby zaawansowanej.

Jedyną publikacją odnanioną w ramach przeglądu, która zawierała komplet oszacowań użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym, po przyjęciu pewnych dodatkowych założeń, jest publikacja *Ramsenthaler 2016*. Konieczne jest przy tym założenie wspólnej użyteczności w okresie począwszy od leczenia indukcyjnego, poprzez ASCT i zakończywszy na leczeniu konsolidacyjnym, a także jednej wartości użyteczności w całym okresie choroby zaawansowanej. Tabela 23 przedstawia oszacowanie wartości użyteczności dla stanów zdefiniowanych w modelu na podstawie tego badania.

Tabela 23. Użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji *Ramsenthaler 2016*.

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Opis stanu w badaniu
Leczenie indukcyjne	0,66	Pacjenci nowozdiagnozowani lub w trakcie pierwszej linii leczenia
ASCT	0,66	Pacjenci nowozdiagnozowani lub w trakcie pierwszej linii leczenia
Leczenia konsolidacyjne	0,66	Pacjenci nowozdiagnozowani lub w trakcie pierwszej linii leczenia
W trakcie obserwacji (po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby)	0,67	Obserwacja w trakcie okresie po zakończeniu leczenia
Druga linia leczenia	0,59	Druga i kolejne linie leczenia, po ich progresji lub w trakcie leczenia paliatywnego
Trzecia linia leczenia	0,59	Druga i kolejne linie leczenia, po ich progresji lub w trakcie leczenia paliatywnego

Wartości użyteczności wyznaczone w publikacji *Ramsenthaler 2016* są bliskie lub równe minimalnym wartościom z zakresu wyznaczonego w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym (Tabela 22, str. 52), co oznacza, że mogą one być nazbyt konserwatywne i ich wykorzystanie w analizie może prowadzić do niedoszacowania faktycznych efektów w postaci QALY osiągniętych przez porównywane interwencje.

4.7.2 Użyteczności przyjęte w modelu

Wraz z globalnym modelem ekonomicznym autorom analizy przekazane zostały również użyteczności wyznaczone w badaniu *CASSIOPEIA*. W badaniu ocenę jakości życia dokonywano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L. Pacjenci wypełniali kwestionariusz raz w trakcie fazy leczenia indukcyjnego (pod koniec czwartego cyklu leczenia) oraz raz w trakcie leczenia konsolidacyjnego (w dniu 100. po ASCT). W trakcie fazy obserwacji po zakończeniu konsolidacji przeprowadzono cztery pomiary: w tygodniach 25., 52., 73. i 105.). Pacjenci, którzy doświadczyli progresji choroby dodatkowo wypełniali kwestionariusz oceny jakości życia, co pozwoliło na wyznaczenie również użyteczności w stanie po progresji. Otrzymane użyteczności pochodzą z cząstkowej analizy wyników badania z datą odcięcia danych 19 czerwca 2018. Odpowiedzi pacjentów udzielone w kwestionariuszu EQ-5D-5L (z pięcioma możliwymi odpowiedziami w każdej z ocenianych domen) zmapowano na kwestionariusz EQ-5D-3L za pomocą algorytmu przedstawionego w publikacji *van Hout 2012*, na podstawie którego wyznaczono użyteczności stanów zdrowia. W analizie jakości życia do wyznaczenia wartości liczbowych użyteczności stanów zdrowia korzystano z taryfy brytyjskiej. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyznaczonych w badaniu wartości.

Tabela 24. Użyteczności wyznaczone w badaniu *CASSIOPEIA*.

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności
Leczenie indukcyjne	■
Leczenie konsolidacyjne	■
W trakcie obserwacji (po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby)	■
Po progresji choroby	■

Wartości użyteczności wyznaczone w badaniu *CASSIOPEIA* dotyczą bezpośrednio populacji zgodnej z rozważaną w analizie, a także pozwalają na bardziej precyzyjne dopasowanie wartości do stanów zdrowotnych uwzględnionych w analizie, w stosunku do wartości z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

W analizie podstawowej zdecydowano się wykorzystać wartości wyznaczone w badaniu *CASSIOPEIA*, co jest naturalnym postępowaniem w analizach HTA w przypadku, gdy dostępne są dane dotyczące jakości życia z badania bezpośrednio dotyczącego rozpatrywanej populacji. Wykorzystanie tych użyteczności wiązało się z koniecznością przyjęcia dwóch dodatkowych założeń. Po pierwsze wartość użyteczności u

pacjentów w trakcie ASCT przyjęto za równą wartości w trakcie leczenia indukcyjnego, a po drugie w modelu nie różnicowano wartości w stanach po progresji choroby.

W analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusz, w którym wykorzystano użyteczności wyznaczone w publikacji *Ramsenthaler 2016*, przedstawione w Tabeli 23 (str. 54).

4.7.3 Obniżenie użyteczności związane z AEs

W modelu uwzględniono także obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Częstotliwość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w stopniu natężenia 3. lub 4. w badaniu *CASSIOPEIA* przedstawiono w Rozdziale 4.6.4 (str. 45). Dla wszystkich zdarzeń założono, że będą one trwać średnio cztery tygodnie i w okresie tym naliczono związane z ich wystąpieniem obniżenie użyteczności stanu zdrowia.

W poniższej tabeli przedstawiono wartość obniżenia użyteczności związaną z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla terapii schematem DVTd bądź VTd. Przyjęte wartości są zgodne z założeniami ocenianej przez brytyjską agencję NICE analizy ekonomicznej dla daratumumabu w monoterapii (*NICE TA510*).

Tabela 25. Wartości obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności
Neutropenia	-0,15
Limfopenia	-0,07
Trombocytopenia	-0,31
Gorączka neutropeniczna	-0,39
Zapalenie jamy ustnej	-0,02
Czuciowa neuropatia obwodowa	-0,10

Obniżenie użyteczności naliczono jednorazowo, w pierwszym cyklu modelu, mnożąc wyznaczoną wartość obniżenia przez długość czasu trwania – przykładowo dla neutropenii, jej wystąpienie u pacjenta wiąże się z naliczaniem u kohorty pacjentów -0,011 QALY (= 0,15 * 28 / 365,25).

4.8 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- Koszty lekowe,

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

- Koszty administracji leczenia,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty leczenia skojarzonego,
- Koszty autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych,
- Koszty obserwacji pacjenta przed progresją choroby,
- Koszty związane z drugą oraz trzecią linią leczenia,
- Koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

4.8.1 Koszty lekowe

4.8.1.1 Ceny jednostkowe leków

Leczenie pierwszej linii składa się z dwóch faz, między którymi przeprowadzony jest zabieg autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Łączny czas trwania leczenia pierwszej linii wynosi 24 tygodnie, z tego 16 tygodni (4 cykle) przypada na leczenie indukcyjne, a 8 tygodni (2 cykle) na pooperacyjne leczenie konsolidacyjne.

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Darzalex przedstawiono w następującej tabeli.

Tabela 26. Koszty jednostkowe opakowań leku Darzalex.

Opakowanie	Cena zbytu netto	Hurtowa cena zbytu brutto	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	██████	██████	██████	0,00 zł
Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	██████	██████	██████	0,00 zł
Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol a 15 ml	██████	██████	██████	0,00 zł

Dodatkowo, zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) przyjęto następujące ceny opakowań:

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

- Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml: [REDACTED]
- Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml: [REDACTED]
- Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml: [REDACTED]

Zalecana dawka daratumumabu na pojedyncze podanie wynosi 16 mg na kilogram masy ciała w przypadku formulacji dożylniej (i.v.) oraz 1 800 mg niezależnie od masy ciała w przypadku formulacji podskórnej (s.c.). Przy założeniu średniej masy ciała pacjenta zgodnej z badaniem *CASSIOPEIA* (Tabela 6, str. 29) dawka na podanie w przypadku formulacji dożylniej wynosi [REDACTED]

Tabela 27. Obliczenie ceny za miligram w dostępnych prezentacjach leku Darzalex.

Prezentacja	Zawartość opakowania	Limit finansowania	Cena efektywna z RSS	Cena za miligram (przed korektą)	Korekta uwzględniająca stosunek zużycia	Cena za miligram (po korekcie)
Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	400 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	1 800 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zastosowanie opisanej powyżej korekty, pozwala na wyznaczenie jednej wspólnej średniej ceny za miligram, ekwiwalentnej cenie za miligram formulacji dożylniej w każdej prezentacji, niezależnie od formy podania dla której jest ona przeznaczona, co pozwala na uwzględnienie w modelu jedynie dawkowania dożylnego i wykorzystania jednej, ważonej udziałami obu formulacji, średniej ceny za miligram dla leku Darzalex. Uwzględnienie wyłącznie dawkowania dożylnego pozwala na ograniczenie się w analizie do dostępnych danych z badania *CASSIOPEIA* i uniknięcia przyjmowania arbitralnych założeń co do czasu leczenia, czy też względnej intensywności dawkowania dla formy podskórnej.

W ramach analiz przyjęto, że [REDACTED] podań daratumumabu będzie wykorzystywać formę dożylną. Formulacja podskórna jest wygodniejsza dla pacjentów oraz łatwiejsza w administracji. Jak wynika z badań preferencji pacjentów, w przypadku dostępu do zarówno formy dożylniej i podskórnej, preferowaną

opcją jest forma podskórna – przykładowo wśród pacjentów przyjmujących bortezomib, aż 68% preferowało formę podskórną, a jedynie 25% formę dożylną (Stoner 2015). [REDACTED]

Przyjęcie powyższych udziałów obu formułacji wraz z przeprowadzonym wcześniej oszacowaniem ekwiwalentnej ceny za miligram dla formy dożylnej prowadzi do wyznaczenia średniej ceny za miligram daratumumabu, co przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28. Obliczenie średniej ważonej ceny za miligram leku Darzalex.

Formulacja	Ekwiwalentna cena za miligram	Udział rynkowy	Średnia ważona cena za miligram
Dożylna (i.v.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podskórna (s.c.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyznaczona średnia cena za miligram leku Darzalex wynosi [REDACTED] ([REDACTED] w wariancie bez RSS).

Poza daratumumabem na potrzeby analizy koniecznym było wyznaczenie również kosztów jednostkowych substancji czynnych wchodzących w skład schematu chemioterapii VTd, czyli bortezomibu, talidomidu oraz deksametazonu, a także leków stosowanych w drugiej i trzeciej linii leczenia, po progresji choroby do stadium zaawansowanego – lenalidomidu i pomalidomidu.

W pierwszej kolejności do oszacowania kosztów jednostkowych wykorzystano raport DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie od stycznia 2018 do kwietnia 2020 (DGL 01/07/2020). Na potrzeby analizy dla wybranych substancji wyznaczono średni koszt za miligram z ostatnich 12 miesięcy (od maja 2019 do kwietnia 2020). Ze względu na ograniczoną listę leków, dla których DGL NFZ zdecydował się publikować powyższe informacje, z powyższego raportu zaczerpnięto wyłącznie cenę bortezomibu.

Tabela 29. Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych w okresie 05.2019-04.2020.

Substancja czynna	Średni koszt rozliczenia za miligram
Bortezomib	86,94 zł

Cenę deksametazonu w formie doustnej przyjęto na poziomie limitu finansowania dla prezentacji stanowiącej podstawę grupy limitowej „81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykosteroidy do podawania doustnego” w ramach katalogu A (MZ 18/02/2020).

Tabela 30. Oszacowanie ceny za miligram dla leków refundowanych w ramach listy aptecznej.

Substancja czynna	Prezentacja stanowiąca podstawę grupy limitowej	Zawartość opakowania	Limit finansowania	Cena za miligram
Deksametazon	Dexamethasone KRKA, 20 tab. a 8 mg	160 mg	119,95 zł	0,7497 zł

W następnej kolejności dla pozostałych leków przeprowadzono przegląd zakończonych w 2020 roku postępowań przetargowych dostępnych na platformie zakupowej *Open Nexus* (dostępnej pod adresem *platformazakupowa.pl*), w ramach którego zidentyfikowano dziewięć postępowań, w których podmioty posiadające kontrakt z NFZ na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej zakupiły co najmniej jeden spośród leków uwzględnionych w analizie. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie odnalezionych danych przetargowych.

Tabela 31. Zestawienie danych przetargowych dotyczących dostaw wybranych substancji czynnych.

Przetarg [znak postępowania]	Substancja czynna	Jednostka	Liczba jedn.	Liczba mg	Wartość brutto	Cena za jedn.	Cena za miligram
EZP/20/20	Lenalidomid	miligram	318 150	318 150	11 755 282 zł	36,95 zł	36,95 zł
	Talidomid	opak 30 a 100 mg	400	1 200 000	19 872 zł	49,68 zł	0,017 zł
	Pomalidomid	miligram	9 870	9 870	4 634 280 zł	469,53 zł	469,53 zł
ZP/PN/09/2020	Talidomid	opak 30 a 100 mg	48	144 000	5 167 zł	107,64 zł	0,036 zł
D10.251.13.G.2020	Talidomid	opak 30 a 100 mg	300	900 000	15 381 zł	51,27 zł	0,017 zł
WSzSL/FZ-23/20	Lenalidomid	opak 21 a 10 mg	36	7 560	513 971 zł	14 276,96 zł	36,48 zł ¹⁾
		opak 21 a 25 mg	92	48 300	1 523 958 zł	16 564,76 zł	
WSzSL/FZ-24/20	Lenalidomid	opak 21 a 5 mg	80	8 400	1 089 348 zł	13 616,86 zł	39,14 zł ¹⁾
		opak 21 a 10 mg	200	42 000	2 855 393 zł	14 276,96 zł	
		opak 21 a 15 mg	80	25 200	1 204 730 zł	15 059,12 zł	
		opak 21 a 25 mg	550	288 750	9 110 618 zł	16 564,76 zł	

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

Przetarg [znak postępowania]	Substancja czynna	Jednostka	Liczba jedn.	Liczba mg	Wartość brutto	Cena za jedn.	Cena za miligram
DZP.271.9.2020	Lenalidomid	miligram	53 375	53 375	2 038 975 zł	38,20 zł	38,20 zł
	Pomalidomid	miligram	8 400	8 400	4 078 166 zł	485,50 zł	485,50 zł
ZP-20-008UN	Pomalidomid	miligram	4 200	4 200	2 965 939 zł	706,18 zł	706,18 zł
ZP-20-014UN	Pomalidomid	miligram	5 250	5 250	2 595 197 zł	494,32 zł	494,32 zł
COZL/DZP/AW/3411/PN/40/20	Pomalidomid	miligram	14 784	14 784	6 673 363 zł	451,39 zł	451,39 zł

¹⁾ Średnią cenę za miligram wyznaczono ważąc jednostkowe ceny przy wykorzystaniu liczby zakontraktowanych miligramów.

Na podstawie powyższych informacji wyznaczono średnie ważone ceny za miligram. Za wagi wykorzystano liczbę miligramów zakontraktowanych w danym przetargu. Obliczone ceny przedstawia poniższa tabela.

Tabela 32. Średnie efektywne ceny za miligram na podstawie odnalezionych postępowań przetargowych.

Substancja czynna	Średnia cena za miligram	Najniższa cena za miligram	Najwyższa cena za miligram
Lenalidomid	38,01 zł	36,48 zł	39,14 zł
Talidomid	0,018 zł	0,017 zł	0,036 zł
Pomalidomid	492,82 zł	451,39 zł	706,18 zł

Przeprowadzone oszacowanie cen efektywnych wymaga pewnego komentarza. Dla lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid), na podstawie porównania z cenami zgodnymi z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2020), można zaobserwować, że ceny jednostkowe poszczególnych opakowań w odnalezionych postępowaniach są równe urzędowym cenom zbytu (bez marży hurtowej). Można zatem z dużym prawdopodobieństwem ustalić, że w ramach niejawnej umowy dotyczącej instrumentu dzielenia ryzyka, produkt leczniczy Revlimid sprzedawany jest szpitalom z pominięciem marży.

W przypadku talidomidu, refundowanego obecnie w ramach tzw. importu docelowego, jako lek niemający swojego odpowiednika w Polsce (MZ 18/02/2020), jego cena urzędowa wynosi 8,03 zł za jednostkę rozliczeniową (100 mg), czyli równoważnie 0,08 zł/mg (DGL 56/2020). Wyznaczona średnia cena po której szpitale zakupiły talidomid w 2020 roku w wysokości 0,02 zł jest więc ponad czterokrotnie niższa od ceny urzędowej.

