

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



DARATUMUMAB (DARZALEX®) STOSOWANY PODSKÓRNICIE W SKOJARZENIU Z BORTEZOMIBEM I DEKSAMETAZONEM W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 11 grudnia 2020

W dniu 16 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.18.2021.AKJ.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. Stan aktualny	9
1.2.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	9
1.2.2. Liczebność populacji docelowej w roku 2020	13
1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej	14
1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	14
1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	15
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej	21
1.4. Założenia analizy	21
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	23
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	23
2.2. Forma analizy	23
2.3. Perspektywa analizy	24
2.4. Horyzont czasowy analizy	24
2.5. Populacja docelowa	24
2.6. Rozpowszechnienie	28
2.6.1. Scenariusz istniejący	28
2.6.2. Scenariusz nowy	28
2.7. Charakterystyka pacjentów	29
2.8. Dawkowanie	29
2.9. Średnia liczba dawek daratumumabu	30
2.10. Koszty	32
2.10.1. Koszty leków stosowanych w ramach interwencji i komparatora	32
2.10.2. Pozostałe koszty	33
2.11. Analiza wrażliwości	34
3. WYNIKI ANALIZY	35
3.1. Populacja docelowa	35
3.1.1. Scenariusz istniejący	35

3.1.2. Scenariusz nowy	35
3.2. Scenariusz istniejący	36
3.3. Scenariusz nowy	36
3.4. Wydatki inkrementalne	37
3.5. Podsumowanie	37
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	39
4.1.1. Warianty analizy wrażliwości.....	39
4.1.2. Wyniki analizy wrażliwości	39
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	41
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	41
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	42
6. PODSUMOWANIE	44
7. WNIOSKI	45
8. OGRANICZENIA.....	46
9. Dyskusja	47
10. Bibliografia	49
11. Spis tabel	51
12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	53
ANEKS A.....	55
■ [REDAKOWANE]	55
■ [REDAKOWANE]	55
■ [REDAKOWANE]	55
■ [REDAKOWANE]	56
■ [REDAKOWANE]	56
■ [REDAKOWANE]	57
A.2. Aktualizacja danych z programu lekowego B.54	57
■ [REDAKOWANE]	58
■ [REDAKOWANE]	58

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DARA	Daratumumab
DARA IV	Daratumumab podawany we wlewie dożylnym
DARA SC	Daratumumab podawany w iniekcji podskórnej
DVd	Schemat leczenia daratumumabem w iniekcji podskórnej w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IRR	Zdarzenia niepożądane związane z infuzją (<i>Infusion Related Reactions</i>)
KRd	Schemat leczenia składający się z karfilzomibu, lenalidomidu oraz deksametazonu
MM	Szpiczak plazmocytowy / szpiczak mnogi (<i>Multiple Myeloma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PomDex	Schemat leczenia składający się z pomalidomidu i deksametazonu
Rd	Schemat leczenia składający się z lenalidomidu i deksametazonu
■	■
SC	Podanie podskórne (<i>subcutaneous</i>)
VTd	Schemat leczenia składający się z bortezomibu, talidomidu i deksametazonu

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych daratumumabu (Darzalex®) podawanego w iniekcji podskórnej (DARA SC, ang. *subcutaneous*) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex, Velcade, dexamethasone) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.

[Redacted text block]

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Darzalex® w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów. Z tego względu przedstawione wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy NFZ, jak i NFZ + pacjent przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Darzalex® w postaci podskórnej będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C.90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem* począwszy od 1 stycznia 2021 roku. Aktualnie w ramach przytoczonego programu lekowego finansowany jest daratumumab podawany dożylnie.

Populację docelową dla preparatu Darzalex® stosowanego w iniekcji podskórnej stanowią dorośli (≥18 lat) pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym [Redacted text]

■ Wnioski końcowe

[REDAKOWANE]

Jednocześnie wprowadzenie finansowania ze środków publicznych nowej postaci farmaceutycznej preparatu Darzalex® zwiększa komfort pacjentów, ze względu na skrócenie czasu trwania wizyty w placówce zdrowia związanej z podaniem leku. Dodatkowo można przypuszczać, iż podanie leku z jego nowej postaci zmniejszy koszty świadczeniodawców związane z pracą pracowników medycznych, a także zredukuje koszty świadczeniodawców związane ze sporządzeniem roztworu.

