

Analiza wpływu na budżet płatnika

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.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Metodyka	13
2.1 Porównywane scenariusze	14
2.2 Perspektywa analizy.....	15
2.3 Horyzont czasowy	15
2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Darzalex oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3 Populacja docelowa.....	18
3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	18
3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	21
3.3 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów.....	21
3.3.1 Scenariusz istniejący.....	21
3.3.2 Scenariusz nowy	21
4 Podsumowanie założeń wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)	22
5 Analiza kosztów	23
6 Podsumowanie danych wejściowych modelu	24
7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	25
8 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	27
8.1 Wariant podstawowy.....	27
8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	27
8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	30
8.1.3 Prognoza zapotrzebowania na lek Darzalex	33
8.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny.....	35
8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	35
8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	36

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

8.3	Analiza wrażliwości	37
8.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	39
8.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	45
9	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	50
10	Aspekty etyczne i społeczne.....	50
11	Dyskusja i ograniczenia	52
12	Wnioski końcowe	53
13	Załączniki.....	56
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	56
13.2	Proponowany program lekowy	57
	Spis Tabel.....	59
	Spis Wykresów.....	60
	Piśmiennictwo.....	61

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
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>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</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>)
tab.	Tabletki

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

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

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

Streszczenie

Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), stosowanego u pacjentów ze 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)”.
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

Metodyka

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **istniejącym**, odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której lek Darzalex nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu; przyjęto, że pacjenci aktualnie otrzymują schemat chemioterapii skojarzonej bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (VTd);
- **nowym**, odzwierciedlającym stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych leku Darzalex – wówczas daratumumab będzie refundowany w leczeniu pierwszej linii w ramach rozważanego programu lekowego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem.

Wynikiem głównym analizy był koszt inkrementalny obliczony jako różnica pomiędzy kosztem wynikającym z realizacji scenariusza nowego oraz kosztem wynikającym z realizacji scenariusza istniejącego.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono styczeń 2022 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od **1 stycznia 2022 r. do 31 grudnia 2023 r (2 lata)**. Długość horyzontu czasowego dobrano w taki sposób, aby obejmował on ewentualną pierwszą decyzję refundacyjną.

Ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów, w analizie przyjęto **perspektywę**

ekonomiczną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W ramach oszacowania liczebności populacji docelowej posłużono się informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, pochodzącymi z przeprowadzonego panelu eksperckiego (*Advisory Board*). Podstawą dla oszacowań ekspertów był przygotowany na zlecenie NFZ raport dotyczący analizy danych dotyczących świadczeń udzielanych pacjentom, u których rozpoznaniem zasadniczym był szpiczak plazmocytowy (NFZ 2019). Wychodząc od danych dostępnych we wspomnianym raporcie, eksperci oszacowali, że w pierwszym roku refundacji schematu DVTd, liczba *de novo* zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce wyniesie około **3 tys.** pacjentów. Z tego **1 823** otrzyma chemioterapię dedykowaną szpiczakowi. [REDACTED]

W analizie uwzględniono prognozowany wzrost liczebności populacji docelowej o około [REDACTED] rocznie.

Prognozę udziałów docelowych wnioskowanej interwencji w kolejnych latach analizy również oparto o konsens uzyskany w ramach panelu eksperckiego. [REDACTED]

Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej jest wspólne z analizą ekonomiczną (*AE Darzalex 2020*). W przebiegu choroby uwzględniono polską praktykę kliniczną (monitorowanie, diagnostykę, schematy leczenia, koszty z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne).

W obliczeniach wykorzystano prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych, pochodzące z badania *CASSIOPEIA*, porównującego stosowanie schematu VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) w połączeniu z, lub bez jednoczesnego stosowania daratumumabu, włączonego do analizy klinicznej (*AKL Darzalex 2020*).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *Risk-Sharing Scheme*) oraz bez RSS.

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]

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

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]

Analiza wpływu na budżet zawiera również deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Analiza wrażliwości zawiera dodatkowo warianty minimalny oraz maksymalny analizy, w których testowano alternatywne oszacowania ekspertów w zakresie liczebności populacji docelowej.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMIT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2010.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

W wariacie podstawowym prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi [REDACTED] pacjentów w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Darzalex.

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

Analiza podstawowa

Z uwzględnieniem RSS

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w pierwszych dwóch latach refundacji leku Darzalex (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [REDACTED].

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją daratumumabu w skojarzeniu ze schematem VTd w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [REDACTED] zł w pierwszych dwóch latach jego realizacji.

Prognozowana kwota refundacji produktu Darzalex, wynosi odpowiednio – w pierwszych dwóch latach – [REDACTED] zł w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

Równoległa refundacja formy podskórnej leku Darzalex nie będzie miała istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego. Przy założeniu, że całkowicie zastąpiłaby ona formułę dożylną wyniki analizy wpływu na budżet są nieznacznie bardziej korzystne – wydatki inkrementalne maleją o kolejno [REDACTED] w pierwszym oraz [REDACTED] w drugim roku analizy w stosunku do wydatków wyznaczonych w wariacie zakładającym równy udział obu formuły (zmiana o około 1%).

Bez uwzględnienia RSS

Prognozowane wydatki płatnika na refundację leku Darzalex wzrastają w wariacie bez RSS o odpowiednio – w pierwszych dwóch latach – [REDACTED] w scenariuszu nowym analizy.

W konsekwencji prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą odpowiednio [REDACTED].

Analiza wrażliwości

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją leku Darzalex w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, w pierwszych dwóch latach realizacji wnioskowanego programu wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego:

- W wariancie minimalnym, o odpowiednio [REDACTED]
- W wariancie maksymalnym, o odpowiednio [REDACTED]

Deterministyczna analiza wrażliwości wskazała na znaczną wrażliwość wyników analizy na przyjęte tempo przejmowania udziałów docelowych przez schemat DVTd.

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego cechują się również względnie liniową korelacją z ceną leku Darzalex – zmiana ceny o 1% powoduje analogiczną zmianę wydatków inkrementalnych w zakresie $\pm 10\%$ od zaproponowanej ceny podstawowej.

W wariancie z uwzględnieniem RSS wyniki modelu wpływu na budżet pozostają stabilne w przypadku zmian wartości pozostałych parametrów. W ramach wariantu bez uwzględnienia RSS zaobserwowano również znaczącą czułość na parametr określający udział formulacji podskórnej w realizacji podań daratumumabu i bortezomibu, co ma przede wszystkim związek z

zaproponowanymi przez Wnioskodawcę warunkami finansowania daratumumabu.

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu pierwszej linii pacjentów kwalifikujących się do ASCT spowoduje wzrost wydatków płatnika średnio o około [REDACTED] rocznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (okres: styczeń 2022 – grudzień 2023) przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu RSS. Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z dodatkowym kosztem leku Darzalex po dołączeniu go w scenariuszu nowym do obecnie stosowanego w populacji docelowej skojarzenia bortezomibu, talidomidu i deksametazonu.

Jak wynika z przeprowadzonej równoległe analizy ekonomicznej (*AE Darzalex 2020*), dodatkowe wydatki na refundację wnioskowanej interwencji są w pełni uzasadnione jej wysoką skutecznością, a sam schemat DVTd należy uznać za opłacalny kosztowo w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Równoległe wprowadzenie refundacji formy podskórnej leku Darzalex nie będzie miało istotnego wpływu na wydatki płatnika publicznego. Przy założeniu, że z jej wykorzystaniem realizowane byłyby wszystkie podania daratumumaby wyniki analizy w wariancie z uwzględnieniem RSS są nieznacznie bardziej korzystne dla płatnika publicznego, przy czym zmiana wydatków inkrementalnych wynosi jedynie około 1% w stosunku do wariantu podstawowego.

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

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

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

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), stosowanego w skojarzeniu ze schematem VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) w I linii leczenia nowo zdiagnozowanych chorych na szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Darzalex została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie warunków refundacji produktu leczniczego Darzalex dostępnego w następujących prezentacjach:

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

A także o objęciu refundacją we wnioskowanym wskazaniu nowej prezentacji, Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml (kod EAN: 05413868119596) służącej do podań podskórnych. Wnioskowana refundacja miałaby się odbywać w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”. Proponowane zapisy programu lekowego przedstawiono w Załączniku 13.2 (str. 57).

