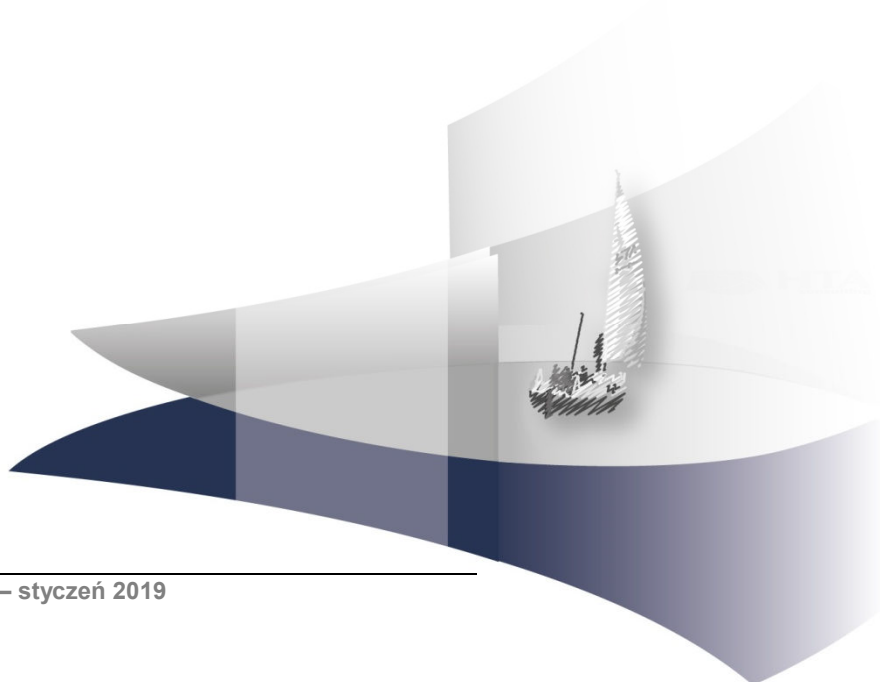


ANALIZA EKONOMICZNA

LETERMOWIR W PROFILAKTYCE REAKTYWACJI CYTOMEGALOWIRUSA U PACJENTÓW PO ALLOGENICZNYM PRZESZCZEPIE KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

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: 28 września 2018

Analizę uzupełniono w celu dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie znak OT.4330.20.2018.AKI.3. Uzupełnienie zakończono dnia 03.01.2019r.

Uzupełnienia dokonano w rozdziale 3.8.1.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	14
1.4. Komparator	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	16
2. METODYKA	18
2.1. Technika analityczna.....	18
2.2. Struktura modelu	19
2.3. Populacja docelowa	20
2.4. Porównywane interwencje	20
2.5. Perspektywa analizy	21
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	21
2.7. Efekty zdrowotne.....	21
2.8. Koszty.....	22
2.9. Dyskontowanie	22
2.10. Próg opłacalności.....	22
2.11. Analiza wrażliwości	23
3. DANE ŹRÓDŁOWE	25
3.1. Charakterystyka populacji.....	25
3.2. Efektywność interwencji.....	25
3.3. Czas trwania terapii letermowirem.....	29
3.4. Zdarzenia niepożądane.....	31
3.5. Śmiertelność ogólna.....	32
3.6. Śmiertelność pacjentów po 1. roku od allo-HSCT	33
3.7. Użyteczności stanów zdrowia	53
3.7.1. Jakość życia pacjentów w 1. roku po allo-HSCT.....	53
3.7.2. Jakość życia pacjentów po 1. roku od allo-HSCT	54
3.8. Koszty.....	55