Krótki czas podania formy podskórnej wpływa na większą akceptację terapii przez pacjentów, jak i sam personel medyczny. Co szczególnie warte uwagi, w obecnej sytuacji pandemii COVID-19 zaleca się ograniczanie pobytu pacjentów z chorobą nowotworową w szpitalach – krótki czas podawania DARA SC umożliwi dostosowanie się do tych zaleceń. Ponadto krótszy czas hospitalizacji tych pacjentów pomógłby zwiększyć przepustowość szpitali poprzez uzyskanie oszczędności czasu oraz łóżek szpitalnych, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do zapotrzebowania na miejsca w szpitalach w trakcie pandemii COVID-19.

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych daratumumabu (Darzalex®) podawanego w iniekcji podskórnej (SC, ang. *subcutaneous*) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach schematu DVd (Darzalex, Velcade, dexamethasone) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym (MM, ang. *multiple myeloma*).

[REDACTED]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce leki stosowane w terapii opornego lub nawrotowego MM obecnie finansowane są ze środków publicznych w ramach:

- programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”,
- katalogu chemioterapii,

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) w ramach katalogu chemioterapii oraz zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w ramach katalogu otwartego

Wykaz leków refundowanych ujętych w katalogu chemioterapii we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), przedstawiono poniżej (Tabela 2). Są to m.in. bendamustyna, bortezomib oraz melfalan [1].

Tabela 2.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [1]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Bendamustyna^a	Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva	B	Rp
Bortezomib^b	Bortezomib Adamed	B	Lz
	Bortezomib Accord, Bortezomib Glenmark, Bortezomib SUN, Bortezomib Zentiva	B	Rpz
Bleomycyna	Bleomedac	B	Lz
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	B	Rpz
	Cisplatinum Accord	B	Rp
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Endoxan (tabletki)	B	Rp
Cytarabina	Alexan, Cytosar	B	Lz
Dakarbazyne	Detimedac 100 mg, Detimedac 200 mg, Detimedac 500 mg, Detimedac 1000 mg	B	Rp
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	B	Lz
	Doxorubicin-Ebewe	B	Rp
Doksorubicyna liposomalna pegylowana	Caelyx	B	Rpz
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	B	Lz
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	B	Rp
	Etopozyd Accord	B	Lz
Ifosfamid	Holoxan	B	Lz
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	B	Lz
	Carboplatin-Ebewe	B	Rp
Melfalan	Alkeran	B	Rp
Pleryksafor	Mozobil	B	Rp
Winkrystyna	Vincristine Teva	B	Rp

B – bezpłatne dla pacjenta; Lz – stosowanie wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

a) W drugiej i następnych liniach leczenia.

b) Zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej.

Leki z grupy glikokortykoidów stosowane w MM zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem ujęte w katalogu otwartym, zaprezentowano poniżej (Tabela 3). Jest to m.in. deksametazon stanowiący składową znaczej większości schematów leczenia MM w Polsce [1].

Tabela 3.
Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [1]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Zakres wskazań objętych refundacją (zgodny z ChPL)	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	OD.	Kat. dost.
Prednizon	Encorton	Nowotwory złośliwe (białaczka i chłoniaki u dorosłych) w terapii skojarzonej z innymi lekami	ND	B do limitu	Rp
Deksametazon	Dexamethasone Krka	Objawowy MM w terapii skojarzonej z innymi lekami	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające (w przypadkach innych niż określone w ChPL) • nowotwory złośliwe – premedykacja (w przypadkach innych niż określone w ChPL) 	R	Rp
	Pabi-Dexamethason	Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami			

B – bezpłatne dla pacjenta; ND – nie dotyczy; OD – odpłatność; R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza;

Refundacja w ramach katalogu świadczeń dodatkowych w Polsce – leczenie szpitalne (chemioterapia)

Talidomid refundowany jest w Polsce zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 roku (180/2019/DGL) w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia), jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski (Tabela 4) [1].

Tabela 4.
Refundacja w ramach świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [1]

Substancja czynna	Rodzaj świadczenia	Tryb podania leku
Talidomid	Katalog świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP)	Tryb ambulatoryjny, Tryb jednodniowy, Hospitalizacja

B – bezpłatne dla pacjenta; LZ – stosowanie wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; ND – nie dotyczy; OD – odpłatność; R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

1.2.2. Liczebność populacji docelowej w roku 2020

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2020 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2021–2022.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi [REDACTED] osoby.