2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla schematu DVTd w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- Określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji daratumumabu w leczeniu pierwszej linii chorych na szpiczaka plazmocytozy) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);

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

- Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Darzalex 2020*);
- Prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Darzalex.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej lub korzystano z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych w szczególności z oszacowaniem populacji docelowej, prognozowanym udziałem schematu DVTd w liczbie leczonych pacjentów oraz parametrami związanymi z efektywnością kliniczną porównywanych interwencji (szczegóły zawiera Rozdział 8.3, str. 37).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2010 zawierającym również model analizy ekonomicznej *AE Darzalex 2020*, co pozwoliło na bezpośrednie połączenie wyników kosztowych w obu analizach i zapewniło ich pełną spójność.

W modelu wszystkie obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w celu zachowania czytelności.

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Darzalex (daratumumab) nie jest refundowany w leczeniu pierwszej linii chorych na szpiczaka plazmocytozy, kwalifikujących się do zabiegu ASCT. W scenariuszu istniejącym brak refundacji daratumumabu będzie miał miejsce w obu latach horyzontu czasowego analizy.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Darzalex we wnioskowanym wskazaniu. W tym

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

scenariuszu, wnioskowana interwencja stopniowo będzie zastępować udziały rynkowe komparatora, aż do osiągnięcia udziałów docelowych.

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). Wobec czego ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (*AOTMiT 2016*).

2.3 Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Darzalex w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji daratumumabu we wnioskowanym wskazaniu. Obejmuje on cały okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Darzalex w rozważanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono styczeń 2022 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od [REDACTED]

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na 28-dniowe cykle, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach. Długość cyklu pozwalała na zachowanie spójności z modelem analizy ekonomicznej (*AE Darzalex 2020*).

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

2.4 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 13.2 (str. 57).

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

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

W kolejnej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki refundacji, zgodne z informacjami dostarczo-
nymi 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 roz- tworu do infuzji 20 mg/ml	Koncentrat do sporządza- nia roztworu do infuzji 20 mg/ml	Proszek do sporządzania roz- tworu do wstrzykiwań 120 mg/ml
Zawartość opakowania jed- nostkowego	1 fiolka	1 fiolka	1 fiolka
Kategoria dostępności refun- dacyjnej	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
PDD ⁴⁾	115 mg	115 mg	171 mg
Liczba PDD w opakowaniu	0,87	3,47	10,50
Cena hurtowa / PDD	████████	████████	████████
Wysokość limitu finansowania	████████	████████	████████
Poziom odpłatności	Bezpłatny	Bezpłatny	Bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Kwota refundacji płatnika pu- blicznego za świadczenia zdro- wotne	████████	████████	████████
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	████████	████████	████████

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe		
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

⁴⁾ [REDACTED]

⁵⁾ Według ceny zbytu netto.

3 Populacja docelowa

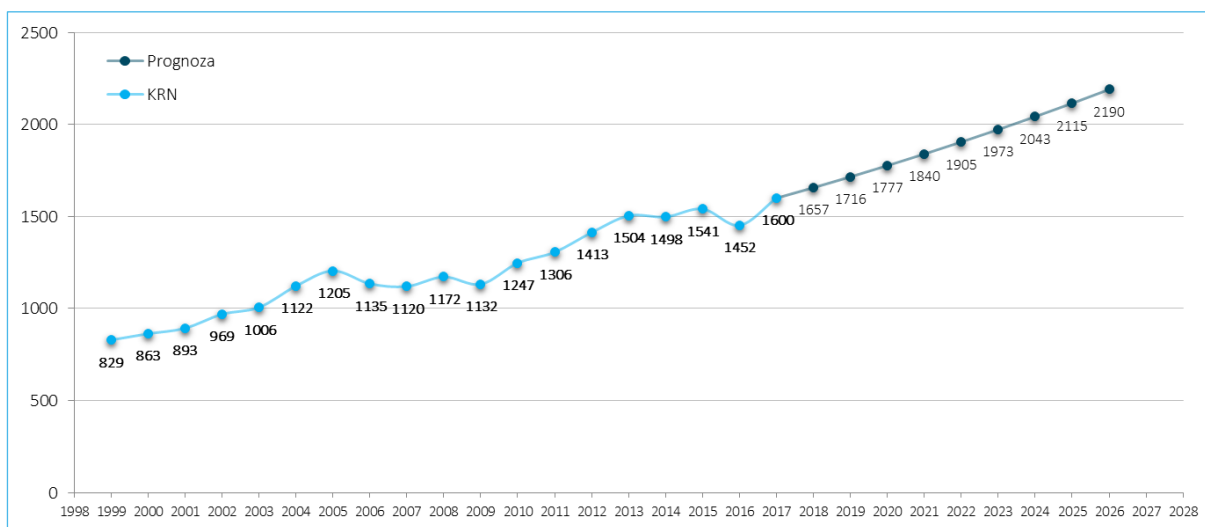
3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie przeprowadzonego 29 kwietnia 2020 roku panelu eksperckiego (z ang. *Advisory Board*), którego tematyką było zastosowanie daratumumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii VTd w leczeniu nowozdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Podstawą oszacowania jest uzyskany w trakcie panelu konsensus. Podstawę dla oszacowań ekspertów stanowił raport NFZ przygotowany przez powołaną do tego celu grupę roboczą dotyczący analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie świadczeń udzielanych pacjentom, u których rozpoznaniem zasadniczym był szpiczak plazmocytowy (NFZ 2019). Na podstawie zawartych w raporcie NFZ liczebności nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce (2014: 2 340, 2015: 2 570 oraz 2016: 2 582 osoby) oraz średniego tempa przyrostu rozpoznań szpiczaka plazmocytoowego wynikającego z danych Krajowego Rejestru Nowotworów, oszacowano prawdopodobną liczebność tej populacji w okresie kilku kolejnych lat od zakładanego rozpoczęcia refundacji produktu Darzalex (01.01.2022 r.) we wnioskowanym wskazaniu.

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

Wykres 1. Prognozy przyrostu populacji z nowo diagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym według KRN.



Ponieważ liczebności raportowane przez KRN wydają się bardzo niedoszacowane w porównaniu do danych NFZ za okres 2014-2016, zostały wykorzystane jedynie do oszacowania tempa przyrostu tej populacji, które wynosi [] rocznie dla okresu 1999-2017.

Jako pierwotną liczbę rozpoznań szpiczaka plazmocytowego w Polsce wykorzystano ostatnią dostępną daną z raportu NFZ za 2016 rok, równą **2 582 pacjentów**. Prognozę na kolejne lata, w tym wchodzące w horyzont czasowy analizy wpływu na budżet przygotowano ekstrapolując tą wartość przy pomocy trendu wykładniczego wyznaczonego w oparciu o dane KRN.

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną liczbę nowych rozpoznań szpiczaka plazmocytowego w Polsce na lata 2021-2026.

Tabela 3. Prognoza liczby rozpoznań szpiczaka plazmocytowego w Polsce w latach 2021-2025.

Prognoza	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba nowych rozpoznań szpiczaka plazmocytowego	3 074	3 183	3 296	3 413	3 534

Następnie, na podstawie wspomnianego raportu NFZ obliczono odsetek chorych, którzy w okresie 2016-2018 otrzymali terapię dedykowaną leczeniu szpiczaka plazmocytowego: $1\ 531/2\ 582 = 59,3\%$ (NFZ 2019). Z powodu ograniczenia dostępnych danych przyjęto, że odsetek ten będzie stały w kolejnych latach.

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

W kolejnym kroku obliczeniowym wykorzystano prognozy liczebności przedstawione w tabeli 3 oraz odsetek otrzymujących optymalną chemioterapię z powodu szpiczaka plazmocytoowego.

Tabela 4. Liczby pacjentów kwalifikujących się do optymalnego leczenia.

Prognoza	2021	2022	2023	2024	2025
Pacjenci kwalifikujący się do CTH dedykowanej szpiczakowi	1 823	1 887	1 955	2 024	2 096

Dalsze etapy obliczeniowe oparto na oszacowaniach ekspertów biorących udział we wspomnianym spotkaniu doradczym. Populację docelową dla produktu Darzalex stanowią chorzy kwalifikujący się do wykonania autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Oszacowany przez ekspertów odsetek pacjentów kwalifikujących się do ASCT wynosi [redacted]. Wśród tych pacjentów znacząca ilość, około [redacted], leczona jest z wykorzystaniem terapii VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon). Jest to również schemat wskazywany, jako preferowany w Zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej (*Zalecenia MM 2019*), na który zaleca się kierowanie chorych kwalifikujących się do ASCT, zwracając jednak uwagę na objawy polineuropatii indukowanej chemioterapią. Należy mieć na uwadze, że wnioskowana terapia polega na dodaniu daratumumabu do schematu VTd – uzasadnione jest zatem założenie, że będzie ona stosowana u pacjentów, którzy mogą otrzymać (i aktualnie otrzymują) 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.