3.8.1.	Koszt letermowiru.....	55
3.8.2.	Koszt terapii wyprzedzającej (PET).....	58
3.8.3.	Koszt monitorowania.....	62
3.8.4.	Koszt leczenia choroby CMV.....	63
3.8.5.	Koszt rehospitalizacji związanej z CMV.....	64
3.8.6.	Koszt leczenia zakażeń oportunistycznych.....	64
3.8.7.	Koszt GVHD.....	65
4.	WYNIKI	67
4.1.	Wyniki zdrowotne	67
4.2.	Wyniki ekonomiczne	67
4.2.1.	Perspektywa NFZ.....	67
4.2.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	68
4.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	69
4.3.1.	Perspektywa NFZ.....	69
4.3.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	71
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	73
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	73
5.2.	Wyniki.....	74
5.2.1.	Perspektywa NFZ.....	74
5.2.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	75
5.3.	Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	77
6.	WALIDACJA.....	78
6.1.	Walidacja wewnętrzna	78
6.2.	Walidacja konwergencji.....	78
6.3.	Walidacja zewnętrzna	79
7.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	80
8.	OGRANICZENIA.....	82
9.	DYSKUSJA	83
10.	BIBLIOGRAFIA	86
11.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	89
12.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	92
ANEKS A.	95
A.1.	Strategie wyszukiwania.....	95

A.1.1.	Analizy ekonomiczne	95
A.1.2.	Użyteczności	97
A.1.3.	Ryzyko względne dla śmiertelności po roku od allo-HSCT	99
A.2.	Odnalezione analizy ekonomiczne	100

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
Allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (<i>Chronic Myeloid Leukemia</i>)
CMV	Cytomegalowirus (<i>Cytomegalovirus</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>Graft Versus Host Disease</i>)

HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplant</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LTV	Letermowir (<i>Letemovir</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
MDS	Zespoły mielodysplastyczne (<i>MyeloDysplastic Syndrome</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PCM	Szpiczak plazmocytowy (<i>Plasma Cell Myeloma</i>)
PET	Terapia wyprzedzająca (<i>Preemptive therapy</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
R+	Seropozytywni względem cytomegalowirusa biorcy
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SAA	Ciężka niedokrwistość aplastyczna (<i>Severe Aplastic Anemia</i>)

SE Błąd standardowy
(*Standard Error*)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Prevymis® (letermowiru, LTV) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa (CMV, ang. *cytomegalovirus*) i rozwojowi choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych (CMV(+)), będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*).

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii letermowirem (LTV) oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci CMV(+), będących biorcami allo-HSCT bez względu na wyjściowe ryzyko reaktywacji zakażenia.

Terapia letermowirem została porównana z brakiem leczenia (placebo, PLC).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowana aplikacja wykorzystuje strukturę drzewa decyzyjnego, w ramach którego przeprowadzono symulację postępu infekcji CMV, efektów terapii oraz powiązanych efektów zdrowotnych u pacjentów CMV-seropozytywnych po allo-HSCT. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, dane o śmiertelności naturalnej oraz dane związane z efektywnością terapii zgodne badaniem klinicznym uwzględnionym w przeprowadzonej analizie klinicznej.

Dane dotyczące skuteczności terapii oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z badania odnalezionego w ramach analizy klinicznej.

Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ. Ponadto wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego dotyczące praktyki klinicznej stosowanej w rozważanej populacji pacjentów. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury oraz wyników z badania klinicznego. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania, koszty terapii wyprzedzającej, koszt leczenia choroby CMV, koszt rehospitalizacji związanej z CMV, koszt leczenia zakażeń oportunistycznych, koszt leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, na podstawie danych z badania klinicznego dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń

obejmuje oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla LTV. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 134 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki).

■ Wyniki

[Redacted content]

■ Wnioski końcowe

[Redacted content]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Prevymis® (letermowiru, LTV) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa (CMV, ang. *cytomegalovirus*) i rozwojowi choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych (CMV(+)), będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Dorośli pacjenci CMV(+), będących biorcami allo-HSCT bez względu na wyjściowe ryzyko reaktywacji zakażenia.