Tabela 5.
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]

Tabela 8.**Opinie ekspertów klinicznych - dorośli pacjenci z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych**

*do dalszych obliczeń przyjęto średnią z wartości krańcowych, tj. 2 800,

**obliczenia własne

Z informacji zawartych w *Zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczących rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2018/2019* [5] wynika, że standardem w przypadku przeszczepienia komórek macierzystych szpiku jest przeszczep autologiczny. Wobec tego w obliczeniach przyjęto, że oszacowana powyżej (Tabela 8) liczba pacjentów dotyczy pacjentów, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Oszacowaną liczbę pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych zaprezentowano poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.**Liczebność populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych**

Populacja dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych

Liczebność populacji pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oszacowano jako różnicę liczby pacjentów nowo zdiagnozowanych ze szpiczakiem plazmocytoowym oraz liczby pacjentów, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Otrzymane wartości zaprezentowano poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.**Liczebność populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych**

Populacja dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

Tabela 11.
Opinie ekspertów klinicznych – odsetek pacjentów leczonych

W tabeli poniżej (Tabela 12) zestawiono liczebność populacji dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Tabela 12.
Liczebność populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

Populacja dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia

Zgodnie z raportem NFZ – *Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego* [6] wśród najczęściej stosowanych schematów leczenia szpiczaka plazmocytoowego w 2016 roku, u 32% pacjentów stosowano schemat VTd (bortezomib + talidomid + deksametazon), a więc schemat składający się z inhibitora proteasomu i leku immunomodulującego. Był to jedyny wymieniony schemat zawierający te dwie grupy leków. Zatem w oszacowaniach założono, że 32% pacjentów leczonych jest inhibitorem proteasomu i lekiem immunomodulujący. Dodatkowo z informacji

zawartych w raporcie wynika, że u większości pacjentów, u których zastosowano schemat VTd był on pierwszym schematem leczenia (około 90% pacjentów). Zatem schemat VTd najczęściej stosowany jest wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, a wśród niewielu pacjentów jest leczeniem stosowanym w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. Należy zaznaczyć, że dane pochodzą z 2016 roku, zatem mogą być nieaktualne, jednak nie odnaleziono innego źródła danych.

Z informacji zawartych w ChPL dla leku Darzalex® [3] wynika, że mediana liczby wcześniejszych terapii u pacjentów stosujących lek Darzalex® wynosiła 5. Informacje dotyczące przechodzenia pacjentów na kolejne linie leczenia odnaleziono w publikacjach Yong 2016 [7], Coriu 2018 [8], Hájek 2018 [9] oraz Bruno 2020 [10].

Badanie Yong 2016 [7] przeprowadzono w celu określenia ścieżek leczenia pacjentów z MM w 7 państwach Europy Zachodniej. Badanie miało charakter obserwacyjny i zostało przeprowadzone w 2014 roku wśród 435 hematologów, onkohematologów, onkologów oraz internistów zajmujących się leczeniem pacjentów w Belgii, Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii, którzy dostarczyli dokumentację medyczną 4997 pacjentów.

W publikacji Coriu 2018 [8] przedstawiono wyniki analogicznego badania obserwacyjnego dotyczącego praktyki klinicznej w 6 państwach Europy Środkowo-Wschodniej (Bułgarii, Chorwacji, Czechach, Polsce, Rumunii i Słowacji) i przeprowadzonego między kwietniem 2015 a czerwcem 2016. Badanie przeprowadzono w formie badania przekrojowego oraz retrospektywnego długookresowego. W badaniu przekrojowym udział wzięło 39 lekarzy, którzy raportowali dane dotyczące leczenia 522 pacjentów, zaś w badaniu podłużnym było to odpowiednio 35 lekarzy i 277 pacjentów.