Biorąc pod uwagę odsetki oszacowane przez ekspertów oraz przedstawioną wcześniej prognozę liczby pacjentów kwalifikujących się do ASCT w kolejnych latach horyzontu czasowego, liczebność populacji docelowej w 2022 wynosi [redacted] i wzrasta do [redacted] w 2025, co przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Prognoza liczebności populacji docelowej w latach 2021-2026.

Prognoza	2021	2022	2023	2024	2025
Populacja kwalifikowana do ASCT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci otrzymujący schemat VTd [90%]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji docelowej	[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

3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Lek Darzalex jest obecnie refundowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji pacjentów, u których zastosowano jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem lub też otrzymali leczenie dwoma lub trzema poprzedzającymi liniami leczenia, obejmującymi bortezomib i lenalidomid. Refundacja daratumumabu w tym wskazaniu odbywa się w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)” stanowiącego załącznik B.54 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/02/2020). Zgodnie z najnowszymi dostępnymi na dzień przeprowadzenia analizy danymi za 2019 rok w ramach programu lekowego leczeniem z wykorzystaniem daratumumabu objętych zostało **97** pacjentów (UR 6/2020/III).

3.3 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono udziały rynkowe w I linii leczenia szpiczaka plazmocytozy przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku Darzalex w skojarzeniu ze schematem VTd i tym samym przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek Darzalex otrzymuje pozytywną decyzję refundacyjną).

3.3.1 Scenariusz istniejący

W ramach rozważanej populacji docelowej w scenariuszu istniejącym w leczeniu pierwszej linii stosowany jest wyłącznie schemat chemioterapii VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon), w związku z czym w tym scenariuszu jego udział rynkowy wynosi **100%** w obu latach analizy wpływu na budżet.

3.3.2 Scenariusz nowy

Udziały rynkowe wnioskowanej interwencji w pierwszych dwóch latach refundacji, które przejmie ona od stosowanego obecnie schematu VTd ustalono na podstawie konsensusu wypracowanego w ramach zorganizowanego przez Wnioskodawcę panelu eksperckiego. Wykorzystane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Darzalex® (daratumumab)

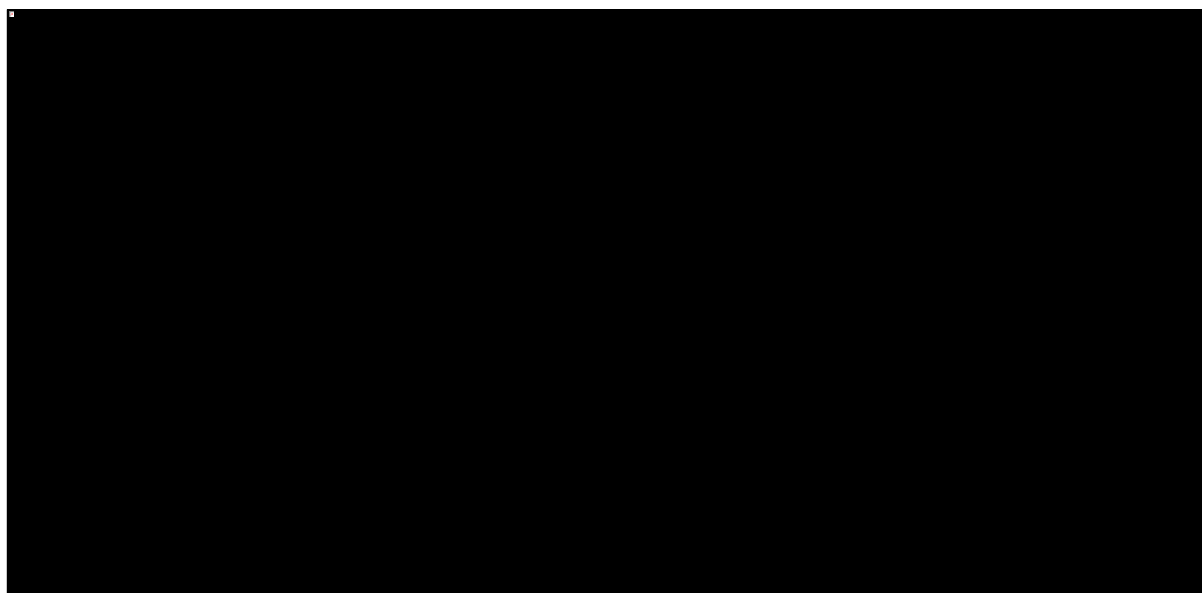
w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 6. Udziały rynkowe w kolejnych latach analizy – scenariusz nowy.

Interwencja	I. rok	II. rok
DVTd	■	■
VTd	■	■

Ze względu na przyjętą w modelu długość cyklu wynoszącą 28 dni, na jeden rok przypadało około 13 cykli modelu, w których stopniowo włączano do modelu kolejnych pacjentów. Udziały w poszczególnych cyklach modelowano przy pomocy interpolacji liniowej, zakładając, że na koniec każdego roku udział rynkowy schematu DVTd osiągnie wskazaną przez ekspertów wartość. Graficznie przedstawia to Wykres 2.

Wykres 2. Udział rynkowy schematu DVTd w kolejnych cyklach modelu.



4 Podsumowanie założeń wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)

Zgodnie z wytycznymi Agencji (*AOTMiT 2016*) analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoważnych wariantach. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o oszacowanie liczebności populacji docelowej.

W ramach przeprowadzonego panelu eksperckiego poproszono ekspertów o dodatkowe oszacowanie maksymalnej oraz minimalnej liczby pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytoowego, kwalifikowanych

Darzalex® (daratumumab)

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

do zabiegu ASCT. Oszacowania ekspertów na kolejne lata horyzontu czasowego przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Warianty skrajne oszacowania liczby pacjentów kwalifikowanych do ASCT.

Wariant oszacowania	2022	2023
Podstawowy	■	■
Maksymalny	■	■
Minimalny	■	■

Na podstawie tych informacji wyznaczono alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej, które wykorzystano następnie w wariantach skrajnych analizy wpływu na budżet. W scenariuszach skrajnych podtrzymano założenie wariantu podstawowego, że przeciwskazania do schematu VTd (i tym samym DVTd) wystąpią u około ■ pacjentów kwalifikowanych do ASCT.

5 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Darzalex 2020*). Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne 28-dniowe cykle modelu mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (**model w formie przepływu populacji**). W przeciwieństwie do analizy ekonomicznej, kosztów nie poddano dyskontowaniu, gdyż zgodnie z zaleceniami AOTMiT analiza wpływu na budżet ma przedstawiać wyłącznie prognozę przepływów pieniężnych w założonym horyzoncie czasowym (*AOTMiT 2016*).

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

Uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty lekowe,
- 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.

Ze względu na równoważność przeprowadzonej analizy kosztów, pełny opis przedstawiono w dokumencie *AE Darzalex 2020*. W modelu ekonomicznym stanowiącym załącznik do wniosku refundacyjnego dla leku Darzalex, w arkuszu „*BIA_CostLookup*” przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów w kolejnych cyklach od rozpoczęcia terapii.

6 Podsumowanie danych wejściowych modelu

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów (danych wejściowych) wykorzystywanego w analizie wpływu na budżet modelu ekonomicznego.

Tabela 8. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry epidemiologiczne oraz rynkowe		
Liczebność populacji docelowej (na rok 2022)	██████████	Konsensus z panelu eksperckiego
Roczny przyrost liczebności	██	Konsensus z panelu eksperckiego
Udział rynkowy schematu VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) – Scenariusz aktualny)	Rok I: 100% Rok II: 100%	Założenie własne

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

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Udział rynkowy schematu VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) – Scenariusz nowy	██████████	Konsensus z panelu eksperckiego
Udział rynkowy schematu DVTd (daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon) – Scenariusz nowy	██████████	Konsensus z panelu eksperckiego
Dynamika przejmowania udziałów przez wnioskowaną interwencję – scenariusz nowy	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 6, str. 22)	Konsensus z panelu eksperckiego
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach przedstawiono modelu ekonomicznym)	AE Darzalex 2020
Inne parametry		
Data rozpoczęcia refundacji leku Darzalex w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytowego	01.01.2022	Założenie własne
Długość horyzontu czasowego	2 lata ██████████	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych)
Długość cyklu modelu	28 dni	Założenie własne

7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie modelowania kosztów w scenariuszu aktualnym, po przyjęciu liczebności populacji docelowej oszacowanej na 2020 rok, równej ██████ pacjentów. Liczebność tą otrzymano przesuwając oszacowanie wariantu podstawowego (█████ pacjentów, 2021 rok) wstecz o jeden rok, przy zachowaniu zakładanego ██████ rocznego tempa wzrostu populacji docelowej. W oszacowaniu nie uwzględniono pacjentów wchodzących w skład populacji zastanej, a jedynie pacjentów nowo zdiagnozowanych.