Interwencja

Letermowir w postaci tabletek lub wlewów¹ (w przypadku przeciwwskazań do terapii doustnej); w schemacie podawania zgodnym z aktualną charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), tj. w dziennej dawce wynoszącej 480 mg lub w dawce zredukowanej do 240 mg u pacjentów stosujących jednocześnie cyklosporynę.

Komparatory

Brak leczenia (placebo, PLC)

Punkty końcowe

- lata życia (LY, ang. *Life Years*),
- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*),

¹ Przyjęto, że wszystkie podania dożylnie LTV będą wykonywane w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem allo-HSCT, a koszt tej terapii będzie zawarty w kosztach tej hospitalizacji. Z tego względu forma dożylna nie jest przedmiotem wniosku.

- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*; HSCT) to zabieg polegający na transplatacji krwiotwórczych komórek macierzystych hematopoezy (krwiotworzenia). Procedura ta ma na celu odtworzenie uszkodzonego układu krwiotwórczego pacjenta (np. w wyniku chemioterapii i/lub radioterapii) lub zastąpienie patologicznej hematopoezy szpikiem osoby zdrowej. Źródłem komórek macierzystych może być szpik kostny, krew pępowinowa oraz krew obwodowa. W zależności od typu dawcy wyróżnia się przeszczepy autologiczne i allogeniczne. Przeszczep autologiczny polega na podaniu pacjentowi jego własnych komórek macierzystych, które pobrano od chorego przed rozpoczęciem leczenia o działaniu mieloablacyjnym (niszczącym układ krwiotwórczy). Z kolei przeszczep allogeniczny komórek macierzystych układu krwiotwórczego (allo-HSCT) pochodzi od osoby niebędącej bliźniakiem jednojajowym w stosunku do biorcy. Dawcą może być członek rodziny chorego, a także, w przypadku braku dawcy rodzinnego, osoba niespokrewniona [1].

Zakażenia wirusowe w transplantologii należą do najczęstszych powikłań u biorców przeszczepów. Obok efektów bezpośrednich w postaci rozwoju objawów klinicznych, pośrednio wpływają na przeżycie pacjentów mając związek z powikłaniami potransplantacyjnymi, niepowodzeniami transplantacji, a także zgonami po HSCT. W patogenezie zakażeń największą rolę odgrywają herpeswirusy. Do tej grupy należy m.in. wirus cytomegalii (ang. *cytomegalovirus*; CMV). Ze względu na status serologiczny CMV, wśród biorców i dawców można wyróżnić pacjentów:

- seropozytywnych (CMV(+)) – tj. pacjentów, u których we krwi oznaczono swoiste przeciwciała - immunoglobuliny klasy G (IgG) lub klasy M (IgM) - przeciw wirusowi CMV;
- seronegatywnych (CMV(-)) – tj. pacjentów niemających przeciwciał przeciwko wirusowi CMV we krwi [1].

Ludzki wirus cytomegalii (CMV) klasyfikowany jest jako ludzki herpeswirus 5 (*human herpesvirus 5*, HHV-5). Cykl życiowy CMV składa się z fazy litycznej oraz fazy latentnej (stan uśpienia). Po wnikięciu wirusa do komórek gospodarza w fazie litycznej zainicjowana zostaje tzw. produktywna infekcja, w wyniku której dochodzi do namnażania i składania wirusowych cząstek potomnych w zaatakowanej komórce. Po połączeniu z odpowiednimi białkami, wiriony potomne opuszczają komórkę, niszcząc ją i przechodzą do atakowania innych komórek. Proces ten, w populacji ogólnej, przebiega najczęściej bezobjawowo lub towarzyszą mu objawy grypopodobne. Z kolei faza latentna, charakteryzuje się ograniczoną ekspresją białek wirusowych. Jest to jeden z mechanizmów pozwalających na unikanie odpowiedzi układu immunologicznego, co tym samym uniemożliwia całkowitą eliminację wirusa z organizmu. Przypuszcza się, iż genom wirusa po pierwotnym zakażeniu utrzymywany jest w monocytach i makrofagach gospodarza w formie latentnej przez całe życie. Komórki te są głównym rezerwuarem uśpionego CMV. Podczas latencji wirus jest względnie