Jedyna wątpliwość co do zasadności wykorzystania oszacowanych cen efektywnych pojawia się w stosunku do pomalidomidu. Limit finansowania za miligram substancji czynnej w grupie limitowej

„1182.0 Pomalidomid” wynosi 463,43 zł. Jednocześnie cena hurtowa brutto dostępnych czterech prezentacji jest równa, niezależnie od zawartości opakowania. Obliczając ceny hurtowe brutto za miligram, wahają się one od 463,43 zł (dla opakowania 21 kaps. a 4 mg) do 1 853,71 zł (dla opakowania 21 kaps. a 1 mg). Ceny efektywne osiągnięte w odnalezionych trzech przetargach, w których zakupiono pomalidomid wahają się zaś od 451,39 zł do 706,18 zł. Może to oznaczać, że szpitale dokonują zakupu pomalidomidu po cenie hurtowej z ewentualnym rabatem, nie zaś po cenie zgodnej z obowiązującym limitem finansowania. Niezależnie od ceny, po której szpital dokonał zakupu danego leku, Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje ten zakup do kwoty maksymalnie równej limitowi finansowania. Ze względu na przyjętą w analizie perspektywę płatnika publicznego, zasadnym jest zatem przyjęcie ceny jednostkowej pomalidomidu w wysokości obowiązującego limitu finansowania, równego 463,43 zł za miligram (MZ 18/02/2020).

Ostatnią kwestią, którą należało uwzględnić odnośnie kosztów jednostkowych są koszty daratumumabu stosowanego w trzeciej linii leczenia. Koszty te nie są częścią kosztów wnioskowanej interwencji w ramach rozważanego wskazania (leczenie pierwszej linii), dlatego też koszt jednostkowy za miligram leku

Tabela 33 przedstawia zestawienie oszacowanych kosztów za miligram poszczególnych substancji czynnych wraz z odniesieniem do źródła tego oszacowania.

Tabela 33. Zestawienie oszacowanych kosztów za miligram substancji czynnej.

Substancja czynna	Cena za miligram	Źródło
Daratumumab (we wnioskowanym wskazaniu)	[REDAKOWANE]	Dane od Wnioskodawcy
Daratumumab (w trzeciej linii leczenia)	[REDAKOWANE]	Dane od Wnioskodawcy
Bortezomib	86,94 zł	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 01/07/2020)
Lenalidomid	38,01 zł	Dane z przetargów za 2020 rok (platformazakupowa.pl)
Deksametazon	0,75 zł	Limit finansowania na liście leków refundowanych (MZ 18/02/2020)
Talidomid	0,018 zł	Dane z przetargów za 2020 rok (platformazakupowa.pl)

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

Substancja czynna	Cena za miligram	Źródło
Pomalidomid	463,43 zł	Limit finansowania na liście leków refundowanych (MZ 18/02/2020)

4.8.1.2 Koszty leczenia indukcyjnego i konsolidującego

Cykl leczenia pierwszej linii trwa 28 dni. W trakcie pierwszych dwóch cykli daratumumab podawany jest czterokrotnie, zaś począwszy od 3 cyklu fazy indukcyjnej aż do zakończenia fazy konsolidacyjnej, podawany jest on dwa razy na cykl. Dawka na pojedyncze podanie wynosi 16 mg na kilogram masy ciała. Dla formulacji podskórnej schemat dawkowania jest analogiczny, przy czym zalecana dawka na podanie wynosi 1 800 mg. W ramach analizy kosztów wyznaczono cenę leku Darzalex za miligram substancji czynnej równoważną zużyciu zasobów w ramach stosowania formulacji dożylniej (Rozdział 4.8.1.1, str. 57), co pozwala na uwzględnienie w dalszych obliczeniach wyłącznie dawkowania formulacji dożylniej.

Równoległe z daratumumabem podawany jest schemat chemioterapii VTd, opierający się o bortezomib, talidomid oraz deksametazon. Dawkowanie schematów DVTd oraz VTd stosowanych w pierwszej linii leczenia przedstawia Tabela 34. W analizie uwzględniono także współczynniki relatywnej intensywności dawkowania (RDI, z ang. *Relative Dose Intensity*) wyznaczone w badaniu CASSIOPEIA.

Tabela 34. Schemat dawkowania DVTd i VTd w leczeniu pierwszej linii.

Substancja czynna	Cykle leczenia	Sposób administracji	Dawkowanie	RDI	Dawka na podanie po uwzględnieniu RDI ¹⁾	Dni podania w cyklu
Schemat DVTd						
Leczenie indukcyjne						
Daratumumab	1-2	i.v./s.c. ²⁾	16 mg/kg	■	■	1,8,15,22
	3-4	i.v./s.c. ²⁾	16 mg/kg	■	■	1,15
Bortezomib	1-4	i.v./s.c. ³⁾	1,3 mg/m ²	■	■	1,4,8,11
Talidomid	1-4	Doustnie	100 mg	■	■	1-28
Deksametazon	1-2	Doustnie	40 mg	■	■	1,2,8,9,15,16,22,23
		Doustnie	40 mg	■	■	1,2
	3-4	Doustnie	20 mg	■	■	8,9,15,16

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

Substancja czynna	Cykle leczenia	Sposób administracji	Dawkowanie	RDI	Dawka na podanie po uwzględnieniu RDI ¹⁾	Dni podania w cyklu
Leczenie konsolidujące						
Daratumumab	1-2	i.v./s.c. ²⁾	16 mg/kg m.c.	█	█	1,15
Bortezomib	1-2	i.v./s.c. ³⁾	1,3 mg/m ²	█	█	1,4,8,11
Talidomid	1-2	Doustnie	100 mg	█	█	1-28
Deksametazon	1-2	Doustnie	20 mg	█	█	1,2,8,9,15,16
Schemat VTd						
Leczenie indukcyjne						
Bortezomib	1-4	i.v./s.c. ³⁾	1,3 mg/m ²	█	█	1,4,8,11
Talidomid	1-4	Doustnie	100 mg	█	█	1-28
Deksametazon	1-2	Doustnie	40 mg	█	█	1,2,8,9,15,16,22,23
	3-4	Doustnie	40 mg	█	█	1,2
		Doustnie	20 mg	█	█	8,9,15,16
Leczenie konsolidujące						
Bortezomib	1-2	i.v./s.c. ³⁾	1,3 mg/m ²	█	█	1,4,8,11
Talidomid	1-2	Doustnie	100 mg	█	█	1-28
Deksametazon	1-2	Doustnie	20 mg	█	█	1,2,8,9,15,16

¹⁾ W analizie przyjęto średnią masę ciała równą █ (Tabela 6, str. 29).

²⁾ W przypadku daratumumabu założono, █.

³⁾ W przypadku bortezomibu założono, █.

Koszt leczenia pierwszej linii w modelu wyznaczony jest jako suma iloczynów wymaganych dawek poszczególnych substancji czynnych wyrażonych w miligramach, cen za miligram oraz odsetków kohorty pozostających na leczeniu w danym cyklu leczenia.

4.8.1.3 Koszty leczenia drugiej i trzeciej linii

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono dwie kolejne linie leczenia następujące po progresji pacjenta do stadium zaawansowanego choroby. Udziały rynkowe poszczególnych interwencji stosowanych w tych liniach przedstawia poniższa tabela.

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

Substancja czynna	Cykle leczenia	Sposób administracji	Dawkowanie	RDI	Dawka na podanie po uwzględnieniu RDI ¹⁾	Dni podania w cyklu
	4-8 ³⁾	i.v.	16 mg/kg	■	■	1
	9+	i.v.	16 mg/kg	■	■	1
Bortezomib	1-4 ³⁾	i.v./s.c. ²⁾	1,3 mg/m ²	■	■	1,4,8,11
Deksametazon	1-8 ³⁾	Doustnie	40 mg	■	■	1,2,4,5,8,9,11,12
Schemat Pd						
Pomalidomid	1+	Doustnie	4 mg	■	■	1-21
Deksametazon	1+	Doustnie	40 mg	■	■	1,8,15,22
Schemat Vd						
Bortezomib	1-8 ³⁾	i.v./s.c. ²⁾	1,3 mg/m ²	■	■	1,4,8,11
Deksametazon	1-8 ³⁾	Doustnie	30 mg	■	■	1,2,4,5,8,9,11,12

¹⁾ W analizie przyjęto średnią masę ciała równą 75,7 kg oraz średnią powierzchnię ciała równą 1,88 m² (Tabela 6, str. 29).

²⁾ W przypadku bortezomibu założono, że 50% podań będzie przyjmowanych w formie i.v., a 50% w formie s.c.

³⁾ Dla schematów DVd i Vd pierwsze osiem cykli leczenia trwa 21 dni. Począwszy od dziewiątego cyklu ich czas trwania wydłużony jest do 28 dni.

4.8.2 Koszty leczenia skojarzonego

W trakcie faz leczenia indukcyjnego oraz konsolidującego w modelu uwzględniono zalecane leczenie skojarzone, podawane jednocześnie z administracją leczenia. W celu oszacowania odsetków pacjentów wymagających poszczególnych rodzajów leczenia skojarzonego wykorzystano dane poufne otrzymane od Wnioskodawcy z *Clinical Study Report* badania CASSIOPEIA.

W poniższej tabeli przedstawiono prezentacje leków wybranych za reprezentatywne dla poszczególnych kategorii terapii skojarzonych, ich cenę jednostkową, dawkowanie w przeliczeniu na pojedynczą administrację oraz wynikający z tych informacji koszt na podanie leku. Spośród dostępnych refundowanych leków i ich prezentacji na potrzeby wyznaczenia cen jednostkowych za miligram wykorzystano prezentacje stanowiące podstawy grup limitowych, w których zgrupowane są substancje o podobnych wskazaniach leczniczych. Wykorzystane ceny odnoszą się do limitów finansowania zgodnych z aktualnym rozporządzeniem MZ (MZ 18/02/2020), co jest spójne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego, w ramach której pominięto ewentualne koszty ponoszone przez pacjentów.

Tabela 37. Koszty leczenia skojarzonego na podanie leku.

Kategoria leczenia skojarzonego	Reprezentatywna prezentacja	Limit finansowania	Zawartość opakowania	Dawkowanie (na pojedynczą administrację)	Koszt w przeliczeniu na pojedynczą administrację
Analgetyki	Doreta, 90 tab. a 37,5 mg	21,77 zł	3 375 mg	75 mg	0,48 zł

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

Kategoria leczenia skojarzonego	Reprezentatywna prezentacja	Limit finansowania	Zawartość opakowania	Dawkowanie (na pojedynczą administrację)	Koszt w przeliczeniu na pojedynczą administrację
Środki zobojętniające kwasy	Ranitydyna Aurovitas, 60 tab. a 150 mg	8,77 zł	9 000 mg	150 mg	0,15 zł
Antybiotyki	Biseptol, 10 tab. a 960 mg	22,99 zł	9 600 mg	960 mg	2,30 zł
Leki przeciwwzakrzepowe	Aspiryna – pełna odpłatność pacjenta	nd.	nd.	nd.	0,00 zł
Profilaktyka przeciwwirusowa	Heviran, 30 tab. a 800 mg	49,39 zł	24 000 mg	400 mg	0,82 zł
Bisfosfoniany	Dinatrii pamidronas, 1 fiol. a 90 mg	361,21 zł	90 mg	90 mg	361,21 zł
Leki przeciwhistaminowe	Difenhydramina – pełna odpłatność pacjenta	nd.	nd.	nd.	0,00 zł

W kolejnej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów, którym równoległe z podaniem poszczególnych leków wchodziły w skład schematów DVTd i VTd w badaniu CASSIOPEIA.

Tabela 38. Odsetki pacjentów korzystających z leczenia skojarzonego równoległe do administracji poszczególnych leków w leczeniu pierwszej linii.

Leczenie skojarzone	Schemat DVTd				Schemat VTd		
	Daratumumab	Bortezomib	Talidomid	Deksametazon	Bortezomib	Talidomid	Deksametazon
Faza indukcyjna							
Analgetyki	■	■	■	■	■	■	■
Środki zobojętniające kwasy	■	■	■	■	■	■	■
Antybiotyki	■	■	■	■	■	■	■
Leki przeciwwzakrzepowe	■	■	■	■	■	■	■
Profilaktyka przeciwwirusowa	■	■	■	■	■	■	■
Bisfosfoniany	■	■	■	■	■	■	■
Leki przeciwhistaminowe	■	■	■	■	■	■	■

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

Leczenie skojarzone	Schemat DVTd				Schemat VTd		
	Daratumumab	Bortezomib	Talidomid	Deksametazon	Bortezomib	Talidomid	Deksametazon
Faza konsolidacyjna							
Analgetyki	■	■	■	■	■	■	■
Środki zobojętniające kwasy	■	■	■	■	■	■	■
Antybiotyki	■	■	■	■	■	■	■
Leki przeciwzakrzepowe	■	■	■	■	■	■	■
Profilaktyka przeciwwirusowa	■	■	■	■	■	■	■
Bisfosfoniany	■	■	■	■	■	■	■
Leki przeciwhistaminowe	■	■	■	■	■	■	■

W modelu ekonomicznym równoległe do każdorazowej administracji daratumumabu, bortezomibu lub talidomidu w pierwszej linii naliczono koszt leczenia skojarzonego, będący iloczynem kosztu jednostkowego na podanie oraz odsetka pacjentów korzystających z danego typu leczenia.

4.8.3 Koszty administracji leczenia

W analizie uwzględniono różne sposoby rozliczenia wizyt związanych z administracją leczenia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji – przykładowo, w ramach programu lekowego koszt administracji ustalono jest zgodnie z odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ dotyczącymi rozliczania świadczeń udzielanych w ramach programów lekowych (*DGL 50/2020*). Poniżej opisane koszty naliczono zarówno dla leków stosowanych w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia.

Dla leków, które dostępne są w formie doustnej, tj. w postaci tabletek bądź kapsułek, założono, że jednorazowo na początku terapii zostanie u nich rozliczona wizyta, w ramach której pacjentowi zostanie wydany lek i zostanie on poinstruowany odnośnie jego stosowania. Wizyta ta będzie rozliczona jako świadczenie „Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” za **111,40 zł** (*DGL 24/2020*).

W przypadku leków podawanych drogą podskórną, przyjęto że każdorazowe podanie leku będzie wiązało się z wizytą ambulatoryjną, która również będzie rozliczona w ramach świadczenia „Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”.

W przypadku leków podawanych drogą dożylną, przy każdorazowym podaniu leku naliczono koszt jednego z dwóch świadczeń: „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu

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

leków” w wysokości **389,92 zł** (DGL 24/2020), dla leków refundowanych poza programami lekowym (np. bortezomib) lub „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” w wysokości **486,72 zł** (DGL 50/2020), dla leków refundowanych w ramach programu lekowego (np. daratumumab).

Koszty administracji podsumowuje Tabela 39.

Tabela 39. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z administracją leczenia.

Sposób podania	Świadczenie	Koszt jednostkowy	Komentarz
Doustnie	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,40 zł	Jednorazowo w pierwszym cyklu leczenia
Podskórnice (w ramach PL)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł	Przy każdej administracji leku
Podskórnice (poza PL)	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,40 zł	Przy każdej administracji leku
Dożylnie (w ramach PL)	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 zł	Przy każdej administracji leku
Dożylnie (poza PL)	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92 zł	Przy każdej administracji leku

W przypadku bortezomibu i daratumumabu (dla daratumumabu wyłącznie w pierwszej linii leczenia), które dostępne są zarówno w formie dożylniej i podskórnej, koszt administracji wyznaczono wając koszty świadczeń związanych z oboma drogami podania, wykorzystując przyjęte w analizie wagi udziałów rynkowych obu formułacji – zarówno dla bortezomibu, jak i daratumumabu wagi te wynoszą [REDAKTOWANE]

4.8.4 Koszty diagnostyki oraz monitorowania

W modelu wydzielono trzy rodzaje diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia, w zależności od stanu w jakim przebywa obecnie pacjent:

- W trakcie leczenia w ramach programu lekowego,
- W trakcie leczenia poza programem lekowym,
- W trakcie obserwacji (przed progresją choroby).

Dla terapii w ramach programu lekowego (w tym wnioskowanej interwencji), założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby będzie zawarta w ryczałcie

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

diagnostycznym. Dla programu B.54, w ramach którego refundowane są obecnie wszystkie terapie stosowane w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego ryczałt ten wynosi **3 350,00 zł** (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego”, *DGL 50/2020*). Spośród interwencji uwzględnionych w modelu, obecnie w ramach tego programu refundowane są schematy Rd (lenalidomid, deksametazon), Pd (pomalidomid, deksametazon) oraz DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), założono również, że w przypadku refundacji schemat DVTd (daratumumab, bortezomib, talidomid i deksametazon) także zostanie dopisany do tego programu.