W publikacji Hájek 2018 [9] przedstawiono wyniki analizy dokumentacji medycznej 2446 czeskich pacjentów leczonych z powodu MM. Analizowane dane pochodzą z rejestru RMG (ang. *Registry of Monoclonal Gammopathies*) gromadzącego długookresowe dane dotyczące pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, który jest jednym z największych rejestrów tego typu w Europie. W ramach omawianej publikacji przedstawiono wyniki dotyczące dorosłych pacjentów zdiagnozowanych między majem 2007 roku a czerwcem 2014 roku. Informacje dotyczące charakterystyki pacjentów i choroby, zastosowanego leczenia, jego wyników i występowania zdarzeń niepożądanych zbierano od momentu diagnozy do śmierci, utraty z obserwacji w badaniu lub do czerwca 2015 roku (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

Celem publikacji Bruno 2020 [10] było zaprezentowanie wyników retrospektywnej dwu-etapowej analizy bazy danych medycznych ION (ang. *International Oncology Network*), która stanowi źródło danych ponad 650 tys. pacjentów raportowanych przez 350 współpracujących świadczeniodawców z USA. W ramach pierwszej fazy badania analizie poddano wyłącznie elektroniczne rekordy pacjentów (ang. *electronic medical record*, EMR). W drugiej fazie badania wyszczególniono subpopulację pacjentów, dla których możliwa była również szczegółowa analiza dokumentacji medycznej. W

pierwszej fazie badania z bazy ION EMR wyodrębniono 1601 rekordów dorosłych pacjentów z rozpoznaniem MM, którzy rozpoczęli leczenie 1. linii między 1 stycznia 2011 a 31 maja 2017 i otrzymali co najmniej 2 linie leczenia. Następnie w drugiej fazie badania spośród wspomnianych 1601 pacjentów przeanalizowano szczegółowo ścieżki leczenia 456 z nich. Spośród 456 pacjentów, którzy otrzymali 2. linię leczenia 183 (40%) rozpoczęło 3. linię, zaś wśród nich u 75 (41%) zastosowano 4. linię leczenia (Tabela 13).

Tabela 13.
Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podst. zagranicznych rejestrów

Etap terapii	Europa Zachodnia*	Europa Środkowo- Wschodnia**	Czechy	USA
1. → 2. linia	64%	59%	46%	-
2. → 3. linia	62%	55%	49%	40%
3. → 4. linia	39%	46%	41%	41%
Źródło	Yong 2016 [11]	Coriu 2018 [12]	Hájek 2018 [13]	Bruno 2020 [11]
N	4997	522	2446	456

* Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwajcaria i Wielka Brytania

** Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Polska, Rumunia i Słowacja

W obliczeniach odsetek pacjentów przechodzących na kolejne linie terapii określono jako średnią ważoną liczebnością populacji z badań wymienionych powyżej (Tabela 13). Dodatkowo przyjęto, że odsetek pacjentów leczonych w ramach 5 oraz 6 linii leczenia jest równy odsetkowi pacjentów przechodzących na 4 linie terapii. Odsetki wykorzystane w obliczeniach zaprezentowano poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Przechodzenie pacjentów na kolejnych linii leczenia – wartości wykorzystane w obliczeniach

Etap terapii	Odsetek pacjentów
1. → 2. linia	55%
2. → 3. linia	57%
3. → 4. linia	41%
4. → 5. linia	41%
5. → 6. linia	41%

Oszacowaną liczbę pacjentów z zastosowaniem powyższych danych zaprezentowano poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Liczebność populacji dorosłych pacjentów, u których drugie lub kolejne leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia

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

Według zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej [14] daratumumab w monoterapii należy rozważyć w przypadku chorych ze wznową/progresją po dwóch wcześniejszych liniach leczenia. Zatem powyższe oszacowanie populacji pacjentów, u których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia może być zawyżone i w rzeczywistości liczba pacjentów, u których daratumumab w monoterapii może być zastosowany, będzie niższa.

Podsumowanie

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

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

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z 12 maja 2011 roku [15] „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.”

Wobec tego przyjęto, że preparat Darzalex® w postaci roztworu do wstrzykiwań oraz w koncentracji do sporządzania roztworu do infuzji włączony zostanie do istniejącej grupy limitowej 1187.0 Daratumumab.

1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym od 1 stycznia 2021 roku do 31 grudnia 2022 roku.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Darzalex® wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy NFZ, jak i NFZ + pacjent przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.
- [REDAKCE]
- Średnia liczbę dawek DARA, jaką pacjent otrzyma w ciągu roku oszacowano na podstawie informacji zawartych w serwisie IKARPro [2] dla programu lekowego B.54.
- Koszty uwzględnionych w analizie leków oraz podania zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.
- Dawkowanie uwzględnionych leków zaczerpnięto z ChPL dla leku Darzalex® [3].