nieszkodliwy i jego obecności nie towarzyszą żadne objawy chorobowe. Reaktywacji wirusa CMV sprzyja obniżona odporność immunologiczna oraz toczące się w organizmie procesy zapalne. U pacjentów poddanych przeszczepieniu prowadzone leczenie immunosupresyjne oraz reakcja zapalna inicjowana antygenami allogenicznymi przeszczepu są czynnikiem prowadzącym do reaktywacji wirusa i zapoczątkowania jego replikacji [1].

CMV cechuje się niezwykle szerokim rozpowszechnieniem, a wyłącznym rezerwuarem wirusa jest człowiek. Do przeniesienia zakażenia dochodzi poprzez kontakt bezpośredni z osobą zakażoną lub jej wydzielinami, po przetoczeniu zakażonej krwi lub przeszczepieniu zakażonych narządów i komórek. Należy przy tym zauważyć, iż do pierwotnego zakażenia CMV najczęściej dochodzi już w dzieciństwie [1].

U pacjentów po allo-HSCT, aktywne namnażanie wirusa może wystąpić w wyniku infekcji:

- pierwotnej, czyli zakażenia seronegatywnego biorcy, które nastąpiło wraz z przetoczeniem produktów krwi z leukocytami latentnie zainfekowanymi wirusem CMV;
- wtórnej, czyli reaktywacji CMV u seropozytywnego biorcy lub nadkażenia (superinfekcji) innym szczepem CMV u seropozytywnego biorcy [1].

Infekcja CMV po allo-HSCT jest najczęściej wynikiem infekcji wtórnej [1].

U osób z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym zakażenie CMV w większości przypadków przebiega bezobjawowo, gdyż replikacja wirusa kontrolowana jest przez komórki T układu odpornościowego. W rzadkich przypadkach wirus może wywołać łagodną postać cytomegalii, tzw. zespół mononukleozopodobny, podczas którego występują objawy grypopodobne. U osób będących w stanie immunosupresji (m.in. po allo-HSCT) infekcja CMV może wywołać cytomegalię o przebiegu od łagodnego do ciężkiego, zagrażającego życiu. Do rozwoju zakażenia CMV dochodzi w ciągu pierwszych trzech miesięcy po przeszczepie z uwagi na okres najsilniejszej immunosupresji w tym okresie. Ujawnienie zakażenia CMV występuje najczęściej między 45 a 60 dniem po allo-HSCT, jednak w przypadku stosowania profilaktyki przeciwwirusowej infekcja może pojawić się znacznie później (nawet do 100 dni po przeszczepie) [1].

Diagnostyka CMV jest obecnie stosowana rutynowo u pacjentów w stanie immunosupresji. Przed procedurą przeszczepienia konieczne jest określenie seroprewalencji dawcy oraz biorcy, a u pacjentów po HSCT monitorowanie wirerii wykonuje się co najmniej raz na tydzień przez minimum 100 dni od przeszczepienia. W tym celu wykorzystuje się głównie metody serologiczne oraz metody molekularne (oparte na ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy) [1].

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX18 [2].

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane (240 mg i 480mg)

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (240 mg i 480mg) [2].

Mechanizm działania

Letermowir hamuje kompleks terminazy DNA CMV, który jest niezbędny do rozdzielania i łączenia DNA potomnych wirusów, tym samym zaburza dojrzewanie wirionów [2].

Wskazania do stosowania

Produkt wskazany w celu zapobiegania reaktywacji CMV i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], po zabiegu allogenicznego przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) [2].

Dawkowanie

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów po allo-HSCT [2].

Zalecana dawka to jedna tabletką 480 mg na dobę przyjmowana w trakcie lub niezależnie od posiłku [2].