W przypadku terapii o z góry ustalonym maksymalnym okresie trwania, ryczałt diagnostyczny należy rozliczać proporcjonalnie do czasu spędzonego w programie, w stosunku do maksymalnego czasu leczenia. Spośród interwencji uwzględnionych w modelu i stosowanych w ramach programu lekowego, jedynie wnioskowana interwencja, czyli schemat DVTd ma z góry ustalony maksymalny czas leczenia – sześć 28-dniowych cykli. Pozostałe interwencje stosowane są aż do progresji choroby albo spełnienia innego z określonych kryteriów wyłączenia z programu lekowego. W przypadku tych interwencji ryczałt diagnostyczny należy rozliczać proporcjonalnie do czasu spędzonego w programie, w stosunku do rocznego okresu, za który obowiązuje pełny ryczałt diagnostyczny.

Dla chemioterapii stosowanej poza programem lekowym koszty diagnostyki oraz monitorowania rozliczane są w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” o koszcie **270,40 zł** (*DGL 180/2019*). Przyjęto, że podczas leczenia chemioterapią (także w okresie po progresji choroby) koszty tego świadczenia będą w modelu naliczane z częstotliwością równą jednego miesiąca.

W okresie pomiędzy zakończeniem leczenia konsolidacyjnego, a progresją choroby i rozpoczęciem kolejnej linii leczenia, w którym pacjent pozostaje pod obserwacją lekarza, przyjęto, że raz w miesiącu rozliczona zostanie u niego pojedyncza wizyta w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu” o wycenie **75,00 zł** (*DSOZ 25/2020*, cena świadczenia obowiązująca od stycznia 2021).

Koszty diagnostyki oraz monitorowania zgodnie z powyższymi założeniami podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 40. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem.

Stan modelu	Założenie	Koszt jednostkowy świadczenia
W trakcie leczenia w ramach programu lekowego	Diagnostyka w ramach programu lekowego (ryczałt roczny bądź na całą terapię)	3 350,00 zł

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

Stan modelu	Założenie	Koszt jednostkowy świadczenia
W trakcie leczenia poza programem lekowym	Comiesięczna ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł
W trakcie obserwacji	Comiesięczna wizyta lekarska	75,00 zł

4.8.5 Koszty autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych

W ramach przeprowadzenia autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych (ASCT, z ang. *Autologous Stem Cell Transplant*) uwzględniono trzy rodzaje kosztów:

- Koszt mobilizacji komórek z wykorzystaniem leku pleryksafor (Mozobil),
- Koszt wysokodawkowej chemioterapii melfalanem,
- Koszt procedury przeszczepowej,

Całkowity koszt przeszczepu obliczono sumując koszty powyższych trzech kategorii. Zgodnie z danymi z badania *CASSIOPEIA* przeszczep otrzymało **90,1%** pacjentów w ramieniu ocenianej interwencji (DVTd) oraz **89,3%** w ramieniu komparatora (VTd). Wartości te wykorzystano również w modelu - całkowity koszt ASCT w obu ramionach oszacowano jako iloczyn odsetka pacjentów, którzy otrzymują przeszczep oraz kosztu pojedynczej operacji.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów ASCT, które szczegółowo omówiono w kolejnych podrozdziałach.

Tabela 41. Zestawienie kosztów autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Kategoria	Koszt
Mobilizacja komórek krwiotwórczych	24 134,22 zł
Chemioterapia wysokodawkowa	1 522,22 zł
Zabieg ASCT	56 659,67 zł
Całkowity koszt ASCT	82 316,12 zł

4.8.5.1 Koszt mobilizacji komórek

W ramach zalecanej mobilizacji komórek przed ASCT w analizie oszacowano koszty pojedynczej terapii lekiem Mozobil (pleryksafor). W poniższej tabeli przedstawiono aktualne warunki refundacji tego leku w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii (lista C).

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 42. Warunki refundacji leku Mozobil (pleryksafor).

Opakowanie	Zawartość opakowania	Hurtowa cena zbytu brutto	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta
Mozobil, 1 fiol. a 1,2 ml	24 mg	25 399,52 zł	25 399,52 zł	0,00 zł

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego pleryksafor podawany jest w dawce dobowej równej 0,24 mg/kg masy ciała, przez okres przeciętnie od 2 do 4 dni (*ChPL Pleryksafor*).

Średnią liczbę podań wystarczającą do uzyskania maksymalnej skuteczności pleryksaforu oszacowania w oparciu o analizę *post hoc* danych z randomizowanego badania III fazy oceniającego skuteczność pleryksaforu (*Nademanee 2012*). Pierwszego dnia leczenia 81,5% chorych uzyskało minimalny plon komórek CD34+, natomiast drugiego dnia odsetek ten wzrósł do 92,6% i pozostał na tym poziomie do ostatniego dnia stosowania pleryksaforu w badaniu. Zatem wszyscy chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym, u których lek ten okazał się skuteczny, otrzymali jedno podanie (zgodnie ze swoją masą ciała), a 18,5% pacjentów, u których nie uzyskano minimalnego plonu w pierwszym dniu, wymagało dodatkowo drugiego podania – stąd wynika średnia podań równa 1,185.

Pleryksafor podawany jest dożylnie, dlatego też w ramach kosztów administracji każde podanie rozliczono przy pomocy świadczenia „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” o wycenie **389,92 zł** (*DGL 24/2020*), zgodnie z wcześniej przedstawioną metodyką.

W poniższej tabeli podsumowano koszt mobilizacji komórek krwiotwórczych z wykorzystaniem leku pleryksafor.

Tabela 43. Koszt mobilizacji komórek krwiotwórczych.

Składowa	Wartość
Liczba podań	1,185
Dawka na podanie ¹⁾	18,16 mg (0,24 mg/kg)
Cena jednostkowa za miligram	1 099,98 zł
Koszt pojedynczej administracji	389,92 zł
Koszt lekowy	23 672,17 zł
Koszt administracji	462,06 zł
Całkowity koszt	24 134,23 zł

¹⁾ W analizie przyjęto średnią masę ciała równą 75,7 kg (Tabela 6, str. 29).

Całkowity koszt mobilizacji komórek przed ASCT oszacowano na **24 134,23 zł**.

4.8.5.2 Koszty związane z wysokodawkową chemioterapią

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej przed przeszczepem ASCT należy u pacjenta zastosować wysokodawkową chemioterapię. Standardowym leczeniem mieloablacyjnym u chorych na szpiczaka plazmocytoowego jest stosowanie monoterapii melfalanem w dawce 200 mg/m² powierzchni ciała, w jednym podaniu na dwa dni przed operacją (*Zalecenia MM 2019*).

Obecnie formułą dożylna nie jest dopuszczona do obrotu na terytorium RP i jest refundowana wyłącznie w ramach tzw. importu docelowego (*MZ 18/02/2020, DGL 56/2020*). W poniższej tabeli przedstawiono warunki refundacji melfalanu w postaci dożylnej, zgodne z katalogiem refundowanych substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP (*DGL 56/2020*).

Tabela 44. Warunki refundacji substancji czynnej melfalan w postaci dożylnej.

Substancja czynna	Jednostka rozliczeniowa	Wartość
Melphalanum – inj.	100 mg	300,6640 zł

Dodatkowo w ramach kosztów administracji rozliczono koszt świadczenia „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” o wycenie **389,92 zł** (*DGL 24/2020*).

W poniższej tabeli podsumowano koszt wysokodawkowej chemioterapii z wykorzystaniem melfalanu.

Tabela 45. Koszt chemioterapii wysokodawkowej poprzedzającej ASCT.

	Wartość
Podañ	1
Dawka na podanie ¹⁾	376,60 mg (200 mg/m ²)
Cena jednostkowa za miligram	3,01 zł
Koszt pojedynczej administracji	389,92 zł
Koszt lekowy	1 132,30 zł
Koszt administracji	389,92 zł
Całkowity koszt	1 522,22 zł

¹⁾ W analizie przyjęto średnią powierzchnię ciała równą 1,88 m² (Tabela 6, str. 29).

Całkowity koszt chemioterapii wysokodawkowej poprzedzającej ASCT oszacowano na **1 522,22 zł**.

4.8.5.3 Koszt zabiegu autologiczne przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Koszt zabiegu przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych oszacowano na podstawie publikowanych przez NFZ danych statystycznych dotyczących świadczeń grupowanych w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (portal *statystyki.nfz.gov.pl*). Zabieg ASCT rozliczany jest w ramach grupy JGP „S21. Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych”. Średnia wartość hospitalizacji w tej grupie wynosi na 2019 rok **56 659,67 zł**.

4.8.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Oceny kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych dokonano w większości na podstawie oszacowań i założeń poczynionych we wcześniejszych analizach dotyczących leków stosowanych w terapii przeciwszpizczkowej, składanych do AOTMiT: panobinostat (AWA *Farydak 2016*) i pomalidomidu (AWA *Imnovid 2017*). Dwa zdarzenia niepożądane specyficzne dla terapii schematem VTd nie pojawiły się we wspomnianych analizach, były to zapalenie jamy ustnej oraz czuciowa neuropatia obwodowa. Koszty tych dwóch zdarzeń oszacowano na podstawie średnich kosztów hospitalizacji w ramach świadczeń JGP w wybranych grupach powiązanych z tymi zdarzeniami.

Poniższa tabela przedstawia szczegóły oszacowania kosztów poszczególnych zdarzeń niepożądanych III lub IV stopnia nasilenia uwzględnionych w analizie.

Tabela 46. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia	Źródło oszacowania
Neutropenia	623,63 zł	<i>AWA Imnovid 2017</i>
Limfopenia	156,00 zł	<i>AWA Farydak 2016</i>
Trombocytopenia	196,87 zł	<i>AWA Imnovid 2017</i>
Gorączka neutropeniczna	4 832,74 zł	<i>AWA Imnovid 2017</i>
Zapalenie jamy ustnej	1 073,38 zł	Średni koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP „C57. Inne choroby gardła, uszu i nosa”
Czuciowa neuropatia obwodowa	2 195,63 zł	Średni koszt hospitalizacji w ramach grupy JGP „A31. Choroby nerwów obwodowych”

Przyjmując powyższe koszty jednostkowe oraz częstotliwości występowania zdarzeń opisane w Rozdziale 4.6.4 (str. 45) wyznaczono następujące koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramionach modelu.

Tabela 47. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
DVTd	876,11 zł
VTd	738,86 zł

Powyższy koszt naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

4.8.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej dla abirateronu, *AE Zytiga 2018*. W analizie tej przyjęto, że część pacjentów poddana będzie opiece w szpitalu na oddziale opieki paliatywnej, część będzie przyjmować leczenie paliatywne (cyklofosfamid), a część będzie leczona jedynie objawowo – uwzględniono ceny preparatów przeciwbólowych i bisfosfoniary. Założono, że opieka końca życia trwać będzie przez 3 miesiące poprzedzające zgon pacjenta.

Łączny koszt opieki końca życia w analizie *AE Zytiga 2018* oszacowano na **10 423,26 zł**. Koszt ten naliczono w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

5 Walidacja modelu

5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 7.4 (str. 91).

5.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem we wskazaniu nowozdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego (Rozdział 3, str. 18). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 9, str. 108).

5.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej porównano uzyskane mediany oraz 5- i 10-letnie wartości krzywych PFS i OS w ramieniu schematu VTd do wartości wyznaczonych w badaniach obserwacyjnych. Wyniki tego porównania przedstawiono w rozdziałach dotyczących analizy przeżycia i dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania *CASSIOPEIA* (OS, Rozdział 4.6.2.1, str. 29; PFS, Rozdział 4.6.2.2,

str. 35). Dopasowany model parametryczny wykorzystujący rozkład Weibulla pozytywnie przeszedł proces walidacji zewnętrznej.

6 Zestawienie parametrów modelu

6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 48.

Tabela 48. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMIT 2016
Horyzont czasowy	Dożywni (30 lat)	Założenie własne
Długość cyklu modelu	28 dni	Założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,00%	AOTMIT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,50%	AOTMIT 2016
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek	56,6 lat	CSR badania CASSIOPEIA
Odsetek mężczyzn	58,53%	CSR badania CASSIOPEIA
Średnia waga	██████	CSR badania CASSIOPEIA
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████	CSR badania CASSIOPEIA
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywe OS dla schematów DVTd i VTd	Krzywe parametryczne Weibulla dopasowane do danych z badania	Badanie CASSIOPEIA
Krzywe PFS dla schematów DVTd i VTd	Krzywe parametryczne Weibulla dopasowane do danych z badania	Badanie CASSIOPEIA
Odsetki pacjentów pozostających na leczeniu w kolejnych cyklach leczenia indukcyjnego i konsolidującego	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 13, str. 42)	Badanie CASSIOPEIA
Mediany PFS dla schematów stosowanych w drugiej i trzeciej linii	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 16, str. 45)	Badania oceniające poszczególne schematy (Sengsayadeth 2017, Knauf 2018, Mateos 2019, Siegel 2019)
Mediany ToT dla schematów stosowanych w drugiej i trzeciej linii	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 15, str. 44)	Badania oceniające poszczególne schematy (Sengsayadeth 2017, Knauf 2018, Mateos 2019, Siegel 2019)
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 17, str. 46)	Badanie CASSIOPEIA

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Śmiertelność w populacji ogólnej	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 67, str. 116)	GUS 2019
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie „Leczenie indukcyjne”	■	Badanie CASSIOPEIA (dane poufne od wnioskodawcy)
Użyteczność w stanie „ASCT”	■	Założenie własne: jak w stanie „Leczenie indukcyjne”
Użyteczność w stanie „Leczenie konsolidacyjne”	■	Badanie CASSIOPEIA (dane poufne od wnioskodawcy)
Użyteczność w stanie „W trakcie obserwacji”	■	Badanie CASSIOPEIA (dane poufne od wnioskodawcy)
Użyteczność w stanie „Druga linia leczenia”	■	Badanie CASSIOPEIA (dane poufne od wnioskodawcy)
Użyteczność w stanie „Trzecia linia leczenia”	■	Założenie własne: wspólna wartość dla wszystkich stanów po progresji
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 25, str. 56)	NICE TA510
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto opakowania Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	■	Dane od wnioskodawcy
Cena zbytu netto opakowania Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	■	Dane od wnioskodawcy
Cena zbytu netto opakowania Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	■	Dane od wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS, Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	■	Dane od wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS, Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	■	Dane od wnioskodawcy
Cena efektywna z uwzględnieniem RSS, Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	■	Dane od wnioskodawcy
Podział pomiędzy formułacje i.v. oraz s.c. dla leków dostępnych w obu formułacjach (daratumumab, bortezomib)	■	Założenie własne

Parametr	Wartość	Źródło/założenie	
Cena za miligram	Bortezomib	86,94 zł	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (DGL 01/07/2020)
	Lenalidomid	38,01 zł	Dane z przetargów za 2020 rok (platformazakupowa.pl)
	Deksametazon	0,75 zł	Limit finansowania na liście leków refundowanych (MZ 18/02/2020)
	Talidomid	0,018 zł	Dane z przetargów za 2020 rok (platformazakupowa.pl)
	Pomalidomid	463,43 zł	Limit finansowania na liście leków refundowanych (MZ 18/02/2020)
Schematy dawkowania w pierwszej linii leczenia (DVTd, VTd)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 34, str. 63)	Badanie CASSIOPEIA	
Schematy dawkowania w drugiej i trzeciej linii leczenia (Rd, DVd, Pd, Vd)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 36, str. 65)	Zapisy programu lekowego B.54, Zalecenia MM 2019	
Koszty leczenia skojarzonego	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 37, str. 66)	Na podstawie przeciętnego dawkowania oraz kosztów w wysokości limitów finansowania (MZ 18/02/2020)	
Odsetki pacjentów korzystających z leczenia skojarzonego	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 38, str. 67)	Badanie CASSIOPEIA (dane poufne od wnioskodawcy)	
Koszt wizyty związanej z administracją leków podawanych doustnie	111,40 zł	DGL 24/2020	
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych dożylnie (w ramach programu lekowego)	486,72 zł	DGL 50/2020	
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych dożylnie (poza programem lekowym)	389,91 zł	DGL 24/2020	
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych podskórnice (w ramach programu lekowego)	108,16 zł	DGL 50/2020	
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych podskórnice (poza programem lekowym)	111,40 zł	DGL 24/2020	
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym B.54	3 350,00 zł	DGL 50/2020	
Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii	270,40 zł	DGL 180/2019	
Koszt wizyty lekarskiej związanej z obserwacją pacjenta	75,00 zł	DSOZ 25/2020	
Całkowity koszt mobilizacji komórek krwiotwórczych	24 134,22 zł	Obliczenia własne: koszt terapii lekiem pleryksafor (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 4.8.5.1, str. 71)	