W poniższej tabeli (Tabela 17) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 17.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem schematu DVd	■
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Założenie
	Scenariusz nowy	Założenie
Zużycie zasobów	Średnia liczba dawek DARA	IKARPro
	Dawkowanie leków	ChPL Darzalex
Koszty	Podanie leków	Analiza ekonomiczna

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla schematu DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon).
2. Na podstawie dostępnych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy tj. od 1 stycznia 2021 r. do 31 grudnia 2022 r.
3. Oszacowano rozpowszechnienie schematu DVd, w którym DARA jest stosowany w ramach iniekcji podskórnej oraz wlewu dożylnego.
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe uwzględnionych substancji czynnych oraz koszty podania leków.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2021–2022:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania DARA SC stosowanego w schemacie DVd w ramach programu lekowego B.54 ze środków publicznych;
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu DARA SC stosowanego w schemacie DVd w ramach programu lekowego B.54 ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie

prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [17], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Darzalex® w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów. Z tego względu przedstawione wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy NFZ, jak i NFZ + pacjent przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Darzalex® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C.90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem* począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [18] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [15], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

minut podczas kolejnych infuzji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 25.
Rozpowszechnienie uwzględnionych interwencji – scenariusz nowy

Interwencja	Odsetek
DVd z DARA SC	[REDACTED]
DVd z DARA IV	[REDACTED]

2.7. Charakterystyka pacjentów

Dane odnośnie średniej masy ciała zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [16]. W celu określenia wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości przyjmując zakres zmienności równy $\pm 10\%$. Wartości wykorzystane w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Charakterystyka pacjentów – wartości uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
Analiza podstawowa (scenariusz B0)	[REDACTED]
Wariant minimalny (scenariusz B1)	[REDACTED]
Wariant maksymalny (scenariusz B2)	[REDACTED]

2.8. Dawkowanie

Informacje dotyczące dawkowania DARA IV oraz DARA SC stosowanych w schemacie DVd zaczerpnięto z charakterystyki produktu leczniczego dla preparatu Darzalex® [3]. Dawkowanie DARA IV jest zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego B.54 [19].

W poniższej tabeli zastawiono dawkowanie uwzględnione w analizie (Tabela 27).

Tabela 27.
Dawkowanie uwzględnione w analizie

Substancja	Cykl	Dawka/podanie	Podania/cykl	Długość cyklu [dni]
DARA IV	1-3	16 mg/kg	3	21
	4-8	16 mg/kg	1	21
	9 i dalsze	16 mg/kg	1	28

Parametr	2016	2017	2018	Średnia
Maksymalna liczba dawek lenalidomidu na rok		273		-
Współczynnik liczby dawek lenalidomidu, którą pacjenci otrzymują w ramach programu lekowego B.54 domaksymalnej możliwej liczby dawek jaką mogą otrzymać	38,58%	35,79%	36,02	36,80%

Tabela 33.
Rzeczywista liczba dawek daratumumabu w roku – walidacja na podstawie danych dla lenalidomidu

Parametr	Wartość

Tabela 34.
Liczba dawek daratumumabu jaką pacjent otrzymuje w roku

Parametr	Wartość
Analiza podstawowa (scenariusz C0)	
Wariant minimalny (scenariusz C1)	
Wariant maksymalny (scenariusz C2)	

2.10. Koszty

2.10.1. Koszty leków stosowanych w ramach interwencji i komparatora

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.10.1.2. Pozostałe leki

W niniejszej analizie ze względu na fakt, iż nie jest to koszt różnicujący pomiędzy scenariuszami analizy, nie uwzględniono kosztów pozostałych leków stosowanych w ramach schematu DVd., tj. kosztów bortezomibu oraz deksametazonu.