Podawanie produktu można rozpocząć przed przeszczepem lub po jego wykonaniu (nie później niż 28 dni po HSCT). W ramach profilaktyki zaleca się stosowanie produktu przez 100 dni po HSCT lub przez okres dłuższy niż 100 dni u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko późnej reaktywacji CMV. Stosowanie produktu powyżej 100 dni każdorazowo wymaga oszacowania stosunku korzyści do ryzyka, gdyż w badaniach klinicznych nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności LTV stosowanego w tak długi horyzoncie czasowym [2].

W przypadku równoczesnego stosowania produktu z cyklosporyną zaleca się zmniejszenie dawki do 240 mg raz na dobę.

- Jeśli leczenie cyklosporyną rozpoczyna się w trakcie terapii produktem Prevymis®, następną dawkę produktu należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę.

- Jeśli leczenie cyklosporyną zostało przerwane w trakcie terapii produktem Prevymis®, następną dawkę produktu należy zwiększyć do 480 mg raz na dobę [2].

Jeśli podawanie cyklosporyny zostało czasowo wstrzymane ze względu na jej duże stężenie we krwi, nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu Prevymis® [2].

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu Prevymis® ze względu na wiek, u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby, u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [2].

Nie zaleca się stosowania produktu Prevymis® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i pacjentów, u których jednocześnie występują umiarkowane zaburzenia czynności wątroby i umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek [2].

Status rejestracyjny

Letermowir (Prevymis®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską dnia 8 stycznia 2018 roku [1].

Status refundacyjny w Polsce

Preparat Prevymis® nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce [3].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

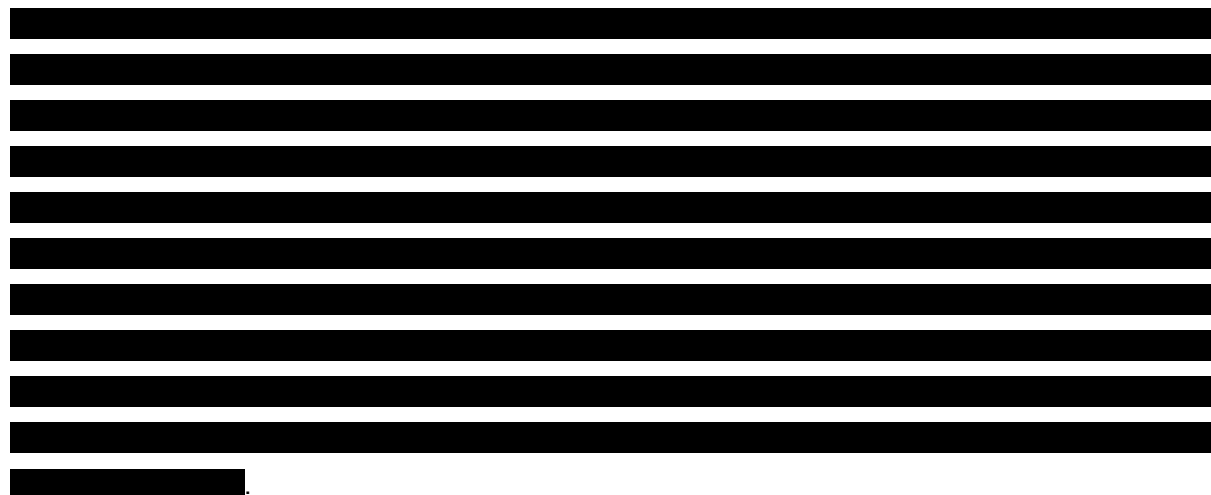
1.4. Komparator

- Brak leczenia (placebo, PLC)