Tabela 9. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Schemat leczenia	Wydatki płatnika
Koszty lekowe pierwszej linii	██████████
w tym lek Darzalex	██████

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

Schemat leczenia	Wydatki płatnika
Administracja leczenia	██████████
Diagnostyka i monitorowania	██████████
Pozostałe koszty	██████████
ASCT	██████████
Obserwacja	██████████
Koszty lekowe po progresji	██████████
Administracja leczenia po progresji	██████████
Diagnostyka i monitorowanie po progresji	██████████
Opieka końca życia	██████████
Całkowite wydatki płatnika	██████████

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej w 2020 roku oszacowano na kwotę około ██████████. W związku z brakiem refundacji leku Darzalex w rozważanym wskazaniu, wydatki na daratumumab w pierwszej linii leczenia wyniosły 0 zł.

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

8 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariancie podstawowym analizy, wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym), a także wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości. Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w których odrębnie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu ryzyka oraz bez jego uwzględnienia w analizie.

8.1 Wariant podstawowy

8.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 10 przedstawia wyniki analizy podstawowej w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w podziale na poszczególne kategorie kosztowe.

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztów	2022	2023
Scenariusz istniejący		
Całkowite koszty	██████████	██████████
Koszty lekowe pierwszej linii	██████████	██████████
<i>w tym lek Darzalex</i>	██████	██████
Administracja	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	██████████
ASCT	██████████	██████████
Obserwacja	██████████	██████
Koszty lekowe po progresji	██████	██████████
Administracja po progresji	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie po progresji	██████████	██████████
Opieka końca życia	██████	██████████

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

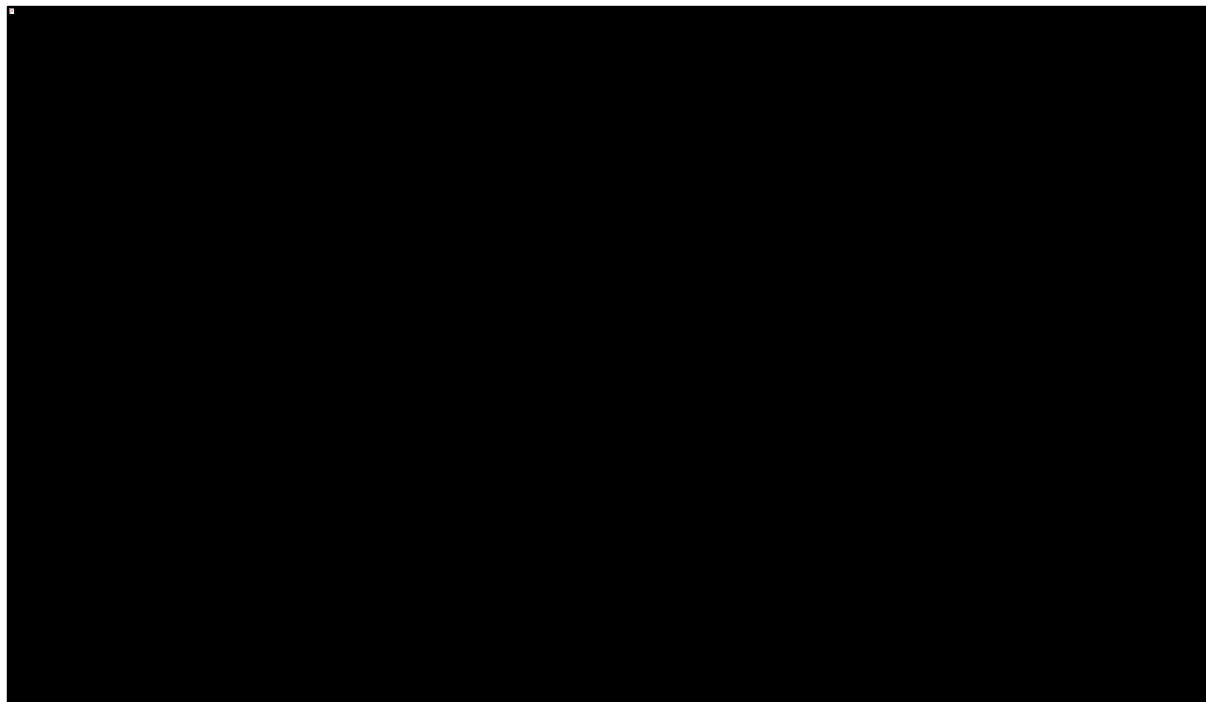
Kategoria kosztów	2022	2023
Scenariusz nowy		
Całkowite koszty	██████████	██████████
Koszty lekowe pierwszej linii	██████████	██████████
<i>w tym lek Darzalex</i>	██████████	██████████
Administracja	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	██████████
ASCT	██████████	██████████
Obserwacja	██████████	██████████
Koszty lekowe po progresji	██████████	██████████
Administracja po progresji	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie po progresji	██████████	██████████
Opieka końca życia	██████████	██████████
Wynik inkrementalny		
Całkowite koszty	██████████	██████████
Koszty lekowe pierwszej linii	██████████	██████████
<i>w tym lek Darzalex</i>	██████████	██████████
Administracja	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	██████████
ASCT	██████████	██████████
Obserwacja	██████████	██████████
Koszty lekowe po progresji	██████████	██████████
Administracja po progresji	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie po progresji	██████████	██████████
Opieka końca życia	██████████	██████████

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

Wydatki inkrementalne płatnika wzrosną w kolejnych latach analizy o [REDACTED] zł. Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki analizy w kolejnych dwóch latach.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant z uwzględnieniem RSS.



Całość dodatkowych kosztów ponoszonych przez płatnika generowana jest w okresie przed progresją pacjenta do stadium zaawansowanego, z czego koszty refundacji leku Darzalex w scenariuszu nowym odpowiadają za [REDACTED] całkowitego wzrostu wydatków. Wydatki płatnika na refundację leku Darzalex w rozważanym wskazaniu oszacowano na kolejno [REDACTED] w kolejnych dwóch latach horyzontu czasowego. W związku z wysoką skutecznością schematu DVTd, w szczególności ze znaczącym przedłużeniem czasu do progresji choroby, obniżeniu ulegają wydatki płatnika na leczenie w kolejnych liniach – prognozowany jest spadek wydatków po progresji choroby od 6% w pierwszym do 12% w drugim roku analizy.

Znaczący wzrost wydatków na leczenie pierwszej linii jest jedynie częściowo amortyzowany przez spadek kosztów po progresji choroby. Śledząc jednak przebieg dynamiki wzrostu oszczędności w tym zakresie, można oczekiwać, że w okresie wykraczającym poza przyjęty horyzont czasowy analizy, koszty te będą podlegać dalszej obniżce, podczas gdy wydatki związane z refundacją daratumumabu w pierwszej linii leczenia powinny ulegać stopniowej stabilizacji.

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 (w ramach prezentacji Darzalex 120 mg/ml, 1. fiol a 15 ml) nie będzie miała istotnego wpływu na prognozowany wpływ na budżet refundacji schematu DVTd w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego. W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze wyniki analizy przy założeniu, że jej udział w realizacji podań daratumumabu w leczeniu indukcyjnym i konsolidacyjnym będzie wynosił 100%.

Tabela 11. Wyniki analizy przy założeniu wykorzystywania jedynie formułacji podskórnej.

	2022	2023
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
<i>w tym lek Darzalex</i>	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne	██████████	██████████

Wyniki te są nieznacznie bardziej korzystne z perspektywy płatnika publicznego. Wydatki inkrementalne maleją o kolejno ██████████ w pierwszym oraz ██████████ w drugim roku analizy w stosunku do wydatków wyznaczonych w wariantcie zakładającym równy udział obu formułacji (zmiana o około 1%).

8.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy z pominięciem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Darzalex.