2.10.2. Pozostałe koszty

Pozostałe koszty wykorzystane w analizie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [16]. Wartości wykorzystane w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	Substancja	Wartość	
		Analiza podstawowa (scenariusz D0)	Analiza wrażliwości (scenariusz D1)
Podanie leku – koszt na podanie	DARA SC	██████████	██████
	DARA IV	██████	██████

*koszt 1go podania leku / koszt kolejnych podań leku

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczebność populacji docelowej,
- wariant B: średnia masa ciała pacjentów,
- wariant C: średnia liczba dawek DARA,
- wariant D: koszt podania DARA SC.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdziale 4.1.1.

3. Wyniki analizy

[Redacted text]

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.1.2. Scenariusz nowy

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.2. Scenariusz istniejący

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.3. Scenariusz nowy

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.4. Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

[Redacted text]

3.5. Podsumowanie

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Lp.	Opis	Kategoria		Wartość	
		1	2	3	4
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Darzalex® w postaci roztworu do wstrzykiwań podawany jest w pacjentom w formie iniekcji podskórnej. Podawanie DARA SC nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania DARA SC ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię nawrotowego i/lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy będą w stanie prowadzić również terapię z zastosowaniem preparatu Darzalex® podawanego w iniekcji podskórnej. Podanie leku z jego nowej postaci może zmniejszyć koszty związane z pracą pracowników medycznych, a także zredukować koszty związane ze sporządzeniem roztworu.

W ramach analizy klinicznej [21] wykazano ponadto, że stosowanie DARA w postaci podskórnej w porównaniu do postaci dożylniej wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia: reakcji związanych z infuzją (IRR), w tym IRR 3. stopnia, a także IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku. Z tego powodu wprowadzenie finansowania DARA SC może mieć wpływ na zmniejszenie kosztów związanych z leczeniem tych zdarzeń niepożądanych.

Dawkowanie podskórnej formy daratumumabu jest niezależne od masy ciała (stosowana jest jedna, stała dawka), a podanie leku trwa jedynie kilka minut, co pozwala znacznie skrócić czas pobytu pacjenta w jednostce opieki zdrowotnej. Zatem daratumumab podany podskórnie w porównaniu z formą dożylną znacznie poprawia komfort pacjenta poprzez skrócenie czasu trwania podawania leku i umożliwia przejście z trybu szpitalnego na tryb ambulatoryjny. Tryb ambulatoryjny podania leku przekłada się natomiast na wymierne korzyści dla:

- pacjenta, który na czas podania leku nie jest zmuszony do korzystania z urlopu w pracy,
- personelu medycznego oraz systemu opieki zdrowotnej, gdzie poprzez skrócenie czasu podawania leku redukuje się czas konieczny na nadzór nad pojedynczym pacjentem i umożliwia zaopiekowanie się większą liczbą pacjentów w danym dniu [1].

Sam schemat dawkowania podskórnego daratumumabu pozostaje taki sam jak formy dożylniej, i można go stosować w każdym wskazaniu, w którym został zarejestrowany daratumumab w formie dożylniej [1].

Iniekcje podskórne odpowiadają polskim i zagranicznym zaleceniom dotyczącym prowadzenia terapii onkologicznej w czasie pandemii COVID-19, a konkretniej zaleceniu, aby dostosowywać terapię w sposób ograniczający kontakty chorego i wizyty pacjentów w szpitalach. Ponadto krótszy czas hospitalizacji tych pacjentów pomógłby zwiększyć przepustowość szpitali poprzez uzyskanie oszczędności czasu oraz łóżek szpitalnych, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do zapotrzebowania na miejsca w szpitalach w trakcie pandemii COVID-19 [22, 23].

Warto również zauważyć, że stosowany w schemacie DVd bortezomib to lek także dostępny w dożylny i podskórny formie podania. Przy czym jak wskazują specjaliści w praktyce dominuje forma podskórna podania bortezomibu. Wprowadzenie podskórnej formy DARA pozwoliłoby zatem stosować schemat DVd niewymagający podać dożylnych leków [24].

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Darzalex® w postaci roztworu do wstrzykiwań zwiększyłoby komfort oraz poziom akceptacji formy leczenia przez pacjentów, ze względu na skrócenie czasu trwania wizyty w placówce zdrowia. Kolejną zaletą jest uniknięcie ryzyka kontaminacji produktu, ze względu na wyeliminowanie procesu rozpuszczania.