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA [4] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a wybrane komparatory powinny stanowić interwencje, które w warunkach praktyki klinicznej w Polsce mogą zostać zastąpione przez LTV. Ponadto zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [5], ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane przed wprowadzeniem LTV na rynek, zgodnie wskazują, iż rutynowa profilaktyka za pomocą dostępnych na rynku leków (m.in. gancyklowir, walgancyklowir, acyklowir) w populacji pacjentów CMV(+) po allo-HSCT nie jest rekomendowana z uwagi na ich niekorzystny profil bezpieczeństwa. W części dokumentów znajdują się, co prawda, zalecenia dotyczące profilaktyki w zawężonej populacji (np. pacjenci wysokiego ryzyka, chorzy z GVHD),

jednakże są one niespójne i mają niską siłę rekomendacji. Jedyna rekomendacja o wysokiej klasie zaleceń dotycząca stosowania profilaktyki CMV pochodzi z europejskich wytycznych ECIL z 2017 r. i odnosi się do ocenianej interwencji. LTV, zgodnie z tymi zaleceniami, można stosować w szerokiej grupie CMV(+) biorców przeszczepów allo-HSCT. Analiza wytycznych praktyki klinicznej, pokazuje tym samym, iż LTV jest lekiem innowacyjnym, który nie ma odpowiednika w dotychczasowym postępowaniu i stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów [1].



Z uwagi na fakt, że zdecydowana większość pacjentów CMV(+) po allo-HSCT w polskiej praktyce klinicznej nie otrzymuje żadnej profilaktyki w kierunku reaktywacji CMV LTV w ramach analiz HTA zostanie porównany z brakiem aktywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT. Podejście takie stanowi odzwierciedlenie zarówno wytycznych, jak również rzeczywistej praktyki klinicznej [1].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [6], w ramach której odnaleziono badanie randomizowane porównujące efektywność letermowiru z placebo [7–10]. W badaniu tym wykazano, że odsetek pacjentów, u których wdrożono leczenie przeciwwirusowe u pacjentów z potwierdzoną wiremią CMV, inaczej terapię wyprzedzającą (PET, ang. *preemptive therapy*) w 24 tygodniu po przeszczepie był istotnie statystycznie mniejszy w grupie otrzymującej LTV (17,2%) niż brak leczenia (placebo, PLC) (42,4%). Statystycznie istotną przewagę LTV nad PLC stwierdzono również w tym samym zakresie w 14 tygodniu po przeszczepie, odpowiednio 6,5% i 40,2%.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności LTV w porównaniu z PLC, analizę dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów

jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest w następujących przypadkach:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Biorąc pod uwagę spostrzeżenia opisane wyżej, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W celu spełnienia wytycznych przedstawiono również wyniki analizy efektywności kosztów względem zyskanych lat życia.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane porównujące bezpośrednio LTV i PLC [7–10]. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5] nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [11].

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.10).

2.2. Struktura modelu

W ramach analizy przeprowadzono dostosowanie modelu ekonomicznego otrzymanego od Zamawiającego [12].

Analizę przeprowadzono w oparciu o model drzewa decyzyjnego, w ramach którego przeprowadzono symulację rozwoju infekcji CMV, efektów terapii oraz powiązanych efektów zdrowotnych u pacjentów CMV-seropozytywnych po allo-HSCT.

W rozważanym modelu uwzględniono wszystkie istotne efekty zdrowotne z badania klinicznego [7–10], dotyczące:

- wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV,
- wystąpienia choroby CMV,
- wystąpienia powikłań związanych z CMV, tj. infekcje oportunistyczne (infekcja bakteryjna, infekcja grzybicza), choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, ang. *graft versus host disease*),
- ponownej hospitalizacji związanej z CMV,
- śmiertelności z dowolnej przyczyny.