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Całkowity koszt chemioterapii wysokodawkowej przed zabiegiem ASCT	1 522,22 zł	Obliczenia własne: koszt chemioterapii melfalanem (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 4.8.5.2, str. 73)
Koszt zabiegu ASCT	56 659,67 zł	Średnia wartość hospitalizacji w grupie JGP „S21. Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych” (statystyki.nfz.gov.pl)
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 46, str. 74)	AWA Imnovid 2017, AWA Farydak 2016, średni koszt hospitalizacji w wybranych grupach JGP (statystyki.nfz.gov.pl)
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię DVTd)	876,11 zł	Obliczenia własne
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (ramię VTd)	738,86 zł	Obliczenia własne
Koszt opieki końca życia	10 423,26 zł	AE Zytiga 2018
Inne parametry		
Udziały rynkowe interwencji stosowanych na dalszych liniach leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 14, str. 43)	Wyniki badania ankietowego udostępnione przez Wnioskodawcę
Czas trwania zdarzeń niepożądanych	28 dni	NICE TA510
Odsetek pacjentów otrzymujących ASCT w ramieniu DVTd	90,1%	Badanie CASSIOPEIA
Odsetek pacjentów otrzymujących ASCT w ramieniu VTd	89,3%	Badanie CASSIOPEIA

6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia testowane w analizie wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 49. Scenariusze uwzględnione w deterministycznej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Krzywe parametryczne PFS	Model Weibulla	Model Uogólniony gamma	Model Log-logistyczny	Alternatywne modele parametryczne
2	Krzywe parametryczne OS	Model Weibulla	Model Uogólniony gamma	Model Log-logistyczny	Alternatywne modele parametryczne

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
3	Wartości użyteczności	Użyteczności wyznaczone w badaniu CASSIOPEIA, Tabela 24 (str. 55)	Minimalne wartości odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, Tabela 22 (str. 52)	Maksymalne wartości odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, Tabela 22 (str. 52)	Przeegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia
4	Stopy dyskontowe	Dla kosztów: 5,0% Dla efektów: 3,5%	Dla kosztów: 0,0% Dla efektów: 0,0%	Dla kosztów: 5,0% Dla efektów: 5,0%	AOTMiT 2016
5	Udział administracji dożylnych				Założenie własne
6	Charakterystyki pacjentów				Błąd standardowy dla charakterystyk pacjentów włączonych do badania CASSIOPEIA
7	Rodzaj leczenia podtrzymującego	Brak leczenia podtrzymującego (wyłącznie obserwacja)	-	Leczenie z wykorzystaniem talidomidu	Założenie własne
8	Użyteczności (Ramsenthaler 2016)	Użyteczności wyznaczone w badaniu CASSIOPEIA, Tabela 24 (str. 55)	Użyteczności wyznaczone w publikacji Ramsenthaler 2016, Tabela 23 (str. 54)	-	Ramsenthaler 2016

6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli zebrano zestawienie parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych na potrzeby przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości. Dla parametrów, dla których nieznana była wartość błędu standardowego, przyjęto, że będzie ona wynosić 10% wartości średniej.

Tabela 50. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	Średnia	Błąd standardowy
Odsetek pacjentów otrzymujących ASCT w ramieniu DVTd	Beta	90,10%	9,01%
Odsetek pacjentów otrzymujących ASCT w ramieniu VTd	Beta	89,30%	8,93%
Parametry krzywych parametrycznych (OS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Parametry krzywych parametrycznych (PFS)	Wielowymiarowy normalny	Parametry (wartości średnie oraz macierz wariancji-kowariancji) załączono w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel®	
Mediana ToT dla BSC w drugiej linii leczenia	Normalny	12,00	1,20

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	Średnia	Błąd standardowy
Mediana ToT dla Rd w drugiej linii leczenia	Normalny	5,52	0,55
Mediana ToT dla BSC w trzeciej linii leczenia	Normalny	12,00	1,20
Mediana ToT dla DVd w trzeciej linii leczenia	Normalny	13,40	1,34
Mediana ToT dla Vd w trzeciej linii leczenia	Normalny	5,20	0,52
Mediana ToT dla Pd w trzeciej linii leczenia	Normalny	5,10	0,51
Mediana PFS dla BSC w drugiej linii leczenia	Normalny	12,00	1,20
Mediana PFS dla Rd w drugiej linii leczenia	Normalny	13,90	1,39
Mediana PFS dla BSC w trzeciej linii leczenia	Normalny	12,00	1,20
Mediana PFS dla DVd w trzeciej linii leczenia	Normalny	13,40	1,34
Mediana PFS dla Vd w trzeciej linii leczenia	Normalny	5,20	0,52
Mediana PFS dla Pd w trzeciej linii leczenia	Normalny	5,10	0,51
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia	Normalny	Równa częstości występowania danego zdarzenia (Tabela 17, str. 46)	10% wartości średniej
Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Log-normalny	Równa obniżeniu użyteczności danego zdarzenia (Tabela 25, str. 56)	10% wartości średniej
Użyteczność w stanie „Leczenie indukcyjne”	Beta	■	■
Użyteczność w stanie „ASCT”	Beta	■	■
Użyteczność w stanie „Leczenie konsolidacyjne”	Beta	■	■
Użyteczność w stanie „W trakcie obserwacji”	Beta	■	■
Użyteczność w stanie „Druga linia leczenia”	Beta	■	■
Użyteczność w stanie „Trzecia linia leczenia”	Beta	■	■
Średnia waga	Normalny	■	■
Średnia powierzchnia ciała	Normalny	■	■

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

Parametr modelu	Rozkład probabilistyczny	Średnia	Błąd standardowy
Podział pomiędzy formułacje i.v. oraz s.c. dla leków dostępnych w obu formułacjach (daratumumab, bortezomib)	Beta	■	■
Całkowity koszt mobilizacji komórek krwiotwórczych	Gamma	24 134,23	2 413,42
Całkowity koszt chemioterapii wysokodawkowej przed zabiegiem ASCT	Gamma	1 522,22	152,22
Koszt zabiegu ASCT	Gamma	56 659,67	5 665,97

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

7 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparator w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń z perspektywy łączonej płatnika oraz pacjentów.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie szpiczaka plazmocyto-
wego, w podziale na główne kategorie.

Tabela 51. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria	DVTd	VTd	Inkrementalne
Koszty związane z terapią pierwszej linii			
Koszty lekowe (z RSS)	████████	████████	████████
Koszty lekowe (bez RSS)	████████	████████	████████
Koszty administracji	████████	████████	████████
Koszty leczenia skojarzonego	████████	████████	████████
Koszty diagnostyki i monitoro- wania	████████	████████	████████
Łącznie	████████	████████	████████
Pozostałe koszty			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████████	████████	████████
Koszty ASCT	████████	████████	████████
Koszty obserwacji przed progresją choroby	████████	████████	████████
Koszty leczenia drugiej linii	████████	████████	████████
Koszty leczenia trzeciej linii	████████	████████	████████
Koszty opieki końca życia	████████	████████	████████
Całkowite koszty (z RSS)	████████	████████	████████
Całkowite koszty (bez RSS)	████████	████████	████████

Łączne koszty leczenia szpiczaka plazmocyto-
wego w ramieniu DVTd oszacowano na ██████████ (████████
zł bez uwzględnienia RSS). W ramieniu komparatora koszt ten wynosi ██████████. Główną składową koszt-
ów inkrementalnych, oszacowanych na ██████████ (████████ zł bez uwzględnienia RSS) są koszty lekowe
w pierwszej linii leczenia – są one wyższe w ramieniu wnioskowanej interwencji o ██████████ zł. Łącznie
koszty bezpośrednio związane z terapią pierwszej linii są wyższe w ramieniu DVTd o ██████████ zł. W ramach
pozostałych kategorii kosztów, czyli związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych, przeszczepem ko-
mórek krwiotwórczych czy też leczeniem kolejnych linii zaobserwowane różnice w kosztach są znacznie
mniejsze i wynoszą jedynie około ██████████ zł na korzyść DVTd. Wynikają one głównie z przesunięcia
w czasie kosztów leczenia po progresji, co w związku z zastosowaniem w analizie mechanizmu

dyskontowania kosztów prowadzi do zmniejszenia obciążenia płatnika w tych kategoriach, w przeliczeniu na wartość bieżącą wyznaczaną w analizie ekonomicznej.

Kolejna Tabela 52 przedstawia zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 52. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria	DVTd	VTd	Inkrementalne
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)			
Indukcja/ASCT/Konsolidacja	■	■	■
Obserwacja przed progresją	■	■	■
Po progresji	■	■	■
Obniżenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
Uzyskane lata życia (LYG)			
Indukcja/ASCT/Konsolidacja	■	■	■
Obserwacja przed progresją	■	■	■
Po progresji	■	■	■
Całkowite LY	■	■	■
Inne wyniki zdrowotne			
Mediana PFS	■	■	nd.
Mediana OS	■	■	nd.

Dołączenie daratumumabu do schematu VTd w pierwszej linii leczenia prowadzi do przedłużenia mediany czasu przeżycia całkowitego z około 8 (dla samego VTd) do 14 lat. W ramieniu ocenianej interwencji średnia ilość niezdykontowanych lat przeżytych przez pacjenta od początku pierwszej linii leczenia wynosi aż ■ lat, podczas gdy w ramieniu komparatora wynosi ona jedynie ■ lat. Oznacza to znaczące wydłużenie średniego czasu życia o około ■ lat (ponad 64% przedłużenie).

Efekty zdrowotne wyrażone w QALY również wskazują na znacznie wyższą efektywność ocenianej interwencji w stosunku do komparatora. Całkowita liczba QALY w ramieniu DVTd wynosi ■ QALY, z czego aż ■ QALY przypada na okres przed progresją choroby. Dla porównania w ramieniu komparatora wartości te wynoszą odpowiednio ■ QALY i ■ QALY. Reasumując zestawienie osiągniętych efektów zdrowotnych, schemat DVTd zastosowany w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytozy u nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do ASCT jest interwencją o wyraźnie wyższej skuteczności w porównaniu do obecnie stosowanego schematu VTd.

7.2 Wyniki analizy podstawowej

7.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 53 przedstawia wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywnym w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

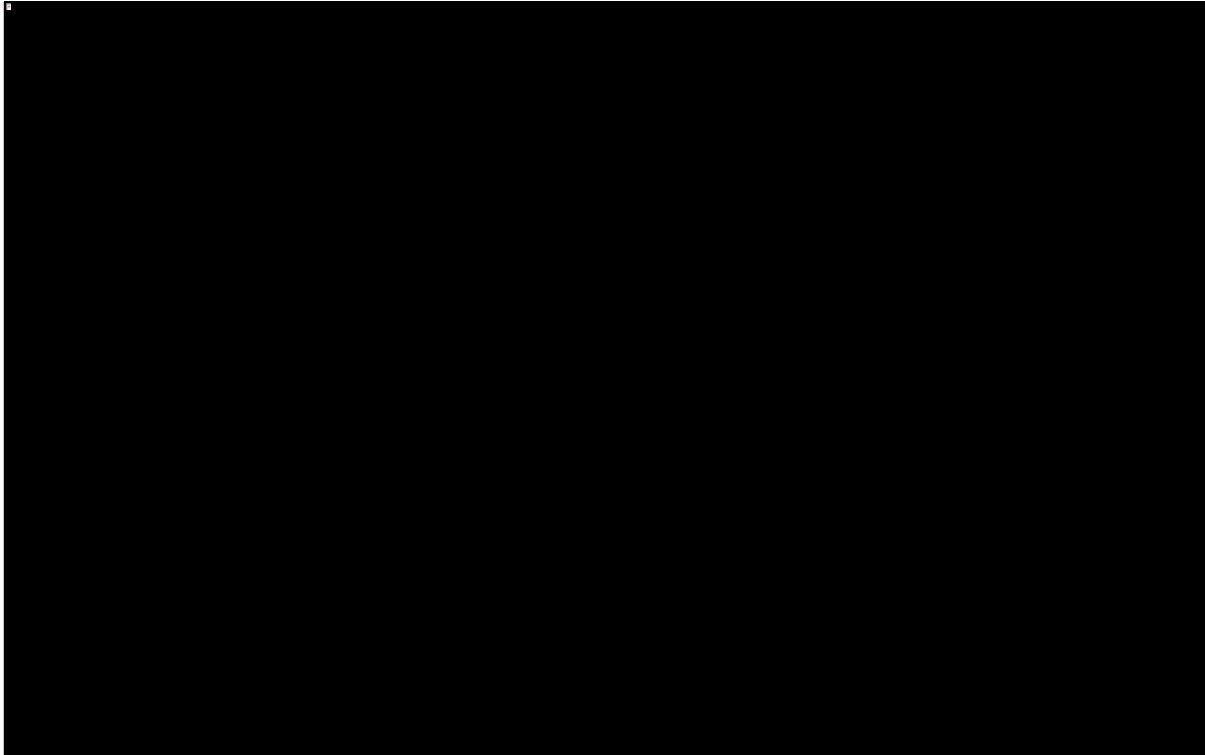
Kategoria	DVTd	VTd	Inkrementalne
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Uzyskane QALY	████████	████████	████████
Uzyskane LYG	████████	████████	████████
ICUR [za QALY]		████████	
ICER [za LYG]		████████	

Dołączenie daratumumabu do schematu VTd w ramach leczenia pierwszej linii szpiczaka plazmocyto-
wego wiąże się z dodatkowymi ██████████ płatnika publicznego wynoszącymi ██████████ w przeliczeniu
na jedną pełną terapię. Jednocześnie, dzięki wysokiej skuteczności daratumumabu, średnio u jednego
pacjenta można oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci ██████████ QALY oraz ██████████ LYG.
Wartości obu wskaźników efektywności kosztów, oceniających opłacalność kosztową wnioskowanej in-
terwencji, wskazują, że jest ona **opłacalna kosztowa** w warunkach Polskiego systemu ochrony zdrowia,
przy przyjęciu progu opłacalności równego 147 tys. zł. Wartość wskaźnika ICUR, będąca jednym z głów-
nych wyników analizy kosztów-użyteczności, wyniosła ██████████ i znajduje się znacznie poniżej
wspomnianego progu opłacalności.

Analizując strukturę dodatkowych wydatków płatnika (Tabela 51, str. 85) należy zauważyć, że genero-
wane są one głównie w trakcie pierwszej linii leczenia i są one związane z kosztami refundacji leku Da-
rzalex. Na etapie kolejnych linii leczenia należy oczekiwać nieznacznych oszczędności w stosunku
do schematu VTd, co wynika z przesunięcia tego etapu w czasie i w efekcie wyższego zdyskontowania
tych kosztów w ramieniu ocenianej interwencji.

Na poniższym wykresie kaskadowym przedstawiono strukturę wydatków w ramieniu ocenianej inter-
wencji.

Wykres 13. Struktura kosztów w ramieniu DVTd.



Inkrementalne efekty zdrowotne powiązane są natomiast ze znacznym wydłużeniem czasów przeżycia do progresji (PFS) i czasu przeżycia całkowitego (OS). Większość efektu w postaci QALY generowana jest w stanie „W trakcie obserwacji, przed progresją choroby” – w tym stanie zdrowotnym efekt inkrementalny wynosi aż [REDACTED] QALY.

W ramach uproszczonej oceny bezpieczeństwa schematu DVTd (pełną analizę tego zagadnienia przedstawiono w ramach analizy klinicznej *AKL Darzalex 2020*) wyznaczono koszty dla płatnika publicznego związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia pierwszej linii, a także ich wpływ na jakość życia pacjenta. Dodatkowy koszt leczenia AEs jest praktycznie nieistotny – z perspektywy płatnika publicznego wynosi on zaledwie 137 zł. Również wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta jest niewielki, gdyż całkowite inkrementalne obniżenie jakości życia wynosi [REDACTED] QALY, czyli niecałe 2% całkowitego inkrementalnego efektu zdrowotnego wyznaczonego w ramach analizy.