Tabela 46.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Darzalex® w postaci roztworu do wstrzykiwań ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie dotyczy
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie dotyczy
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach PL pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do opcjonalnych technologii.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Przynajmniej takie samo jak obecnie.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Nie większe niż obecnie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Jak dla opcjonalnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Nie większa niż dla opcjonalnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Jak dla opcjonalnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Jak dla opcjonalnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Jak dla opcjonalnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Jak dla opcjonalnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Jak dla opcjonalnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Jak dla opcjonalnych technologii.

6. Podsumowanie

Populacja

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

7. Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Jednocześnie wprowadzenie finansowania ze środków publicznych nowej postaci farmaceutycznej preparatu Darzalex® zwiększa komfort pacjentów, ze względu na skrócenie czasu trwania wizyty w placówce zdrowia związanej z podaniem leku. Dodatkowo można przypuszczać, iż podanie leku z jego nowej postaci zmniejszy koszty świadczeniodawców związane z pracą pracowników medycznych, a także zredukuje koszty świadczeniodawców związane ze sporządzeniem roztworu.

Krótki czas podania formy podskórnej wpływa na większą akceptację terapii przez pacjentów, jak i sam personel medyczny. Co szczególnie warte uwagi, w obecnej sytuacji pandemii COVID-19 zaleca się ograniczanie pobytu pacjentów z chorobą nowotworową w szpitalach – krótki czas podawania DARA SC umożliwi dostosowanie się do tych zaleceń. Ponadto krótszy czas hospitalizacji tych pacjentów pomógłby zwiększyć przepustowość szpitali poprzez uzyskanie oszczędności czasu oraz łóżek szpitalnych, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do zapotrzebowania na miejsca w szpitalach w trakcie pandemii COVID-19.

[REDACTED]

8. Ograniczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Ze względu na fakt, iż w niniejszej analizie wykorzystano dane z analizy ekonomicznej [16], ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

9. Dyskusja

W niniejszej analizie określono przewidywane wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Darzalex® podawanego w iniekcji podskórnej w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, u których:

[REDACTED]

W porównaniu z dotychczasową postacią farmaceutyczną DARA, tj. koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji podawanego we wlewie dożylnym – stosowanie nowej postaci farmaceutycznej leku, tj. roztworu do wstrzykiwań podawanego w iniekcji podskórnej zwiększa komfort pacjentów ze względu na skrócenie czasu trwania wizyty w placówce. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla leku Darzalex [3] czas podania DARA SC wynosi około 3–5 minut i jest znacznie krótszy od czasu podania DARA IV (maksymalna szybkość podania DARA IV to 200 ml/godzinę, a objętość rozcieńczania przy podaniu pierwszej dawki leku wynosi 1000 ml, natomiast kolejnych 500 ml).

Wspomniana korzyść, choć niewątpliwie istotna z punktu widzenia pacjenta i personelu medycznego, nie wpłynie na zwiększenie populacji stosującej preparat Darzalex® w schemacie DVd. W tym przypadku decydującymi są korzyści płynące z zastosowania schematu leczenia, które są niezależne od postaci preparatu Darzalex®. Założono, że wprowadzenie nowej postaci DARA nie spowoduje zmian w rozpowszechnieniu preparatu Darzalex® stosowanego w schemacie DVd (bez względu na jego postać). Zmianie ulegnie rozpowszechnienie poszczególnych postaci preparatu Darzalex®. Dotychczas stosowany koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zostanie zastąpiony przez roztwór do wstrzykiwań. Wspomniana zmiana prawdopodobnie dokona się w I roku refundacji nowej postaci.

[REDACTED]

Krótki czas podania formy podskórnej wpływa na większą akceptację terapii przez pacjentów jak i sam personel medyczny. Co szczególnie warto uwagi, w obecnej sytuacji pandemii COVID-19 zaleca się ograniczanie pobytu pacjentów z chorobą nowotworową w szpitalach – krótki czas podawania DARA SC umożliwia dostosowanie się do tych zaleceń. Ponadto krótszy czas hospitalizacji tych pacjentów pomógłby zwiększyć przepustowość szpitali poprzez uzyskanie oszczędności czasu oraz łóżek szpitalnych, co jest szczególnie istotne w odniesieniu do zapotrzebowania na miejsca w szpitalach w trakcie pandemii COVID-19 [22, 23].