Zgodnie ze strukturą modelu dorośli CMV-seropozytywni allogeniczni biorcy HSCT wchodzi do drzewa decyzyjnego i mogą być leczeni letermowirem lub nie otrzymywać terapii tym lekiem. Następnie po upływie określonego czasu przeprowadzane jest badanie w celu ustalenia, czy u pacjenta rozwinęło się klinicznie istotna infekcja CMV. W przypadku potwierdzenia obecności infekcji zostaje wdrożona terapia wyprzedzająca (PET, ang. *preemptive therapy*), natomiast pacjenci bez stwierdzonego zakażenia nie otrzymują tej terapii. W kolejnych węzłach drzewa decyzyjnego ocenia się, czy u pacjentów rozwinęła się choroba CMV i inne powikłania związane z CMV, takie jak infekcja bakteryjna, zakażenie grzybicze lub choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). Drzewo decyzyjne obejmuje okres dożywności – w pierwszej kolejności okres obserwacji badania (48 tygodni), a następnie długoterminową ekstrapolację kosztowej efektywności profilaktyki CMV w odniesieniu do pacjentów żyjących na koniec tego okresu wykorzystując szacowaną długość życia biorców allo-HSCT.

Dla każdego stanu zdrowia w modelu przypisano odpowiednie koszty i użyteczności.

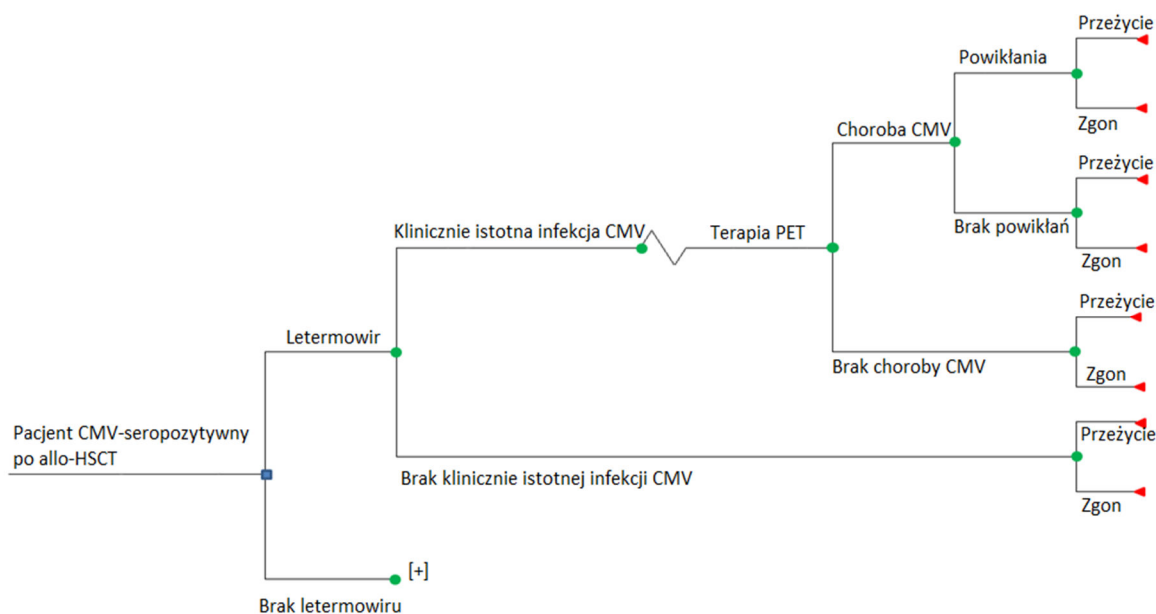
W niniejszej analizie uwzględniono następujące warianty długości horyzontu czasowego:

- 48 tygodni (okres obserwacji po transplantacji w badaniu klinicznym),
- horyzont dożywotni oparty na danych o efektach zdrowotnych w 48. tygodniu badania klinicznego.

Ponadto model umożliwia uwzględnienie innych wariantów horyzontu czasowego.