Dodatkowo przeprowadzono oszacowanie wpływu na wyniki analizy, jaki ma wnioskowane równoległe wprowadzenie formulacji podskórnej leku Darzalex, której podania realizowane są przy pomocy prezentacji Darzalex 120 mg/ml, 1 fiole. a 15 ml. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników analizy

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 wariantcie, w którym założono, że wszystkie podania leku Darzalex w pierwszej linii leczenia będą realizowane z wykorzystaniem formułacji podskórnej.

Tabela 54. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant wykorzystujący jedynie formę podskórną Darzalex.

Kategoria	DVTd	VTd	Inkrementalne
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Uzyskane QALY	████████	████████	████████
Uzyskane LYG	████████	████████	████████
ICUR [za QALY]		████████	
ICER [za LYG]		████████	

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych są równe wynikom wariantu podstawowego analizy. Jest to założenie konserwatywne, gdyż można oczekiwać, że dzięki wygodniejszej formie podania leku w przypadku stosowania u pacjentów formułacji podskórnej będą oni charakteryzowali się lepszą jakością życia w trakcie trwania terapii. Potwierdza to również analiza preferencji pacjentów, której wyniki wskazują, że pacjenci w znaczącej większości preferują formę podskórną (Stoner 2015).

Wyniki kosztowe wskazują, że w przypadku pełnego zastąpienia formy dożylnego leku Darzalex przez formę podskórną (w wariantcie podstawowym założono równe udziały obu formułacji) całkowity koszt w ramieniu DVTd zmaleje o około ██████████, co przełoży się na analogiczny spadek kosztów inkrementalnych i w efekcie na niższą wartość wskaźnika ICUR w wysokości ██████████.

7.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	DVTd	VTd	Inkrementalne
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Uzyskane QALY	████████	████████	████████
Uzyskane LYG	████████	████████	████████
ICUR [za QALY]		████████	
ICER [za LYG]		████████	

Bez uwzględnienia RSS koszty lekowe w pierwszej linii leczenia w ramieniu DVTd wzrastają do [REDACTED] (z [REDACTED] w wariancie z RSS). Przekłada się to na odpowiednio wyższe koszty inkrementalne względem schematu VTd. Wartość wskaźnika ICUR w wariancie bez uwzględnienia RSS wyniosła [REDACTED] i nieznacznie przekroczyła obowiązujący ustawowo próg opłacalności w wysokości 147 024 zł/QALY.

7.3 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* (147 024 zł/QALY).

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

Do obliczeń przyjęto, że [REDACTED] 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 (Rozdział 4.8.1.1, str. 57).

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 56.

Tabela 56. 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	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

7.4 Analiza wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- Jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (OWSA),
- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

7.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Testowane parametry oraz założenia przedstawiono w Rozdziale 6.2 (str. 80). Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z przedstawioną w tabeli z opisem scenariuszy analizy wrażliwości.

7.4.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w kolejnych dwóch tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 57. Wyniki AW z uwzględnieniem RSS – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR
	DVTd	VTd	Inkrementalne	DVTd	VTd	Inkrementalne	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██	██	██	██████
1	██████	██████	██████	██	██	██	██████
2	██████	██████	██████	██	██	██	██████
3	██████	██████	██████	██	██	██	██████
4	██████	██████	██████	██	██	██	██████
5	██████	██████	██████	██	██	██	██████
6	██████	██████	██████	██	██	██	██████
7	██████	██████	██████	██	██	██	██████
8	██████	██████	██████	██	██	██	██████

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

Tabela 58. Wyniki AW z uwzględnieniem RSS – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR
	DVTd	VTd	Inkrementalne	DVTd	VTd	Inkrementalne	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

W ramach analizy wrażliwości odnotowano wartości wskaźnika ICUR od ████████████████████. Zarówno najwyższą, jak i najniższą wartość użytkano w scenariuszu analizy, w którym zmieniano wysokość stóp dyskontowych. Bez uwzględnienia dyskontowania (wariant minimalny) wartość ICUR znacząco zmalała, co związane jest z wzrostem inkrementalnych efektów do aż █████ QALY. Wysoki wpływ zmiany wysokości stóp dyskontowych na wyniki analizy jest naturalną konsekwencją przyjętego długiego horyzontu czasowego, wysokiej skuteczności schematu DVTd, przez którą inkrementalne efekty zdrowotne są generowane nawet po wielu latach od rozpoczęcia terapii oraz tego, że część wydatków, jak np. koszty kolejnych linii leczenia, naliczanych jest dopiero po progresji choroby.

Do znaczących zmian w wynikach doprowadził również scenariusz eksplorujący alternatywne modele parametryczne ekstrapolacji danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS). W ramach wariantu podstawowego wykorzystano krzywe opisane modelem Weibulla, zaś w wariantach odpowiednio minimalnym i maksymalnym, wykorzystano modele Uogólniony Gamma i Log-logistyczny. Wybór modeli parametrycznych do analizy wrażliwości oparto na wizualnej inspekcji

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

przebiegu różnych krzywych (Wykres 4, str. 32 oraz Wykres 5, str. 33). Wybrane krzywe mają przebieg względnie podobny do krzywej z wariantu podstawowego, krzywa wybrana do wariantu minimalnego przez większość czasu znajduje się poniżej krzywej z analizy podstawowej, zaś analogicznie krzywa wykorzystana w wariacie maksymalnym przebiega powyżej tej krzywej. W obu wariantach odnotowano wzrost wartości wskaźnika ICUR. W scenariuszu analizy, w którym w analogiczny sposób dokonano zmiany wyboru modelu parametrycznego dla krzywych przeżycia bez progresji (PFS) nie odnotowano znaczących zmian wyników inkrementalnych.

Również istotnym wpływem na wyniki modelu charakteryzuje się scenariusz, w którym zamiast wartości użyteczności stanów zdrowia z badania *CASSIOPEIA*, wykorzystano najwyższe i najniższe wartości dla poszczególnych stanów, które odnaleziono w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Co warto podkreślić, zmiana użyteczności doprowadziła do zmian wskaźnika ICUR w rozmiarze ± 10 tys. zł/QALY względem wariantu podstawowego, co obiektywnie należy uznać za dosyć niski wpływ w kontekście modeli oceny technologii medycznych.

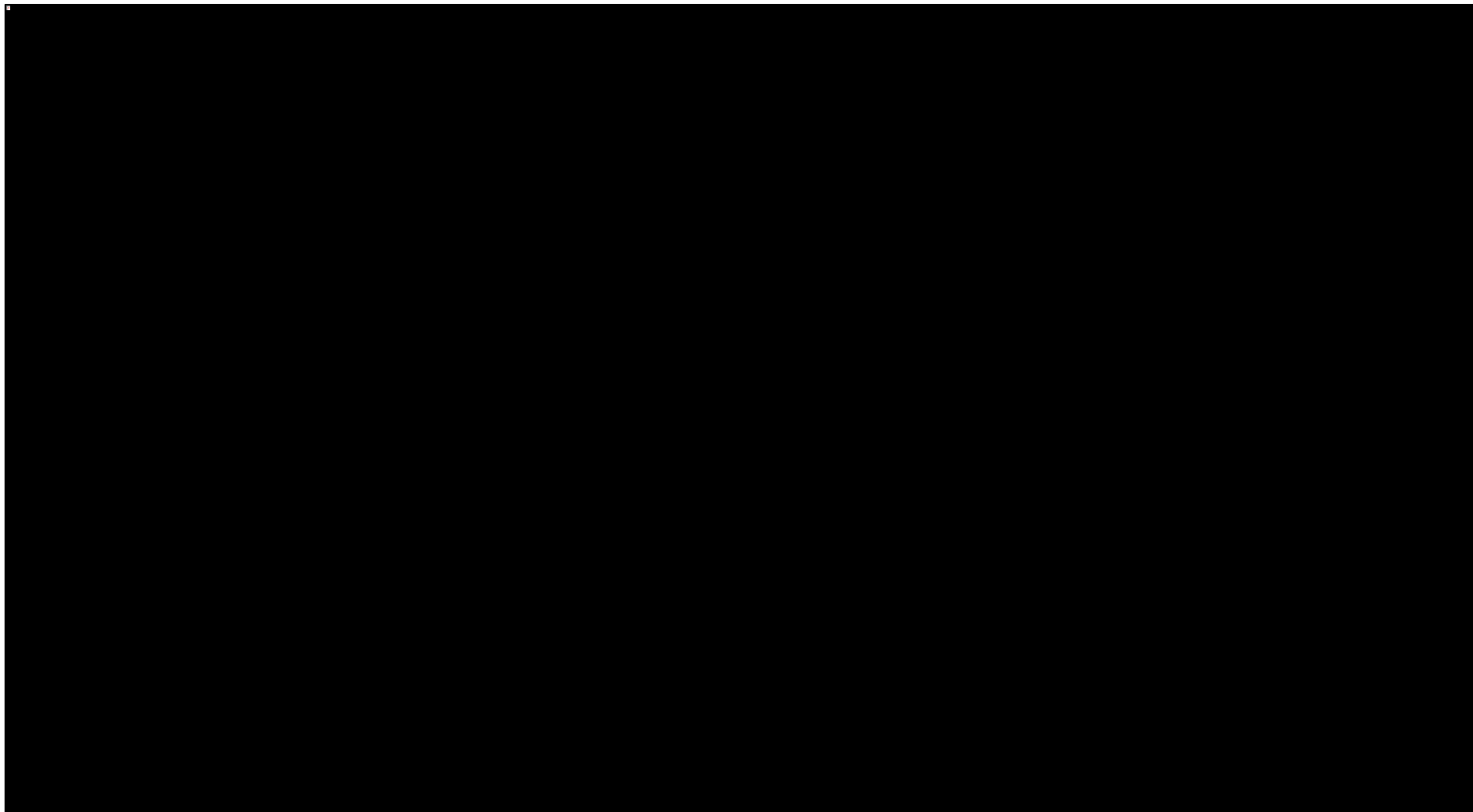
Pozostałe analizowane scenariusze nie doprowadziły do znaczących zmian w wynikach analizy. Reasumując, wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości potwierdzają wnioski dotyczące kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji. Model ekonomiczny, zgodnie z oczekiwaniami, okazał się być czuły na wysokość stóp dyskontowych oraz dobór krzywych parametrycznych dla przeżycia całkowitego.

Wykres na następnej stronie w sposób graficzny przedstawia odchylenia wartości wskaźnika ICUR 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

Wykres 14. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.



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

7.4.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka kierunek zmian wyników modelu, a także jego uzasadnienie jest analogiczne do przedstawionego dla sytuacji z uwzględnieniem RSS. Z tego powodu w poniższym rozdziale odniesiono się jedynie do ogólnych wartości wyznaczonych w analizie wrażliwości.

Podobnie jak w wariantcie z RSS, wyniki analizy wrażliwości rozbito na dwie kolejne tabele.

Tabela 59. Wyniki AW bez uwzględnienia RSS – warianty minimalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR
	DVTd	VTd	Inkrementalne	DVTd	VTd	Inkrementalne	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██	██	██	██████
1	██████	██████	██████	██	██	██	██████
2	██████	██████	██████	██	██	██	██████
3	██████	██████	██████	██	██	██	██████
4	██████	██████	██████	██	██	██	██████
5	██████	██████	██████	██	██	██	██████
6	██████	██████	██████	██	██	██	██████
7	██████	██████	██████	██	██	██	██████
8	██████	██████	██████	██	██	██	██████

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

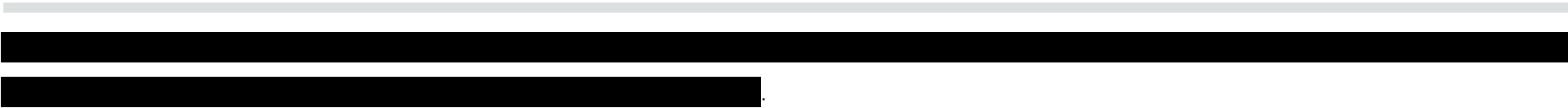
Tabela 60. Wyniki AW bez uwzględnienia RSS – warianty maksymalne.

Numer scenariusza	Koszty			Efekty zdrowotne (QALY)			ICUR
	DVTd	VTd	Inkrementalne	DVTd	VTd	Inkrementalne	
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

W ramach analizy wrażliwości odnotowano wartości wskaźnika ICUR od ██████████. W wariantcie bez uwzględnienia RSS największą zmianą w stosunku do wariantu analizy z RSS był znaczący wpływ na wyniki scenariusza, w którym modyfikowano udział administracji leków dożylnych i podskórnych dla bortezomibu i daratumumabu. Znaczący wpływ tego parametru na wyniki analizy związany jest z proponowanymi przez Wnioskodawcę warunkami refundacji formy podskórnej leku Darzalex, które zakładają, że w ramach nowej prezentacji podskórnej koszt za miligram substancji czynnej (na poziomie ceny hurtowej brutto i limitu finansowania) będzie równy kosztowi w obecnie dostępnych prezentacjach zawierających formę dożylną leku. Uwzględniając fakt, że zużycie formułacji podskórnej jest około ██████ wyższe (1 800 mg na podanie względem ██████ dla formy dożylnej przy średniej masie ciała z badania CASSIO-PEIA), oznacza to, że w wariantcie bez uwzględnienia RSS lek Darzalex w formułacji podskórnej jest droższy od obecnie stosowanej formułacji dożylnej. Przy założeniu realizacji całości terapii z wykorzystaniem formy dożylnej ICUR wynosi ██████████.

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

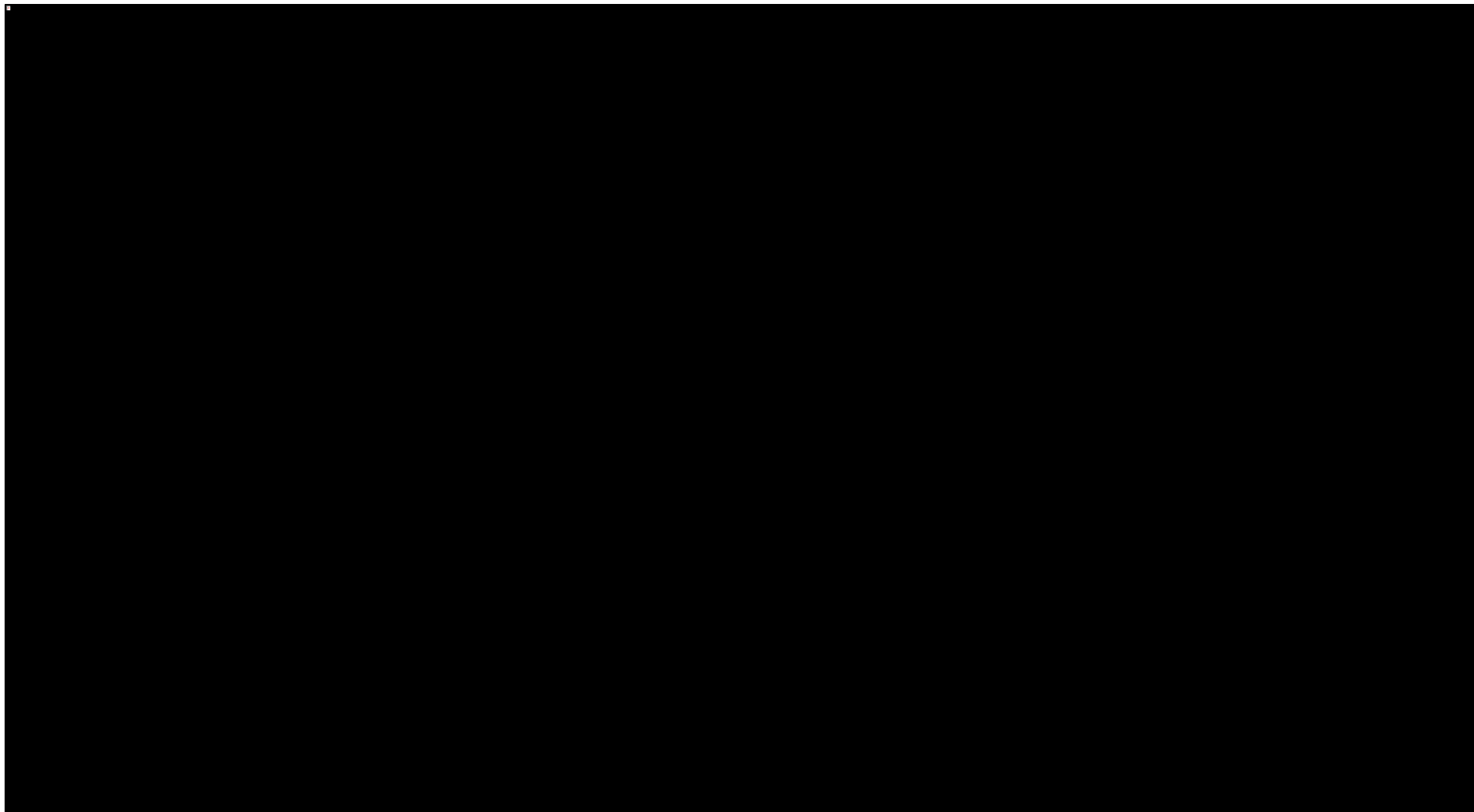


Na wykresie na następnej stronie przedstawiono w sposób graficzny odchylenia wartości wskaźnika ICUR w rozważanych wariantach analizy wrażliwości w stosunku do wartości z analizy podstawowej.