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 12. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztów	2022	2023
Scenariusz istniejący		
Całkowite koszty	██████████	██████████
Koszty lekowe pierwszej linii	██████████	██████████
<i>w tym lek Darzalex</i>	██████████	██████████
Administracja	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	██████████
ASCT	██████████	██████████
Obserwacja	██████████	██████████
Koszty lekowe po progresji	██████████	██████████
Administracja po progresji	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie po progresji	██████████	██████████
Opieka końca życia	██████████	██████████
Scenariusz nowy		
Całkowite koszty	██████████	██████████
Koszty lekowe pierwszej linii	██████████	██████████
<i>w tym lek Darzalex</i>	██████████	██████████
Administracja	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	██████████
ASCT	██████████	██████████
Obserwacja	██████████	██████████
Koszty lekowe po progresji	██████████	██████████
Administracja po progresji	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie po progresji	██████████	██████████
Opieka końca życia	██████████	██████████

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

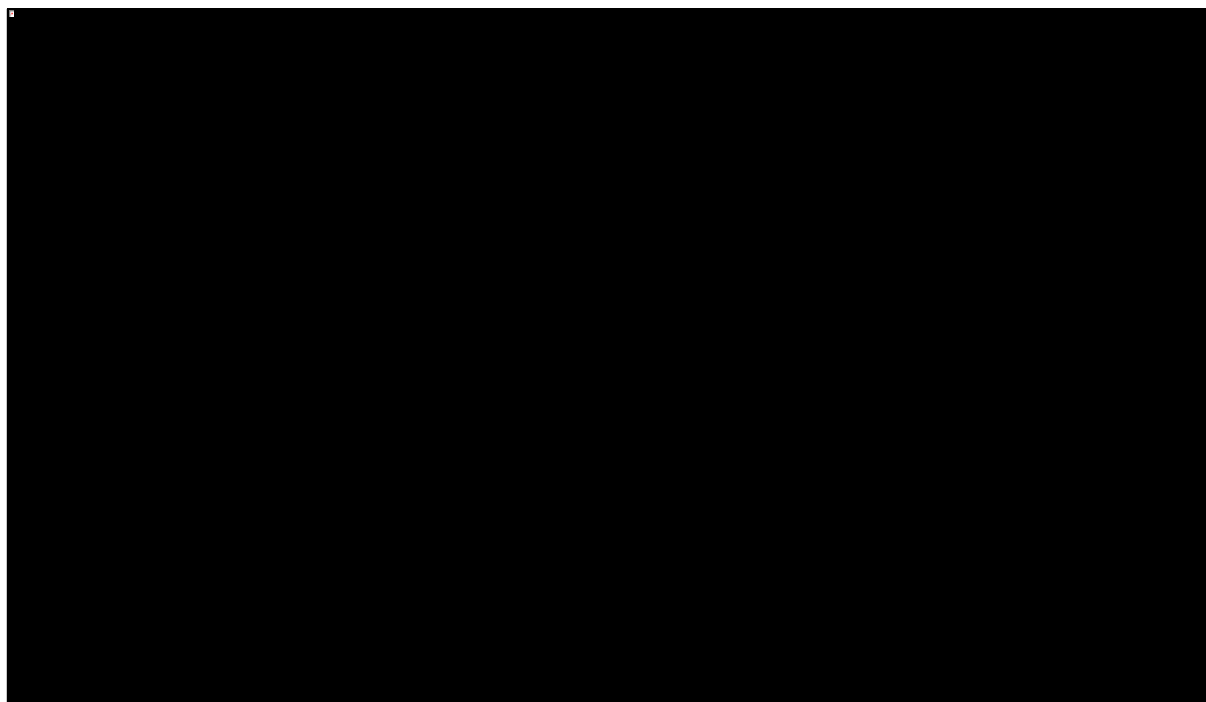
Kategoria kosztów	2022	2023
Wynik inkrementalny		
Całkowite koszty	████████	████████
Koszty lekowe pierwszej linii	████████	████████
<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
Administracja	████████	████████
Diagnostyka i monitorowanie	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████
ASCT	████████	████████
Obserwacja	████████	████████
Koszty lekowe po progresji	████████	████████
Administracja po progresji	████████	████████
Diagnostyka i monitorowanie po progresji	████████	████████
Opieka końca życia	████████	████████

W wariantcie bez RSS koszty płatnika w scenariuszu nowym są znacząco wyższe i wynoszą kolejno ██████████ w dwóch latach horyzontu analizy. Przekłada się to również w oczywisty sposób na odpowiednio wyższe wydatki inkrementalne płatnika, które graficznie przedstawia poniższy wykres.

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

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant bez uwzględnienia RSS.



Wydatki płatnika związane z refundacją leku Darzalex w scenariuszu nowym, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, oszacowano na kolejno [REDACTED] w kolejnych dwóch latach horyzontu czasowego.

Interpretacja zmian w poszczególnych kategoriach kosztowych, a także ogólnej strukturze zmian w wydatkach płatnika pozostaje podobna, co w wariancie z uwzględnieniem RSS.

8.1.3 Prognoza zapotrzebowania na lek Darzalex

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące zapotrzebowania na opakowania leku Darzalex w kolejnych dwóch latach analizy, a także średnią liczbę pełnych terapii indukcyjnych i konsolidacyjnych w pierwszej linii leczenia z wykorzystaniem schematu DVTd, tj. przy założeniu zużycia leku na jedną pełną czterocyklową terapię indukcyjną oraz dwucyklową terapię konsolidacyjną, bez uwzględnienia przerwania leczenia.

Założono przy tym, podobnie jak miało to miejsce w ramach analizy kosztów, że połowa zużycia będzie realizowana w ramach nowo dostępnej formy podskórnej, zaś połowę przypadającą na formułę doustną leku Darzalex rozdzielono pomiędzy dwie dostępne prezentacje kierując się aktualnymi danymi

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

DGL NFZ dotyczącymi wartości refundacji obu tych prezentacji (DGL 09/07/2020) w ramach obecnego zakresu wskazań refundacyjnych w programie lekowym B.54.

Tabela 13. Wartość refundacji poszczególnych prezentacji leku Darzalex w ramach obecnych wskazań refundacyjnych.

Miesiąc	Darzalex 20mg/ml, 1 fiol. a 5 ml		Darzalex 20mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	
	Kwota refundacji	Udział w refundacji	Kwota refundacji	Udział w refundacji
08.2019	■	■	■	■
09.2019	■	■	■	■
10.2019	■	■	■	■
11.2019	■	■	■	■
12.2019	■	■	■	■
01.2020	■	■	■	■
02.2020	■	■	■	■
03.2020	■	■	■	■
04.2020	■	■	■	■
łącznie	■	■	■	■

Przyjęto założenie, że udział poszczególnych prezentacji w realizacji wnioskowanego wskazania powinien być w przybliżeniu zgodny z udziałem tych prezentacji w obecnej sprzedaży leku Darzalex. Na podstawie danych DGL przyjęto zatem, że ■ sprzedaży leku Darzalex w formie dożylniej będzie przypadać na opakowanie Darzalex 20mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, zaś pozostałe ■ na Darzalex 20mg/ml, 1 fiol. a 5 ml.

Tabela 14. Liczba zrefundowanych opakowań oraz średnia liczba ciągłych terapii w kolejnych latach analizy wpływu na budżet.

	1. rok	2. rok
Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Darzalex 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Darzalex 120 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml	■	■
Liczba pełnych terapii z wykorzystaniem leku Darzalex¹⁾	■	■

¹⁾ Bez uwzględniania przerwania leczenia.

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

8.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

W ramach wariantów skrajnych analizy wykorzystane alternatywne liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do zabiegu ASCT oszacowane przez ekspertów biorących udział w zorganizowanym przez Wnioskodawcę panelu doradczym. Szczegółowo założenia wariantów skrajnych omówiono w Rozdziale 4 (str. 22).

8.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant minimalny.

Scenariusz	2022	2023
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
w tym lek Darzalex	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████

Struktura kosztowa w wariantcie minimalnym nie ulega zmianie. Jednocześnie, wydatki inkrementalne w tym wariantcie są niższe od wyznaczonych w analizie podstawowej o 20%, co ma związek z analogicznym zmniejszeniem liczebności populacji docelowej.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant maksymalny.

Scenariusz	2022	2023
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
w tym lek Darzalex	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████

Wydatki inkrementalne w wariantcie maksymalnym są wyższe od wyznaczonych w analizie podstawowej o 9% w każdym roku horyzontu czasowego. Ponownie, jak w scenariuszu minimalnym, wzrost liczebności populacji docelowej nie ma wpływu na zmianę struktury kosztów.

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

8.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant minimalny.

Scenariusz	2022	2023
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
w tym lek Darzalex	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████

Analogicznie jak miało to miejsce w wariancie z uwzględnieniem RSS, zaobserwowano około 20% spadek wydatków płatnika w scenariuszu minimalnym.

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant maksymalny.