Podsumowując, udostępnienie lekarzom i pacjentom stosowania daratumumabu w postaci podskórnej w miejsce postaci dożylniej pozwoli na zwiększenie satysfakcji pacjentów z zastosowanego leczenia



10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Daratumumab (Darzalex®) stosowany podskórnie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego.
2. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (4.11.2020).
3. ChPL Darzalex (daratumumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf (25.11.2020).
4. Darzalex - podsumowanie ankiet.
5. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, i in. (2018) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica* 49(4):157–206.
6. Raport NFZ. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Dostęp: https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf (25.11.2020).
7. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British Journal of Haematology* 175(2):252–264.
8. Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, Spicka I, Markuljak I, Mihaylov G, Kolonic SO, Fink L, Toka KS, Björklöf K. (2018) Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in six Central and Eastern European countries. *Polish Archives of Internal Medicine*.
9. Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 18(6):e219–e240.
10. Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, Willey JP. (2020) Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Review of Hematology* 13(9):1017–1025.
11. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M-V, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 175(2):252–264.
12. Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, Spicka I, Markuljak I, Mihaylov G, Ostojic-Kolonic S, Fink L, Toka KS, Björklöf K. (2018) Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in selected Central and Eastern European countries. *Pol Arch Intern Med* 128(9):500–511.
13. Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 18(6):e219–e240.
14. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowejdotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. Dostęp: <http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf>.
15. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (4.11.2020).
16. ██████████ analiza ekonomiczna. Daratumumab (Darzalex®) stosowany podskórnie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego.
17. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.

11. Spis tabel

Tabela 1.	Kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego B.54 [1].....	10
Tabela 2.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii wskazane dla kodu ICD-10: C90.0 szpiczak mnogi [1].....	12
Tabela 3.	Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MM [1].....	13
Tabela 4.	Refundacja w ramach świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne (chemioterapia) [1].....	13
Tabela 5.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku.....	13
Tabela 6.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku.....	14
Tabela 7.	Liczba pacjentów otrzymujących daratumumab w 2019 r. – dane z serwisu IkarPro.....	15
Tabela 8.	Opinie ekspertów klinicznych - dorośli pacjenci z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.....	16
Tabela 9.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.....	16
Tabela 10.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.....	16
Tabela 11.	Opinie ekspertów klinicznych – odsetek pacjentów leczonych.....	17
Tabela 12.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.....	17
Tabela 13.	Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podst. zagranicznych rejestrów.....	19
Tabela 14.	Przechodzenie pacjentów na kolejnych linii leczenia – wartości wykorzystane w obliczeniach.....	19
Tabela 15.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów, u których drugie lub kolejne leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.....	19
	20
Tabela 17.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	22
	25
	26
	27
	27
	27
	27
	28
Tabela 24.	Rozpowszechnienie uwzględnionych interwencji – scenariusz istniejący.....	28
Tabela 25.	Rozpowszechnienie uwzględnionych interwencji – scenariusz nowy.....	29
Tabela 26.	Charakterystyka pacjentów – wartości uwzględnione w analizie.....	29
Tabela 27.	Dawkowanie uwzględnione w analizie.....	29
Tabela 28.	Średnia liczba mg DARA przypadająca na 1 podanie leku.....	30
Tabela 29.	Liczba mg DARA IV rozliczonych w ramach programu lekowego B.54 przypadających na 1 pacjenta.....	30
Tabela 30.	Średnia liczba dawek DARA IV, jaką pacjent otrzyma w roku.....	31
Tabela 31.	Średnia liczba dawek lenalidomidu, jaką pacjent otrzymuje w roku.....	31
Tabela 32.	Współczynnik liczby dawek lenalidomidu, którą pacjenci otrzymują w ramach programu lekowego B.54, do maksymalnej możliwej liczby dawek, jaką mogą otrzymać.....	31
Tabela 33.	Rzeczywista liczba dawek daratumumabu w roku – walidacja na podstawie danych dla lenalidomidu.....	32

12. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 47.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2.2 Rozdz. 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5, Rozdz. 2.6, Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatkowej stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatkowej stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2, Rozdz. A.1.1
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatkowej stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3, Rozdz. A.1.2
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4, Rozdz. A.1.3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4, Rozdz. A.1.5
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2

Wymaganie	Rozdział	
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy	
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5	
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdz. 3, Rozdz. 4
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	A.1
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy	
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 10	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		

Aneks A.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]