Darzalex®
(daratumumab)

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

Wykres 15. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.



Darzalex®
(daratumumab)

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

7.4.1.3 Analiza progowa w ramach deterministycznej 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 (147 024 zł/QALY). **Ceny progowe wyznaczone 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 61. Analiza progowa w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Numer scenariusza	Wariant minimalny			Wariant maksymalny		
	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	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	██████	██████	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	██████	██████	██████	██████

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

7.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 6.3 (str. 81). Opisane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych symulacji modelu przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

7.4.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 62. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	DVTd	VTd	Inkrementalne
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Uzyskane QALY	████████	████████	████████
Uzyskane LY	████████	████████	████████
ICUR [za QALY]		████████	
ICER [za LYG]		████████	

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej. Największą różnicę pomiędzy deterministyczną a probabilistyczną wartością odnotowano w zakresie efektów zdrowotnych: efekt inkrementalny wyrażony w QALY był o 6,7% niższy niż w analizie podstawowej.

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła ██████ zł/QALY, zaś w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość ██████ (około ██████ wzrost). Jest efektem wspomnianego spadku inkrementalnych efektów zdrowotnych o około ██████ QALY względem analizy podstawowej.

W zakresie całkowitych kosztów nie odnotowano znaczących odchyień, inkrementalne koszty dla płatnika wyznaczone w ramach analizy probabilistycznej były około 0,8% niższe niż w wariancie podstawowym.

Spośród przeprowadzonych iteracji ██████ wskazywały na kosztową efektywność schematu DVTd przy gotowości do zapłaty równej 147 024 zł/QALY. W dwóch iteracjach (0%) komparator cechował się wyższymi efektami zdrowotnymi od ocenianej interwencji, z czego w jednej z nich okazał się on interwencją dominującą, tzn. generującą dodatkowy efekt zdrowotny przy jednoczesnych niższych kosztach.

Poniższa tabela zawiera zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 63. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy.

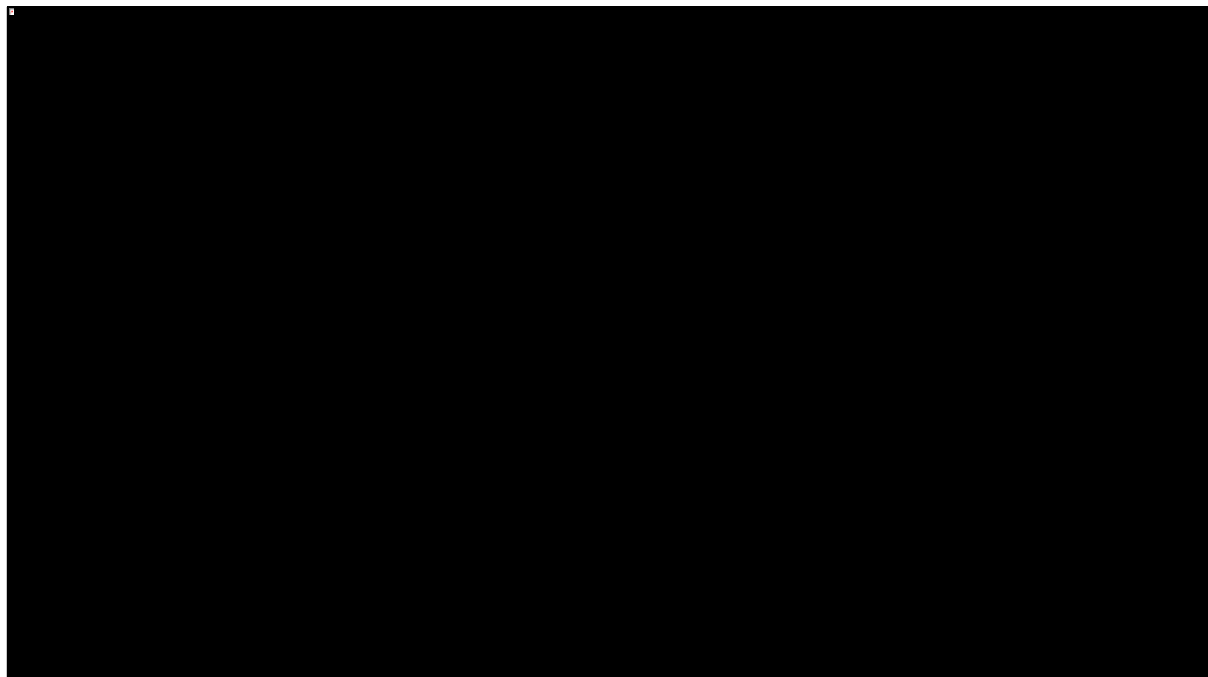
Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych [QALY]	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych [LY]
Średnia [SD]	██████████	██████████	██████████
Przedział ufności ($\alpha=0,05$)	██████████	██████████	██████████
Skośność	██	██	██
Kurtoza	██	██	██
Korelacja z kosztami	██	██	██

W przypadku z żadnego z empirycznych rozkładów nie zaobserwowano istotnej prawo- lub lewostronnej skośności, co wskazuje na symetryczne rozłożenie wyników wokół wartości średniej. Analogicznie niskie wartości kurtozy wskazują na koncentrację wyników zgodną z zakładanym rozkładem normalnym. Inkrementalne koszty są wysoko skorelowane z inkrementalnymi efektami zdrowotnymi określane zarówno w postaci QALY, jak i LY.

Rozkłady inkrementalnych efektów zdrowotnych cechowały się znaczną wartością błędu standardowego, co wpływa na szeroki przedział ufności dla tych wartości w analizie probabilistycznej.

Na kolejnym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych (*scatterplot*) na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, w której oś rzędnych stanowią inkrementalne efekty zdrowotne (wyrażone w QALY), zaś oś odciętych inkrementalne koszty.

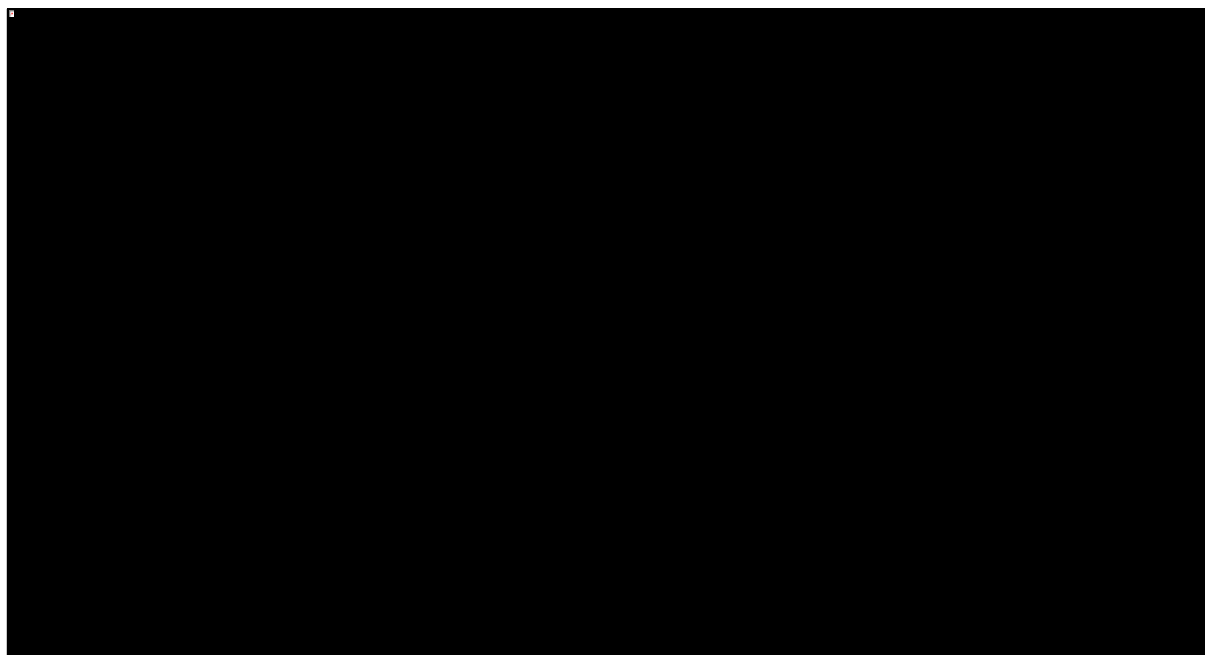
Wykres 16. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS).



Wizualna inspekcja potwierdza wnioski płynące z oceny statystycznej rozkładów empirycznych: inkrementalne koszty są istotnie powiązane z rozmiarem osiąganego inkrementalnego efektu zdrowotnego, który cechuje się znaczną zmiennością. Znacząca część wyników zawiera się w przedziale od [REDACTED] QALY do [REDACTED] QALY i od [REDACTED].

Na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności schematu DVTd w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 17. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności (wariant z RSS).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (147 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi [REDACTED]. Począwszy od gotowości do zapłaty równej [REDACTED] schemat DVTd jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie kosztowej-efektywności.

7.4.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Ponownie, jak miało to miejsce w przypadku deterministycznej analizy wrażliwości, opis wyników w wariacie bez uwzględnienia RSS jest podobny jak w wariacie z uwzględnieniem RSS. W poniższym rozdziale jedynie skrótowo opisano otrzymane wyniki, szczegółowy opis jest analogiczny do przedstawionego w poprzednim podrozdziale.

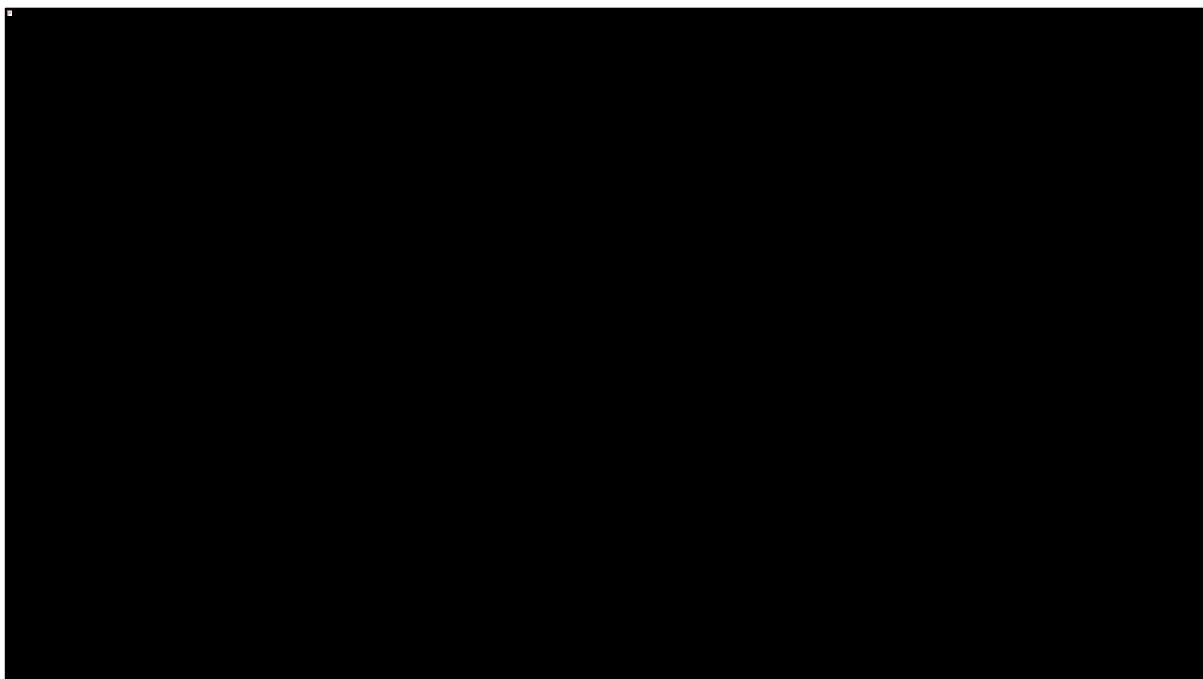
Tabela 64. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	DVTd	VTd	Inkrementalne
Całkowite koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uzyskane QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uzyskane LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [za QALY]		[REDACTED]	
ICER [za LYG]		[REDACTED]	

Również w wariancie bez uwzględnienia RSS otrzymana wartość probabilistyczna wskaźnika ICUR jest wyższa od wartości z analizy podstawowej o około [REDACTED]

Na kolejnym wykresie przedstawiono rozrzut symulacji probabilistycznych na płaszczyźnie kosztów-użyteczności w wariancie bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Darzalex.

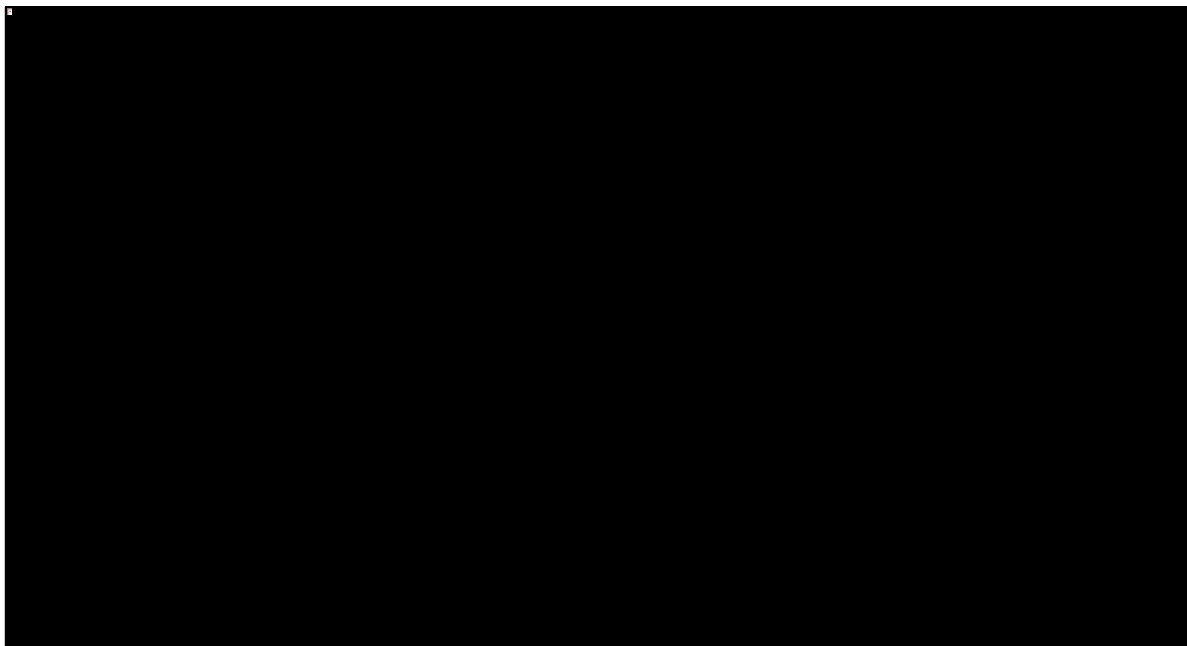
Wykres 18. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS).



W [REDACTED] z przeprowadzonych symulacji analizy probabilistycznej schemat DVTd był interwencją kosztowo efektywną.

Na kolejnym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności schematu DVTd w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 19. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności (wariant bez RSS).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (147 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi [REDAKTOWANE]. Schemat DVTd jest interwencją o największym prawdopodobieństwie kosztowej efektywności począwszy od gotowości do zapłaty równej [REDAKTOWANE].