Scenariusz	2022	2023
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
w tym lek Darzalex	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████

Pominięcie proponowanego przez Wnioskodawcę RSS w wariancie maksymalnym prowadzi do analogicznego, jak w przypadku wariant z RSS, wzrostu wydatków inkrementalnych płatnika o około 9% rocznie, względem wariantu podstawowego 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

8.3 Analiza wrażliwości

Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze przedstawia Tabela 19. W ramach testowanych parametrów oraz założeń uwzględniono zarówno kluczowe parametry modelu analizy ekonomicznej, takie jak np. model parametryczny wykorzystywany do ekstrapolacji krzywych OS i PFS, jak i scenariusze specyficzne dla analizy wpływu na budżet, np. alternatywne udziały docelowe. W przypadku parametrów związanych z efektywnością kliniczną oraz analizą kosztów, ich szczegółowy opis przedstawiono w ramach *AE Darzalex 2020*.

Tabela 19. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło / komentarz
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
3	Udział administracji dożylnych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
4	Charakterystyki pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Błąd standardowy dla charakterystyk pacjentów włączonych do badania <i>CASSIOPEIA</i>
5	Rodzaj leczenia podtrzymującego	Brak leczenia podtrzymującego (wyłącznie obserwacja)	-	Leczenie z wykorzystaniem talidomidu	Założenie własne

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

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło / komentarz
6	Cena leku Darzalex	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Zmiana ceny leku o $\pm 10\%$
7	Udziały rynkowe schematu DVTd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia.

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

8.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W następujących dwóch tabelach zaprezentowano wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości. W pierwszej tabeli przedstawiono wyniki wariantów minimalnych, a w drugiej wariantów maksymalnych.

Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla leku Darzalex (warianty minimalne).

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
1	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
2	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
3	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████

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

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
4	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
5	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
6	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
7	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████

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 21. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla leku Darzalex (warianty maksymalne).

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
1	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
2	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
3	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
4	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████

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

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
5	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
6	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
7	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████

Największe zmiany w wydatkach inkrementalnych pomiędzy wariantem analizy wrażliwości a analizą podstawową zaobserwowano w scenariuszach, w których analizowano wpływ zmiany tempa przejmowania udziałów docelowych schematu DVTd oraz zmiany ceny leku Darzalex na wyniki analizy wpływu na budżet. Zmniejszenie tempa przejmowania udziałów docelowych, spowodowało znaczące zmniejszenie kosztów lekowych pierwszej linii leczenia w 1. oraz 2. roku refundacji leku Darzalex w scenariuszu nowym - odpowiednio 20% i około 24% spadek wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej, wzrost tempa przejmowania doprowadził zaś do wzrostu kosztów inkrementalnych o 20% w pierwszym oraz 18% w drugim roku. Jako, że koszty lekowe leku Darzalex stanowią znaczącą część całkowitych kosztów w scenariuszu nowym, zmiana jego kosztów w zakresie +/- 10% ma istotny wpływ na wyniki inkrementalne – wzrastają one (lub ulegają zmniejszeniu) o około 10% w stosunku do wariantu podstawowego.

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

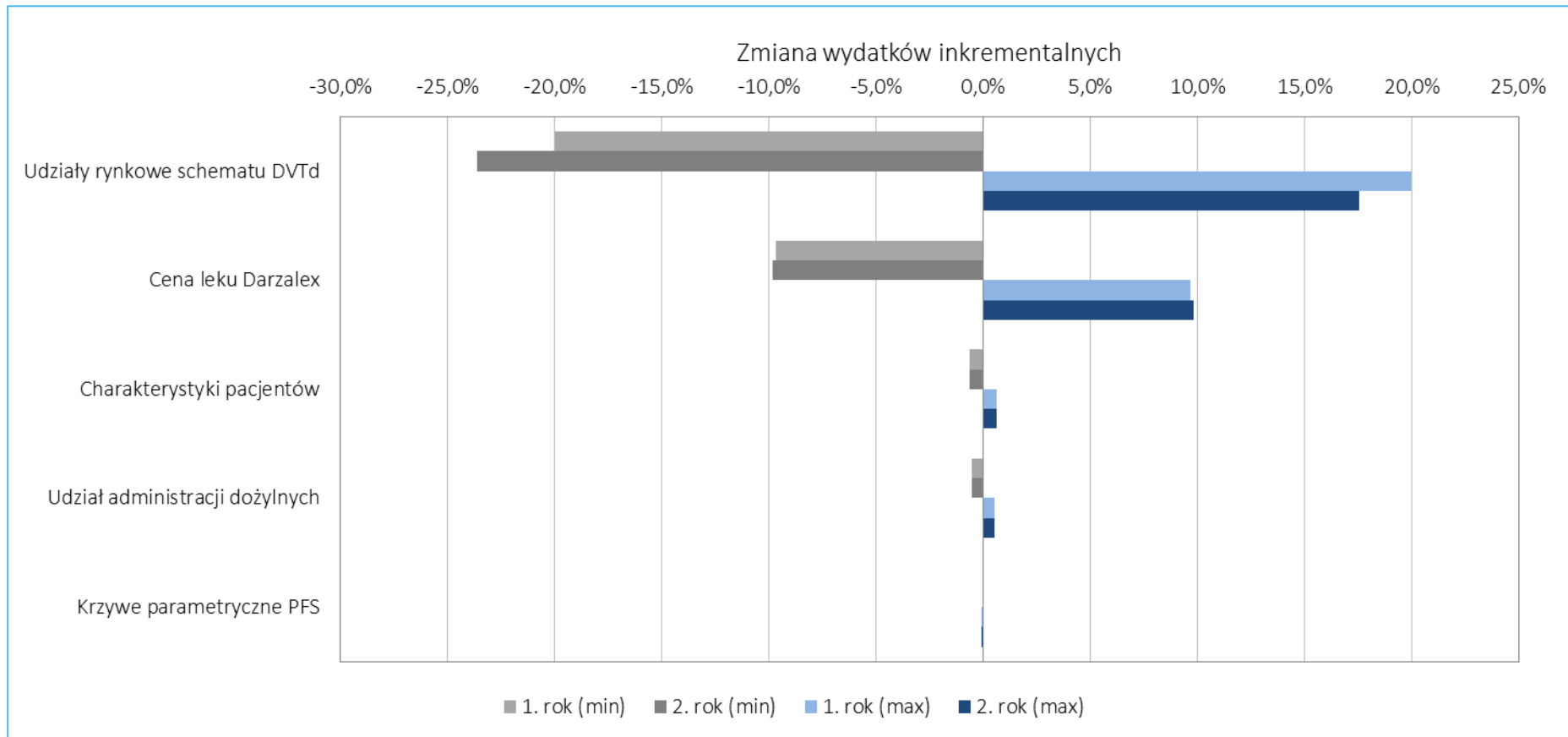
W pozostałych pięciu wariantach nie zaobserwowano znaczących zmian w wynikach analizy, a w szczególności nie doprowadziły one w żadnym z lat rozważanego horyzontu czasowego do odchylenia w wysokości powyżej 1% w stosunku do analizy podstawowej.

Na wykresie na następnej stronie przedstawiono w sposób graficzny zmiany w stosunku do analizy podstawowej w wydatkach inkrementalnych w pięciu z analizowanych scenariuszy wrażliwości o największym wpływie na wyniki.

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

Wykres 5. Zmiana wydatków inkrementalnych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości – wariant 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

8.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 22 przedstawia wyniki analizy w przypadku nieuwzględniania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla leku Darzalex (warianty minimalne).

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
1	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
2	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
3	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████

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

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
4	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
5	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
6	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
7	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████

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 23. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla leku Darzalex (warianty maksymalne).