8 Ograniczenia analizy

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy w przyjętym dożywnym horyzoncie czasowym. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji, czego naturalną konsekwencją jest występowanie pewnych ograniczeń, które należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników analizy. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.

Dopasowanie krzywych parametrycznych do niedojrzałych danych

W ramach modelowania przebiegu życia, czas trwania przeżycia bez progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) oraz czas trwania przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) wyznaczono przy pomocy krzywe parametryczne dopasowanych do danych z badania CASSIOPEIA. Wykorzystane w

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

tym celu dane z analizy badania o punkcie odcięcia 19 lipca 2018 roku, w którym mediana czasu obserwacji wynosiła 18,8 miesięcy. Do czasu odcięcia danych odnotowano 45 zdarzeń (progresji lub śmierci pacjenta) w ramieniu DVTd oraz 91 zdarzeń w ramieniu VTd (*Moreau 2019*). W ramach analizowanej próbki nie osiągnięto median PFS ani OS.

Oznacza to, że wykorzystane dane charakteryzują się krótkim okresem obserwacji, co stanowi znaczne ograniczenie w kontekście wykorzystywania ich jako podstawy modelu parametrycznego obejmującego dożywni horyzont czasowy. W ramach przygotowywania modelu globalnego, na etapie wyboru krzywej parametrycznej, która posłuży do ekstrapolacji danych z badania przeprowadzono dodatkową walidację zewnętrzną, porównując modelowany przy ich pomocy czas OS i PFS z wynikami długotrwałych badań obserwacyjnych. Omówienie wyników tej walidacji przedstawiono odpowiednio w Rozdziale 4.6.2.1 (str. 29) i Rozdziale 4.6.2.2 (str. 35).

Powyższe ograniczenie potwierdzają również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, które wskazują, że model ekonomiczny jest czuły na dobór krzywej parametrycznej wykorzystywanej do ekstrapolacji danych z badania *CASSIOPEIA* na horyzont dożywni.

Wykorzystanie pojedynczej krzywej OS w całym horyzoncie czasowym

W całym horyzoncie czasowym w poszczególnych ramionach modelu wykorzystywano jedną krzywą PFS i OS, dopasowaną do danych z badania *CASSIOPEIA*. Krzywa ta jest zatem niezależna od wszystkich pozostałych założeń przyjętych w modelu. Jest to naturalne ograniczenie modelu przeżycia podzielonego, jednakże w obliczu wspomnianej w poprzednim podpunkcie niedojrzałości dostępnych danych z badania *CASSIOPEIA* może się ono wiązać z dodatkowymi wątpliwościami. Mianowicie ocena przeżycia całkowitego przy pomocy wykorzystanej techniki może nie oddawać w pełni efektywności kolejnych linii leczenia uwzględnionych w modelu ekonomicznym. Ze względu na wykorzystanie tych samych interwencji w drugiej i trzeciej linii leczenia w obu ramionach nie powinno mieć dużego znaczenia dla wyników.

Ograniczenie to dotyczyły wyłącznie krzywej przeżycia całkowitego, gdyż z definicji leczenie drugiej i trzeciej linii odbywa się dopiero po progresji choroby do stadium zaawansowanego, przez co nie dotyczy ono krzywej PFS.

9 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej leczenia pierwszej linii z wykorzystaniem schematu skojarzonego daratumumab, bortezomib, talidomid i deksametazon (DVTd) w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej oraz autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Podstawowym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było randomizowane badanie kliniczne III fazy CASSIOPEIA (publikacja Moreau 2019). Za główny komparator uznano obecnie stosowany w rozważanej populacji schemat indukacji i konsolidacji z wykorzystaniem skojarzenia bortezomibu, talidomidu i deksametazonu (VTd).

Przeprowadzono analizę przy pomocy preferowanej przez AOTMiT metodyki analizy kosztów-użyteczności (CUA, z ang. *Cost-Utility Analysis*). W ramach analizy konieczne było modelowanie przebiegu terapii poza okres, dla którego dostępne są dane o efektywności klinicznej porównywanych interwencji. Wykorzystano w tym celu szeroko stosowany w ramach ocen HTA, w szczególności w przypadku problemów zdrowotnych z zakresu onkologii, model przeżycia podzielonego.

Parametry dotyczące efektywności klinicznej obu porównywanych interwencji wyznaczono na podstawie badania CASSIOPEIA, w ramach którego były one porównywane *head-to-head*. Stanowi to silną stronę analizy, gdyż znacząco podwyższa wiarygodność wyznaczonych efektów zdrowotnych i pozwala na przeprowadzenie porównania bez wykorzystywania metod pośrednich takich jak metaanaliza sieciowa bądź metoda MAIC (z ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*), które wiążą się z dodatkowymi ograniczeniami.

Analizę przeżycia przeprowadzono w standardowy dla modelu przeżycia podzielonego sposób, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera wyznaczonych w badaniu najczęściej wykorzystywane krzywe parametryczne. Na etapie przygotowywania modelu globalnego, po konsultacji z zewnętrznymi ekspertami oraz przeprowadzonej walidacji z badaniami obserwacyjnymi, uznano, że najlepszym sposobem ekstrapolacji danych z badania będzie dopasowanie modelu łączonego do danych z obu ramion badania, wykorzystując technikę *treatment as predictor*, w której rodzaj zastosowanego leczenia jest dodatkową zmienną objaśniającą.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto

perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w oszacowanych kosztach całkowitych. Dobór horyzontu czasowego, jak i przyjętej w analizie perspektywy oparto o wytyczne AOTMiT (*AOTMiT 2016*)

W ramach szerokiej analizy kosztów uwzględniono wszystkie główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z przebiegiem terapii szpiczaka plazmocytozy: koszty lekowe w fazie indukcji i konsolidacji, a także koszty leczenia skojarzonego, koszty administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla porównywanych interwencji, koszty związane z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (w tym mobilizacji komórek, wysokodawkowej chemioterapii i samego zabiegu ASCT) i wreszcie koszty ponoszone po progresji choroby: drugiej i trzeciej linii leczenia (w tym koszty ich administracji), a także opieki końca życia. Wykorzystane połączenie podejścia ryczałtowego (np. w przypadku kosztów diagnostyki w ramach programu lekowego) oraz metody mikrokosztów (np. w przypadku szacowania kosztów około zabiegowych związanych z ASCT, takich jak mobilizacja komórek czy wysokodawkowa chemioterapia przed zabiegowa) pozwala na jednoczesne dokładne oszacowanie ponoszonych przez płatnika kosztów oraz zachowania zgodności z warunkami refundacji świadczeń w ramach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Dzięki dostępności dowodów naukowych z badania RCT bezpośrednio III fazy porównującego oceniane interwencje, które pozwoliły na przeprowadzenie pełnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa zarówno wnioskowanego schematu DVTd, jak i obecnie stosowanego komparatora, możliwe było wiarygodne wyznaczenie inkrementalnych efektów zdrowotnych, wynikających ze stosowania wnioskowanej interwencji.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonego modelowania jest konieczność ekstrapolacji wyników z badania *CASSIOPEIA* na horyzont dożywności, co jest szczególnie problematyczne w kontekście dosyć krótkiego czasu obserwacji (mediana w momencie odcięcia danych wynosiła 18,8 miesięcy) w stosunku do przyjętego 20-letniego horyzontu czasowego. Dokładnie ograniczenia analizy omówiono w Rozdziale 8 (str. 106), na etapie dyskusji należy jednak podkreślić, że projektując model ekonomiczny starano się zaadresować wszystkie występujące ograniczenia i odpowiednio dostosować model, tak aby zminimalizować ich wpływ na wyniki.

Deterministyczna analiza wrażliwości potwierdziła stabilność uzyskanych wyników w wariancie z uwzględnieniem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. W żadnym z uwzględnionych alternatywnych scenariuszy analizy nie doszło do zmiany wnioskowania – schemat

DVTd we wszystkich wariantach pozostawał interwencją skuteczniejszą i droższą, a wartości wskaźnika ICUR pozostawały poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce. Model ekonomiczny okazał się być czuły na dobór stóp dyskontowania, co jednak nie stanowi znaczącego ograniczenia, gdyż ich wysokość jest ustandaryzowana przez wytyczne AOTMiT (*AOTMiT 2016*) dla wszystkich analiz ekonomicznych stanowiących załączniki do wniosków o refundację w Polsce.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono po 1 000 symulacji modelu w dwóch wariantach, w zależności od uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. Uzyskane w ramach analizy probabilistycznej wyniki wskazują na stabilność wyników w zakresie kosztów oraz duży rozrzut wyników zdrowotnych. Analiza statystyk empirycznych rozkładów inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych, a także wizualna inspekcja wykresu *scatter-plot* (Wykres 16, str. 103) wskazują na brak występowania znaczących anomalii w tych rozkładach, w szczególności dotyczy to braku skośności oraz praktycznie liniowej korelacji kosztów z osiąganymi wynikami zdrowotnymi. Znacząca większość (■) iteracji modelu w wariancie z RSS potwierdziła wnioski z analizy podstawowej o kosztowej-efektywności wnioskowanej interwencji.

Niestety nie udało się przeprowadzić walidacji konwergencji modelu ekonomicznego. W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury mającego na celu znalezienie analiz ekonomicznych nie odnaleziono żadnych opracowań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu. Dotyczy to również wyszukiwania uzupełniającego, które obejmowało portale internetowe zagranicznych agencji HTA.

10 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowany schemat leczenia skojarzonego daratumumabem, bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (DVTd) jest interwencją skuteczniejszą, ale także droższą od obecnie stosowanego i refundowanego w rozważanym wskazaniu schematu leczenia bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTd). Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący głównym wynikiem analizy w formie CUA, wyniósł ■ w wariancie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka. Oznacza to, że wartość ICUR dla tego porównania znajduje się poniżej ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 147 024 zł, przez co należy ją uznać za **opłacalną kosztowo** dla płatnika publicznego.

Dołączenie daratumumabu do schematu VTd wiąże się z wysokim inkrementalnym efektem zdrowotnym w postaci ■■■ QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim. Wartości całkowite efektów zdrowotnych osiągniętych przez uwzględnione w analizie interwencje wyniosły odpowiednio ■■■ QALY dla DVTd i ■■■ QALY dla VTd.

Również w zakresie samego czasu przeżycia należy oczekiwać znaczących korzyści z zastosowania daratumumabu: mediana czasu przeżycia całkowitego w ramieniu DVTd wyniosła ponad 14 lat, podczas gdy w ramieniu komparatora wyniosła ona zaledwie 8 lat. Po uwzględnieniu dyskontowania schemat DVTd generuje średnio ■■■ LY, zaś schemat VTd jedynie ■■■ LY, co oznacza uzyskanie aż ■■■ LYG w przypadku refundacji daratumumabu we wnioskowanym wskazaniu. Refundacja schematu DVTd w pierwszej linii leczenia jest zatem również zgodna z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia – w ich ramach jednym z głównych celów polityki zdrowotnej jest zmniejszenie przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (*MZ 27/02/2018*).

Całkowity koszt leczenia w ramieniu DVTd oszacowano na ■■■■ (■■■■ bez RSS), zaś w ramieniu VTd na ■■■■. Główną kategorią kosztów w ramieniu DVTd są koszty lekowe pierwszej linii, które wynoszą ■■■■. Odpowiadają również za znaczącą większość całkowitych kosztów inkrementalnych, gdyż stanowią one ■■■■ spośród ■■■■ całkowitych kosztów inkrementalnych. W ramieniu komparatora koszty lekowe pierwszej linii są znacząco niższe i są zdominowane przez koszty związane z ASCT oraz leczeniem po progresji.

Równoległe wprowadzenie formy podskórnej leku Darzalex, dzięki zaproponowanemu przez Wnioskodawcę instrumentowi dzielenia ryzyka, będzie miało minimalny wpływ na koszty stosowania daratumumabu w rozważanym wskazaniu. Jak wynika zaś z badań preferencji pacjentów, w przypadku dostępu do zarówno formy dożylniej i podskórnej, preferowaną opcją jest forma podskórna – przykładowo wśród pacjentów przyjmujących bortezomib, aż ■■■■ preferowało formę podskórną, a jedynie ■■■■ formę dożylną (*Stoner 2015*). Oznacza to, że ewentualna decyzja o dołączeniu prezentacji leku Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml służącej do podań podskórnych do grupy limitowej jest korzystna z punktu widzenia pacjentów, a jednocześnie nie wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika w stosunku do formułacji dożylniej, a wręcz przeciwnie może generować pewne oszczędności, w szczególności u pacjentów z wyższą masą ciała. Wartość wskaźnika ICUR w wariantcie analizy, w którym założono całkowite zastąpienie formy dożylniej daratumumabu przez formę podskórną odnotowano niższą, w stosunku do analizy podstawowej, wartość wskaźnika ICUR w wysokości ■■■■.

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą nowotworową przebiegającą wieloetapowo, którą zalicza się do schorzeń rzadkich (*Orphanet 2020*). Dzięki stosunkowo długiemu czasowi przeżycia u pacjentów z odpowiedzią na leczenie, dostęp do skutecznej opcji terapeutycznej pozwala na uzyskanie u pacjentów chorujących na szpiczaka znaczących korzyści zdrowotnych. Refundacja daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem zapewniłaby pacjentom dostęp do wysoce efektywnej opcji leczenia, już na wczesnym etapie pierwszej linii leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów. Wnioskowana interwencja byłaby stosowana u chorych, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Jak wynika z zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej (*Zalecenia MM 2019*) do procedury ASCT kwalifikuje się głównie chorych w wieku <70 r.ż. w dobrym stanie zdrowotnym, u których można jeszcze oczekiwać uzyskania wysokich efektów zdrowotnych w przypadku zastosowania skutecznego leczenia oraz powodzenia procedury przeszczepu komórek krwiotwórczych, co została również potwierdzona w ramach przeprowadzonego modelowania.

Z perspektywy kosztowej wnioskowaną interwencję należy uznać za opłacalną w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia. Uzyskana wartość wskaźnika ICUR w wysokości [REDACTED] znajduje się znacząco poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce (147 tys. zł/QALY), co jest głównie konsekwencją jej wysokiej efektywności klinicznej w porównaniu do przyjętego w analizie komparatora, czyli schematu VTd.

11 Załączniki

11.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 65. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich opis metodyki analizy przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności analiza kosztów walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

11.2 Proponowany program lekowy

Tabela 66. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[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]

Darzalex®
(daratumumab)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

11.3 Tablice trwania życia

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystywano tablice trwania życia (*GUS 2019*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2018 roku. Roczna śmiertelność wyznaczono ważąc śmiertelność w populacji kobiet i mężczyzn, za wagi przyjmując odsetek mężczyzn w badaniu *CASSIOPEIA* (58,53% populacji badania stanowili mężczyźni). Roczne prawdopodobieństwo zgonu przeliczono na prawdopodobieństwo na cykl modelu (28 dni) wykorzystując wzór:

$$mortality_{cycle} = 1 - (1 - mortality_{year})^{\frac{28}{365,25}}$$

Tabela 67. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2019*).