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
1	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
2	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
3	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
4	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████

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

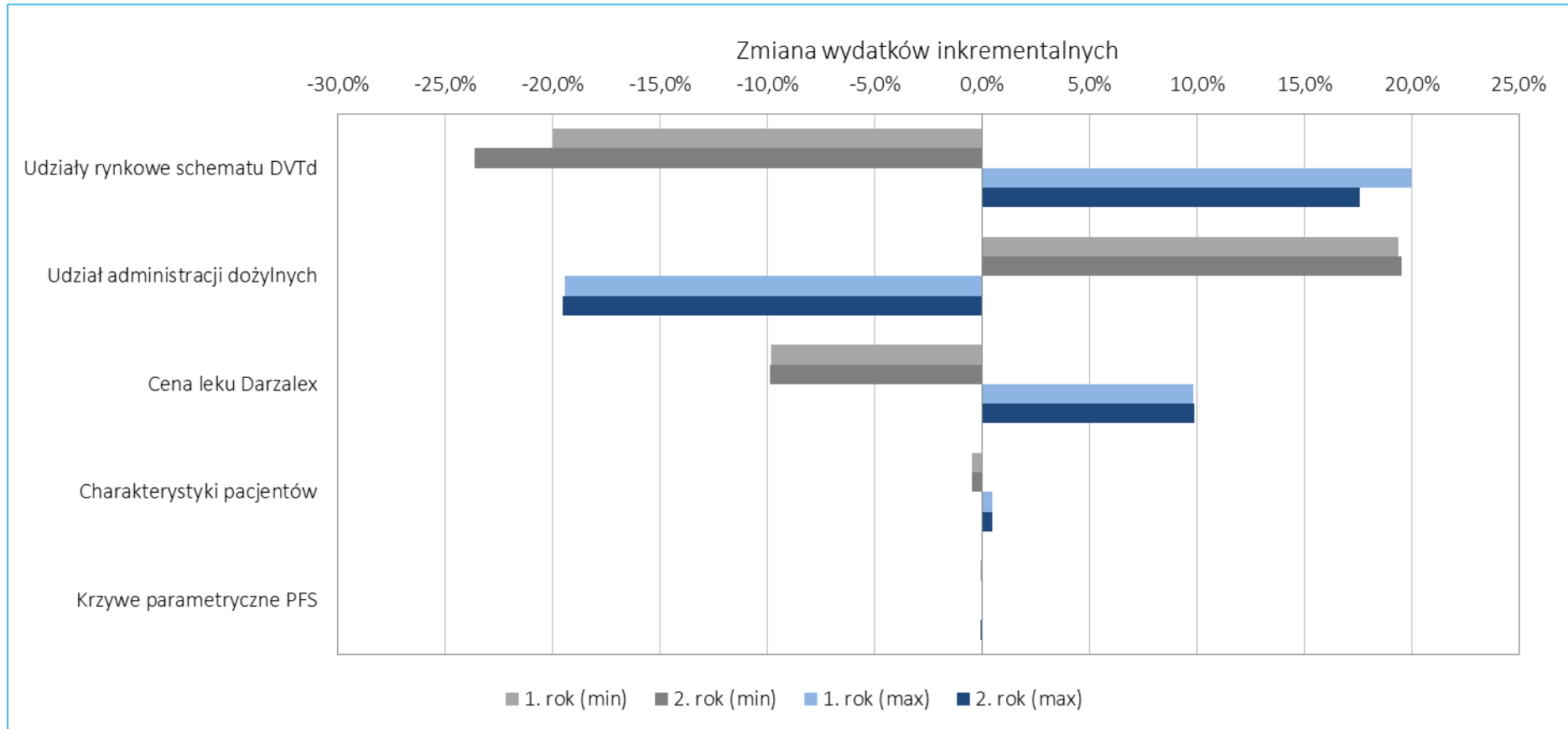
Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
5	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
6	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
7	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	<i>w tym lek Darzalex</i>	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████

Zmiany wyników w wariantach bez uwzględniania RSS są w większości scenariuszy podobne jak w wariantach z jego uwzględnieniem. Jedynym odstępstwem jest znaczący wpływ na wyniki parametru określającego udziały administracji dożylnych (w stosunku do podskórnych) dla daratumumabu i bortezomibu. Związane jest to z zaproponowanymi przez Wnioskodawcę warunkami refundacji leku Darzalex w zakresie ceny hurtowej brutto, które zakładają równą cenę za miligram dla obu formułacji: podskórnej i dożylnej. W związku z tym, że w ramach podań podskórnych zużycie daratumumabu jest wyższe o około 50%, prowadzi to do istotnego, około 20% wzrostu (w stosunku do wariantu podstawowego) wydatków w wariantach minimalnym, zakładającym wyłącznie podania podskórne i analogicznego istotnego spadku wydatków inkrementalnych w wariantach maksymalnym, zakładającym wyłącznie podania dożylne.

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

Wykres 6. Zmiana wydatków inkrementalnych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia 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

9 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania daratumumabu (Darzalex) w ramach proponowanego programu lekowego leczenia pierwszej linii chorych na szpiczaka plazmocytoowego nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady zdefiniowane w opisie programu (Załącznik 13.2, str. 57).

Daratumumab jest już obecnie refundowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego na etapie choroby zaawansowanej (MZ 18/02/2020), dzięki czemu część lekarzy oraz personelu medycznego ma już doświadczenie z jego stosowaniem, co powinno ułatwić wdrożenie terapii schematem DVTd po jego ewentualnej refundacji w pierwszej linii leczenia.

W związku z tym wnioskowana interwencja polega na dołączeniu daratumumabu do już obecnie stosowanego w leczeniu pierwszej linii schematu VTd, refundacja leku Darzalex nie powinna istotnie zwiększyć liczby świadczeń zdrowotnych wykorzystywanych przez pojedynczego pacjenta w ramach rozważanej terapii. Dodatkowo, dołączenie daratumumabu do schematu chemioterapii VTd nie wpłynęło znacząco na toksyczność terapii (Moreau 2019), przez co również nie należy spodziewać się wzrostu liczby hospitalizacji czy też wizyt ambulatoryjnych związanych z występującymi w trakcie terapii zdarzeniami niepożądanymi. Z drugiej strony przedłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego doprowadzi do zmniejszenia obciążenia systemu ochrony zdrowia w zakresie choroby zaawansowanej, a także opieki końca.

Analizując wpływ refundacji schematu DVTd na system ochrony zdrowia w Polsce można zatem z pewną ostrożnością stwierdzić, że będzie on pozytywny, gdyż dołączenie daratumumabu do już obecnie stosowanego schematu VTd nie będzie wiązać się ze znaczącym wzrostem zasobów przypadających na pojedynczą pacjentoterapię, a dzięki przedłużeniu czasu do progresji i śmierci pacjenta obniży ona ilość świadczeń stosowanych w ramach opieki paliatywnej.

10 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Darzalex ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

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

Decyzja dotycząca finansowania leku Darzalex ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 24).

Tabela 24. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Darzalex.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Znacząca korzyść dla populacji chorych na szpiczaka plazmocytozowego kwalifikujących się do autonomicznego przeszczepienia komórek macierzystych
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

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

11 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego efektu jaki miałyby refundacja leku Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w ramach wnioskowanego programu lekowego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący czas trwania pierwszej decyzji refundacyjnej. Prognozę wydatków płatnika na terapię szpiczaka plazmocytoowego przeprowadzono w dwóch odrębnych scenariuszach, jednym stanowiącym przedłużenie obecnego stanu refundacyjnego oraz drugim zakładającym refundację daratumumabu w pierwszej linii leczenia.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów na szpiczaka plazmocytoowego (ICD: C90) w 2017 roku w Polsce chorowało **1 600 pacjentów** (KRN 2020). Liczba ta jest jednak z dużym prawdopodobieństwem znacznie niedoszacowana, na co wskazują m.in. dane Narodowego Funduszu Zdrowia, zgodnie z którymi w 2016 rok odnotowano **2 582 nowych zachorowań** na szpiczaka plazmocytoowego (NFZ 2019). Na podstawie danych KRN można również wyznaczyć tempo wzrostu zachorowań, które wynosi w przybliżeniu **█████ rocznie**. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii ekspertów otrzymanych od Wnioskodawcy, które pochodzą z przeprowadzonego panelu eksperckiego. Podstawą dla oszacowań ekspertów był raport NFZ dotyczący analizy danych dotyczących świadczeń udzielanych pacjentom, u których rozpoznaniem zasadniczym był szpiczak plazmocytoowy (NFZ 2019). Na jego podstawie eksperci oszacowali, że w pierwszym roku analizy (2022 r.) populacja docelowa będzie liczyć około **██████████**, co stanowi istotną, ponad **█████** podgrupę wśród wszystkich prognozowanych na ten rok zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego. Tak duży udział tej grupy wynika z tego, że wnioskowana interwencja byłaby stosowana już w pierwszej linii leczenia u osób nowo zdiagnozowanych, co pozwala również na uzyskanie u nich znaczących efektów zdrowotnych, jak zostało to wykazane w analizie klinicznej oraz ekonomicznej (AKL Darzalex 2020, AE Darzalex 2020).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że nawet po uwzględnieniu zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka nastąpi wyraźny wzrost wydatków płatnika. Roczne wydatki w pierwszych dwóch latach refundacji leku Darzalex wzrosną kolejno o **██████████** w pierwszym oraz **██████████** w drugim roku horyzontu czasowego, co oznacza około **█████** wzrost względem obecnej sytuacji przedstawionej w scenariuszu aktualnym. Szczegółowo do wyników analizy odniesiono się w następnym rozdziale zawierającym wnioski końcowe.