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni)
0	0,42%	0,35%	0,39%	0,030%
1	0,03%	0,02%	0,02%	0,002%
2	0,02%	0,02%	0,02%	0,001%
3	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
4	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
5	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
6	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
7	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
8	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
9	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
10	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
11	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
12	0,01%	0,01%	0,01%	0,001%
13	0,02%	0,01%	0,02%	0,001%
14	0,02%	0,02%	0,02%	0,001%
15	0,03%	0,02%	0,02%	0,002%
16	0,04%	0,02%	0,03%	0,002%
17	0,05%	0,02%	0,04%	0,003%
18	0,06%	0,03%	0,05%	0,004%
19	0,07%	0,03%	0,05%	0,004%
20	0,08%	0,03%	0,06%	0,005%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni)
21	0,09%	0,03%	0,06%	0,005%
22	0,09%	0,03%	0,06%	0,005%
23	0,09%	0,02%	0,06%	0,005%
24	0,09%	0,02%	0,06%	0,005%
25	0,10%	0,03%	0,07%	0,005%
26	0,10%	0,03%	0,07%	0,005%
27	0,11%	0,03%	0,07%	0,006%
28	0,11%	0,03%	0,08%	0,006%
29	0,12%	0,03%	0,08%	0,006%
30	0,13%	0,03%	0,09%	0,007%
31	0,13%	0,04%	0,09%	0,007%
32	0,14%	0,04%	0,10%	0,008%
33	0,15%	0,04%	0,10%	0,008%
34	0,16%	0,05%	0,11%	0,009%
35	0,17%	0,05%	0,12%	0,009%
36	0,18%	0,06%	0,13%	0,010%
37	0,20%	0,06%	0,14%	0,011%
38	0,22%	0,07%	0,16%	0,012%
39	0,24%	0,08%	0,17%	0,013%
40	0,27%	0,08%	0,19%	0,015%
41	0,29%	0,09%	0,21%	0,016%
42	0,32%	0,10%	0,23%	0,017%
43	0,34%	0,11%	0,25%	0,019%
44	0,37%	0,13%	0,27%	0,021%
45	0,41%	0,14%	0,30%	0,023%
46	0,45%	0,16%	0,33%	0,025%
47	0,49%	0,18%	0,36%	0,028%
48	0,54%	0,20%	0,40%	0,031%
49	0,59%	0,22%	0,44%	0,034%
50	0,65%	0,24%	0,48%	0,037%
51	0,71%	0,26%	0,53%	0,040%
52	0,78%	0,29%	0,58%	0,044%
53	0,86%	0,32%	0,64%	0,049%

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

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni)
54	0,95%	0,36%	0,70%	0,054%
55	1,05%	0,41%	0,78%	0,060%
56	1,15%	0,46%	0,86%	0,066%
57	1,26%	0,51%	0,95%	0,073%
58	1,38%	0,58%	1,05%	0,081%
59	1,50%	0,64%	1,15%	0,088%
60	1,64%	0,70%	1,25%	0,096%
61	1,78%	0,77%	1,36%	0,105%
62	1,94%	0,83%	1,48%	0,114%
63	2,11%	0,89%	1,60%	0,124%
64	2,29%	0,97%	1,74%	0,135%
65	2,48%	1,05%	1,88%	0,146%
66	2,66%	1,14%	2,03%	0,157%
67	2,85%	1,25%	2,18%	0,169%
68	3,03%	1,37%	2,34%	0,181%
69	3,21%	1,49%	2,50%	0,194%
70	3,40%	1,63%	2,67%	0,207%
71	3,62%	1,78%	2,86%	0,222%
72	3,87%	1,94%	3,07%	0,239%
73	4,16%	2,12%	3,31%	0,258%
74	4,48%	2,31%	3,58%	0,279%
75	4,83%	2,53%	3,88%	0,303%
76	5,23%	2,78%	4,21%	0,329%
77	5,66%	3,07%	4,59%	0,359%
78	6,14%	3,42%	5,01%	0,394%
79	6,69%	3,85%	5,51%	0,434%
80	7,31%	4,38%	6,09%	0,481%
81	8,00%	5,02%	6,76%	0,535%
82	8,75%	5,77%	7,52%	0,597%
83	9,55%	6,60%	8,32%	0,664%
84	10,36%	7,46%	9,16%	0,733%
85	11,19%	8,34%	10,01%	0,805%
86	12,03%	9,24%	10,87%	0,878%

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

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (mężczyźni)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (kobiety)	Roczne prawdopodobieństwo śmierci (ważone)	Prawdopodobieństwo śmierci w przeliczeniu na cykl modelu (28 dni)
87	12,92%	10,16%	11,77%	0,956%
88	13,87%	11,15%	12,74%	1,039%
89	14,90%	12,23%	13,79%	1,131%
90	16,02%	13,43%	14,95%	1,233%
91	17,23%	14,75%	16,20%	1,346%
92	18,50%	16,16%	17,53%	1,467%
93	19,85%	17,66%	18,94%	1,597%
94	21,26%	19,25%	20,43%	1,736%
95	22,75%	20,93%	21,99%	1,886%
96	24,30%	22,71%	23,64%	2,046%
97	25,92%	24,57%	25,36%	2,217%
98	27,61%	26,52%	27,16%	2,400%
99	29,37%	28,55%	29,03%	2,594%
100	31,19%	30,66%	30,97%	2,801%

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 Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego Darzalex.	17
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab).	17
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Darzalex – Embase.....	20
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Darzalex – Pubmed.....	20
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Darzalex – Cochrane Library.	20
Tabela 6. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.	29
Tabela 7. Parametry krzywych dopasowanych do danych dotyczących OS.....	31
Tabela 8. Dane dotyczące OS z retrospektywnych badań w populacji pacjentów z szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.	34
Tabela 9. Dane dotyczące OS w ramieniu VTd wyznaczone na podstawie dopasowanych modeli parametrycznych.	34
Tabela 10. Parametry krzywych dopasowanych do danych dotyczących PFS.	37
Tabela 11. Dane dotyczące PFS z retrospektywnych badań w populacji pacjentów z szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.	40
Tabela 12. Dane dotyczące OS w ramieniu VTd wyznaczone na podstawie dopasowanych modeli parametrycznych.	40
Tabela 13. Odsetki pacjentów pozostających na leczeniu w obu ramionach badania <i>CASSIOPEIA</i>	42
Tabela 14. Udziały rynkowe interwencji stosowanych na dalszych etapach leczenia.	43
Tabela 15. Mediany czasu trwania leczenia w leczeniu podtrzymującym oraz w chorobie zaawansowanej.	44
Tabela 16. Mediany czasu przeżycia bez progresji w chorobie zaawansowanej.	45
Tabela 17. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.....	46
Tabela 18. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.	47
Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych (Medline przez PubMed).....	48
Tabela 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z NDRP (Embase®).	48
Tabela 21. Użyteczności stanów zdrowia odnalezione w przeglądzie systematycznym.	50
Tabela 22. Zakres wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeglądu systematycznego. ...	52
Tabela 23. Użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji <i>Ramsenthaler 2016</i>	54
Tabela 24. Użyteczności wyznaczone w badaniu <i>CASSIOPEIA</i>	55
Tabela 25. Wartości obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.	56
Tabela 26. Koszty jednostkowe opakowań leku Darzalex.	57
Tabela 27. Obliczenie ceny za miligram w dostępnych prezentacjach leku Darzalex.....	58
Tabela 28. Obliczenie średniej ważonej ceny za miligram leku Darzalex.	59

Tabela 29. Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych w okresie 05.2019-04.2020.	60
Tabela 30. Oszacowanie ceny za miligram dla leków refundowanych w ramach listy aptecznej.	60
Tabela 31. Zestawienie danych przetargowych dotyczących dostaw wybranych substancji czynnych.	60
Tabela 32. Średnie efektywne ceny za miligram na podstawie odnalezionych postępowań przetargowych.	61
Tabela 33. Zestawienie oszacowanych kosztów za miligram substancji czynnej.	62
Tabela 34. Schemat dawkowania DVTd i VTd w leczeniu pierwszej linii.	63
Tabela 35. Udziały rynkowe interwencji stosowanych na dalszych etapach leczenia.	65
Tabela 36. Schematy dawkowania w leczeniu drugiej i trzeciej linii.	65
Tabela 37. Koszty leczenia skojarzonego na podanie leku.	66
Tabela 38. Odsetki pacjentów korzystających z leczenia skojarzonego równoległe do administracji poszczególnych leków w leczeniu pierwszej linii.	67
Tabela 39. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z administracją leczenia.	69
Tabela 40. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem.	70
Tabela 41. Zestawienie kosztów autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.	71
Tabela 42. Warunki refundacji leku Mozobil (pleryksafor).	72
Tabela 43. Koszt mobilizacji komórek krwiotwórczych.	72
Tabela 44. Warunki refundacji substancji czynnej melfalan w postaci dożylniej.	73
Tabela 45. Koszt chemioterapii wysokodawkowej poprzedzającej ASCT.	73
Tabela 46. Koszty leczenia pojedynczego wystąpienia zdarzenia niepożądanego.	74
Tabela 47. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.	75
Tabela 48. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	77
Tabela 49. Scenariusze uwzględnione w deterministycznej analizie wrażliwości.	80
Tabela 50. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	81
Tabela 51. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.	85
Tabela 52. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	86
Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.	87
Tabela 54. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant wykorzystujący jedynie formę podskórną Darzalex.	89
Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.	89
Tabela 56. Wyniki analizy progowej.	90
Tabela 57. Wyniki AW z uwzględnieniem RSS – warianty minimalne.	92
Tabela 58. Wyniki AW z uwzględnieniem RSS – warianty maksymalne.	93
Tabela 59. Wyniki AW bez uwzględnienia RSS – warianty minimalne.	96
Tabela 60. Wyniki AW bez uwzględnienia RSS – warianty maksymalne.	97
Tabela 61. Analiza progowa w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.	100
Tabela 62. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS.	101

Tabela 63. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy.	102
Tabela 64. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez uwzględnienia RSS.	104
Tabela 65. Autorzy analizy ekonomicznej.	113
Tabela 66. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”	114
Tabela 67. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (<i>GUS 2019</i>).	116

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Darzalex.	21
Wykres 2. Schemat graficzny modelu przeżycia podzielonego.	27
Wykres 3. Krzywe przeżycia całkowitego wyznaczone w badaniu <i>CASSIOPEIA</i>	30
Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do danych z ramienia DVTd.	32
Wykres 5. Krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do danych z ramienia VTd.	33
Wykres 6. Krzywe przeżycia całkowitego przyjęte w analizie.	35
Wykres 7. Krzywe przeżycia wolnego od progresji wyznaczone w badaniu <i>CASSIOPEIA</i>	36
Wykres 8. Krzywe przeżycia wolnego od progresji dopasowane do danych z ramienia DVTd.	38
Wykres 9. Krzywe przeżycia całkowitego dopasowane do danych z ramienia VTd.	39
Wykres 10. Krzywe przeżycia wolnego od progresji przyjęte w analizie.	41
Wykres 11. Diagram przedstawiający proces systematycznego przeglądu literatury dotyczącego wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.	49
Wykres 12. Zakres użyteczności stanów zdrowia w wybranych etapach choroby.	53
Wykres 13. Struktura kosztów w ramieniu DVTd.	88
Wykres 14. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.	95
Wykres 15. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.	99
Wykres 16. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant z RSS).	103
Wykres 17. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności (wariant z RSS).	104
Wykres 18. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (wariant bez RSS).	105
Wykres 19. Krzywa prawdopodobieństwa kosztowej-efektywności (wariant bez RSS).	106

Piśmiennictwo

- Abonour 2018** Abonour R, Wagner L, Durie BGM, et al. Impact of post-transplantation maintenance therapy on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: data from the Connect[®] MM Registry. *Ann Hematol.* 2018;97(12):2425-2436.
- Acaster 2012** Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer.* 2013;21(2):599-607.
- AE Zytiga 2018** Kaczor MP, Wieczorek J, Serafin B, Pawlik D, Wójcik R. Zytiga (octan abirateronu) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. *Analiza Ekonomiczna.* Kraków 2019 r.
- AKL Darzalex 2020** [redacted] 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 kliniczna.* Aestimo s.c., Kraków 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Darzalex 2020** [redacted] 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 problemu decyzyjnego.* Aestimo s.c., Kraków 2020.
- AWA Farydak 2016** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10: C90.0)”. *Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.24.2016.* Data ukończenia: 11.08.2016 r.
- AWA Imnovid 2017** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)”. *Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.8.2017.* Data ukończenia: 17.05.2017 r.
- BIA Darzalex 2020** [redacted] 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 wpływu na budżet.* Aestimo s.c., Kraków 2020.
- ChPL Daratumumab** Charakterystyka Produktu Leczniczego Daratumumab (Darzalex).
- ChPL Pleryksafor** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pleryksafor (Mozobil).
- DGL 01/07/2020** Komunikat DGL z dnia 01.07.2020 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2020 r.
- DGL 180/2019** Zarządzenie nr. 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapii.
- DGL 24/2020** Zarządzenie nr. 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapii.

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

- DGL 28/06/2019** Komunikat DGL dotyczący informacji 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 za miesiąc marzec 2019 r.
- DGL 50/2020** Zarządzenie nr 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- DGL 56/2020** Zarządzenie nr 56/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- DSOZ 25/2020** Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- GUS 2019** Trwanie życia – tablice. Tablice trwania życia 1990-2018. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>, data dostępu: 09.07.2020 r..
- Guyot 2012** Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012;12(1):9.
- Janssen 2019** OPTUM and SEER Real-World Evidence Study. Dane poufne od Wnioskodawcy. Janssen 2019.
- Kamal 2020** Kamal M, Wang XS, Shi Q, et al. Symptom burden and its functional impact in patients with "symptomatic" relapsed or refractory multiple myeloma [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Support Care Cancer*. 2020;10.1007/s00520-020-05493-y.
- Kaufman 2016** Kaufman GP, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Impact of cytogenetic classification on outcomes following early high-dose therapy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2016;30(3):633-639.
- Knauf 2018** Knauf W, Aldaoud A, Losem C, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Final results of a non-interventional study and comparison with the pivotal phase 3 clinical trials. *Leuk Res*. 2018;68:90-97.
- Majer 2015** Majer I, Krishna A, van de Wetering G, San-Miguel JF, Richardson PG. Estimating Utilities for Panobinostat in Combination with Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma; Evidence from the Panorama-1 Trial. *Blood* 2015, 126(23):4504.
- Mehta 2020** Mehta J, Harrison O, Barwood C, Ubi S, Bertranou E, Bouhlabel F, Low E, Shah A, Korde R, Shah J, Gaugris S. Utility Values in Patients with RR Multiple Myeloma – a Systematic Literature Review. *Value in Health* 23: S47 (May 2020).
- Mateos 2019** Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR [published online ahead of print, 2019 Oct 9]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;S2152-2650(19)32010-5.
- Moreau 2019** Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29-38.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i

- ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
- MZ 27/02/2018** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych.
- Nademanee 2012** Nademanee AP, Dipersio JF, Maziarz RT, Stadtmauer EA, Micallef IN, Stiff PJ, Hsu FJ, Bridger G, Bolwell BJ. Plerixafor Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor versus Placebo Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Mobilization of CD34(+) Hematopoietic Stem Cells in Patients with Multiple Myeloma and Low Peripheral Blood CD34(+) Cell Count: Results of a Subset Analysis of a Randomized Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012.
- NICE TA510** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal: daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID933]. Committee Papers. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510/documents/committee-papers>, data dostępu: 26.06.2020.
- Paquin 2018** Paquin AR, Kumar SK, Buadi FK, et al. Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. *Blood Cancer J.* 2018;8(12):125. Published 2018 Dec 11.
- Quinn 2015** Quinn C, Hirji I, Shingler SL, Davis C. Mapping Health State Utility Values from EORTC Data Collected From A Clinical Trial Population with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Value in Health* 2015, 18(7):A468.
- Ramsenthaler 2016** Ramsenthaler C, Osborne TR, Gao W, et al. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer.* 2016;16:427.
- Sengsayadeth 2017** Sengsayadeth S, Malard F, Savani BN, Garderet L, Mohty M. Posttransplant maintenance therapy in multiple myeloma: the changing landscape. *Blood Cancer J.* 2017;7(3):e545.
- Siegel 2019** Siegel DS, Schiller GJ, Song KW, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment failure. *Br J Haematol.* 2020;188(4):501-510.
- Slovacek 2007** Slovacek L, Slovackova B, Pavlik V, et al. Health-related quality of life in multiple myeloma survivors treated with high dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a retrospective analysis. *Neoplasma.* 2008;55(4):350-355.
- Stoner 2015** Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus subcutaneous drug administration. Which do patients prefer? A systematic review. *The Patient,* 8 (2). pp. 145-153.
- Tacchetti 2018** Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Galli M, Pantani L et al. A triplet bortezomib- and immunomodulator-based therapy before and after double asct improves overall survival of newly diagnosed MM patients: final analysis of phase 3 GIMEMA-MMY-3006 study. Abstrakt S105. Wykład w trakcie 23rd Congress of the European Hematology Association; Czerwiec 14-17, 2018, Sztokholm, Szwecja.
- Tay 2018** Tay J, Vij R, Norkin M, et al. Health related quality of life for multiple myeloma patients according to treatment strategy after autologous stem cell transplant: a cross-sectional study using EORTC, EQ-5D and MY-20 scales. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(5):1275-1282.
- Usmani 2018** Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project. *Blood Cancer J.* 2018;8(12):123. Published 2018 Nov 23.

- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- van Hout 2012** van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health. 2012;15(5):708-715.
- Weisel 2020** Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, et al. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. Leuk Lymphoma. 2020;1-10.
- Zalecenia MM 2019** Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczkowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019. Acta Haematologica Polonica 2018; 49(4):157-206.
- Orphanet 2020** Orphanet Repost Series. Rare Diseases collection. List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order. January 2020. Dostęp online: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf , data dostępu: 14.07.2020 r.