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

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilości zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na wartościach wyznaczonych w ramach przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej (*AE Darzalex 2020*), co zapewnia spójność pomiędzy przeprowadzonymi w analizie wpływem na budżet oraz ekonomicznymi obliczeniami. W ramach analizy kosztów uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztowe, w tym także koszty ponoszone przez płatnika po progresji choroby – koszty drugiej i trzeciej linii leczenia oraz opieki końca życia. Tak wyczerpujące podejście do oszacowania wydatków płatnika pozwoliło na pełną analizę konsekwencji refundacji leku Darzalex we wnioskowanym wskazaniu dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach ekonomicznej *AE Darzalex 2020*, gdyż odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet, co wynika ze struktury wykorzystanego modelu, w ramach której bezpośrednio korzystano z oszacowań kosztów w kolejnych cyklach leczenia wspólnych z modelem ekonomicznym. Głównym ograniczeniem analizy jest zatem niedojrzałość danych dotyczących efektywności klinicznej schematu DVTd, w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*), która jednak nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy, jak wykazała deterministyczna analiza wrażliwości. Na podstawie analizy wrażliwości można również stwierdzić, że dużym wpływem na wyniki analizy cechują się parametry dotyczące tempa przejmowania udziałów docelowych przez daratumumab. W przygotowanych wariantach minimalnym i maksymalnym dla tej grupy parametrów zmiany w stosunku do wariantu podstawowego wynoszą od około -25% do +20% w poszczególnych latach analizy. Rzeczywistość refundacyjna wskazuje jednak, że założenia dotyczące penetracji rynkowej przyjmowane w analizach HTA są często nadmiernie optymistyczne, czego przykładem jest np. pomijanie trwającego nawet dwa-trzy miesiące opóźnienia pomiędzy ogłoszeniem o refundacji danego leku, a rzeczywistym początkiem realizacji programu lekowego przez szpitale. Biorąc to pod uwagę, należy stwierdzić, że wyniki analizy w tym kontekście są z dużym prawdopodobieństwem wysoce konserwatywne i rzeczywisty wpływ refundacji daratumumabu w skojarzeniu ze schematem VTd na budżet płatnika będzie mniejszy.

12 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem spowoduje wzrost wydatków płatnika o około ██████████ zł (w 2022 roku) i ██████████ zł (w 2023 roku) przy uwzględnieniu

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

proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z wyższymi kosztami lekowymi pierwszej linii leczenia w stosunku do aktualnie stosowanego schematu chemioterapii skojarzonej VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon). Należy przy tym zwrócić uwagę, że wyższy koszt terapii schematem DVTd jest w pełni uzasadniony z punktu widzenia jego kosztowej-efektywności, wynikającej z wyższej skuteczności w stosunku do standardowego postępowania w rozważanym wskazaniu (*AE Darzalex 2020*).

W kontekście liczebności populacji docelowej pacjentów, którzy mogliby być objęci leczeniem wnioskowaną technologią w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytozy i aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na jej leczenie oszacowany wzrost wydatków należy uznać za istotny – wynosi on kolejno [REDACTED] w pierwszym i [REDACTED] w drugim roku, w stosunku do scenariusza istniejącego. W perspektywie czasowej wykraczającej poza horyzont czasowy analizy można się spodziewać dalszego wzrostu kosztów inkrementalnych, co wynika m.in. z kontynuacji wzrostu udziałów rynkowych schematu DVTd, który zgodnie z oszacowaniami ekspertów zakończy się w trzecim roku od rozpoczęcia refundacji.

Równoległe wprowadzenie refundacji formy podskórnej leku Darzalex nie będzie miało istotnego wpływu na wydatki płatnika publicznego. W wariantcie analizy, w którym przyjęto, że wszystkie podania daratumumabu w pierwszej linii leczenia będą realizowane z wykorzystaniem formacji dożylnych wydatki inkrementalne płatnika wynikające z realizacji scenariusza nowego nieznacznie zmalały o [REDACTED] w pierwszym i [REDACTED] w drugim roku analizy (zmiana o około 1% względem analizy podstawowej). [REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych. Dzięki wysokiej efektywności klinicznej daratumumabu wykazanej w ramach badań klinicznych (*Moreau 2019*) w pewnym stopniu pozwoli ona również zaspokoić istniejące potrzeby zdrowotne w rozważanej populacji chorych, przedłużając medianę czasu przeżycia bez progresji z około 4 lat w przypadku stosowania obecnie refundowanego komparatora (VTd) do aż 7,5 lat przy zastosowaniu schematu DVTd i analogicznie medianę czasu przeżycia całkowitego z około 8 lat do 14 lat (wyniki przeprowadzonego modelowania w ramach *AE Darzalex 2020*). Refundacja schematu DVTd w pierwszej linii leczenia jawat zatem również zgodna z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia – w ich ramach jednym z

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

głównych celów polityki zdrowotnej jest zmniejszenie przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (MZ 27/02/2018).

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

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTED]	modelowanie, w tym przygotowanie de novo modelu ekonomicznego, oszacowanie liczebności populacji docelowej, opis metodyki analizy walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTED]	bieżące konsultacje
[REDAKTED]	korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

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

13.2 Proponowany program lekowy

Tabela 25. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy (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 plazmocytozy, 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]
[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

Spis Tabel

Tabela 1. Aktualne warunki refundacji produktu leczniczego Darzalex.	16
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab).	17
Tabela 3. Prognoza liczby rozpoznań szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w latach 2021-2025.	19
Tabela 4. Liczby pacjentów kwalifikujących się do optymalnego leczenia.	20
Tabela 5. Prognoza liczebności populacji docelowej w latach 2021-2026.	20
Tabela 6. Udziały rynkowe w kolejnych latach analizy – scenariusz nowy.	22
Tabela 7. Warianty skrajne oszacowania liczby pacjentów kwalifikowanych do ASCT.	23
Tabela 8. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.	24
Tabela 9. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.	25
Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS.	27
Tabela 11. Wyniki analizy przy założeniu wykorzystywania jedynie formulacji podskórnej.	30
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.	31
Tabela 13. Wartość refundacji poszczególnych prezentacji leku Darzalex w ramach obecnych wskazań refundacyjnych.	34
Tabela 14. Liczba zrefundowanych opakowań oraz średnia liczba ciągłych terapii w kolejnych latach analizy wpływu na budżet.	34
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant minimalny.	35
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant maksymalny.	35
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant minimalny.	36
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant maksymalny.	36
Tabela 19. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	37
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla leku Darzalex (warianty minimalne).	39
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla leku Darzalex (warianty maksymalne).	41
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla leku Darzalex (warianty minimalne).	45
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla leku Darzalex (warianty maksymalne).	47
Tabela 24. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Darzalex.	51
Tabela 25. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem”	57

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

Spis Wykresów

Wykres 1. Prognozy przyrostu populacji z nowo diagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym według KRN.....	19
Wykres 2. Udział rynkowy schematu DVTd w kolejnych cyklach modelu.	22
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant z uwzględnieniem RSS.	29
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant bez uwzględnienia RSS.	33
Wykres 5. Zmiana wydatków inkrementalnych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.	44
Wykres 6. Zmiana wydatków inkrementalnych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości – wariant bez uwzględnienia RSS.	49

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

Piśmiennictwo

- AE Darzalex 2020** ██████████ Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza Ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków 2020.
- AKL Darzalex 2020** ██████████. Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza kliniczna. Aestimo s.c., Kraków 2020.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- APD Darzalex 2020** ██████████ Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c., Kraków 2020.
- APD Healthquest 2017** Healthquest. Daratumumab (Darzalex) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017 r.
- ChPL Daratumumab** Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex (daratumumab).
- DGL 09/07/2020** Komunikat DGL dotyczący informacji o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) za okres styczeń — kwiecień 2020 r.
- Dimopoulos 2016** Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-1331.
- KRN 2020** Wociechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/raporty/>, data dostępu: 24.07.2020.
- 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 uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- 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 1 marca 2020 r.
- MZ 27/02/2018** Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych.

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

- NFZ 2019** Dytfeld D, Gałązka-Sobotka M, Giannopoulos K, Gryglewicz J, Jamroziak K, Koń B, Lech-Marańda, Więckowska B. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019. Dostęp online: https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf , data dostępu: 24.07.2020.
- UR 6/2020/III** Uchwała Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
- Zalecenia MM 2019** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019. Acta Haematologica Polonica 2018; 49(4):157-206.

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