Strukturę modelu zaprezentowano na poniższym schemacie (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu



Założono, że terapia LTV stosowana w ramach hospitalizacji związanej z allo-HSCT nie będzie generować dodatkowych kosztów dla płatnika, gdyż koszt tej terapii będzie zawarty w kosztach hospitalizacji. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu LTV, lek podawany w trybie ambulatoryjnym będzie refundowany w ramach wykazu otwartego. Przyjęto również, że wszystkie podania dożylnie LTV będą wykonywane w ramach hospitalizacji. Z tego względu forma dożylna nie jest przedmiotem wniosku.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci CMV(+), będących biorcami allo-HSCT bez względu na wyjściowe ryzyko reaktywacji zakażenia i status serologiczny dawcy.

2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność LTV oceniona została w porównaniu z brakiem leczenia.

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla interwencji ocenianej przyjęto na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [2], badania klinicznego [7–10] oraz przeprowadzonego badania ankietowego. Szczegóły przedstawiono w rozdziałach 3.3 i 3.8.1.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

W ramach wariantu podstawowego analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, na podstawie danych z badania klinicznego dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni.

Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [4].

W celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT [4] przeprowadzono analizę wrażliwości dla horyzontu czasowego. Jako wariant alternatywny przyjęto horyzont obserwacji badania klinicznego [7–10], tj. 48 tygodni.

2.7. Efekty zdrowotne

Dostosowywany model uwzględnia następujące efekty zdrowotne:

- klinicznie istotna infekcja CMV,
- rozwój choroby CMV,
- rehospitalizacja związana z CMV,
- zakażenie oportunistyczne,
- rozwój choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft versus host disease*),
- zgon z dowolnej przyczyny,
- jakość życia,
- występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wyprzedzającą (PET, ang. *preemptive therapy*).

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2, 3.4 i 3.7

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności w poszczególnych punktach czasowych uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badania klinicznego [7–10] uwzględnionego w analizie klinicznej [6] oraz wyników przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy PubMed [13]. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.6 oraz w Aneksie A.1.2.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania,
- koszty terapii wyprzedzającej,
- koszty związane z efektami zdrowotnymi:
 - koszt leczenia choroby CMV,
 - koszt rehospitalizacji związanej z CMV,
 - koszt leczenia zakażeń oportunistycznych,
 - koszt leczenia GVHD,
- koszty związane z terapią PET.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.10. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków,

środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 zł [11, 14].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 300 000 zł.

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 10 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków dotyczących efektów zdrowotnych w poszczególnych punktach czasowych, odsetka pacjentów stosujących cyklosporynę oraz użyteczności przyjęto rozkład beta na

odcinku $[0; 1]$; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;

- dla parametrów związanych z wiekiem pacjentów, czasem trwania leczenia (np. ocenianej interwencji lub terapii wyprzedzającej) oraz liczby wizyt monitorujących w roku przyjęto rozkład normalny zgodnie z założeniami oryginalnego modelu.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- odsetka pacjentów stosujących cyklosporynę,
- użyteczności po 1. roku od allo-HSCT,
- śmiertelności po 1. roku od allo-HSCT,
- kosztów stanów zdrowia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyki początkowe populacji określono na podstawie badania klinicznego [8] i zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.
Charakterystyki początkowe

Parametr	Wartość (SE)
Wiek [lata]	██████
Odsetek mężczyzn	██████

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność letermowiru i PLC przyjęto na podstawie badania klinicznego [7–10] uwzględnionego w analizie klinicznej [6]. Wykorzystano dane populacji FAS (*Full Analysis Set*) obejmującej pacjentów z randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku oraz bez wykrywalnego DNA wirusa CMV w pierwszym dniu rozpoczęcia terapii.

W badaniu klinicznym odsetki pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV oraz pacjentów, u których nastąpił rozwój choroby CMV były raportowane w 14. i 24. tygodniu po przeszczepie. Częstość rehospitalizacji związanych z CMV, zakażeń oportunistycznych, choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) oraz zgon z dowolnej przyczyny oceniane były w 14., 24. i 48. tygodniu po przeszczepie.

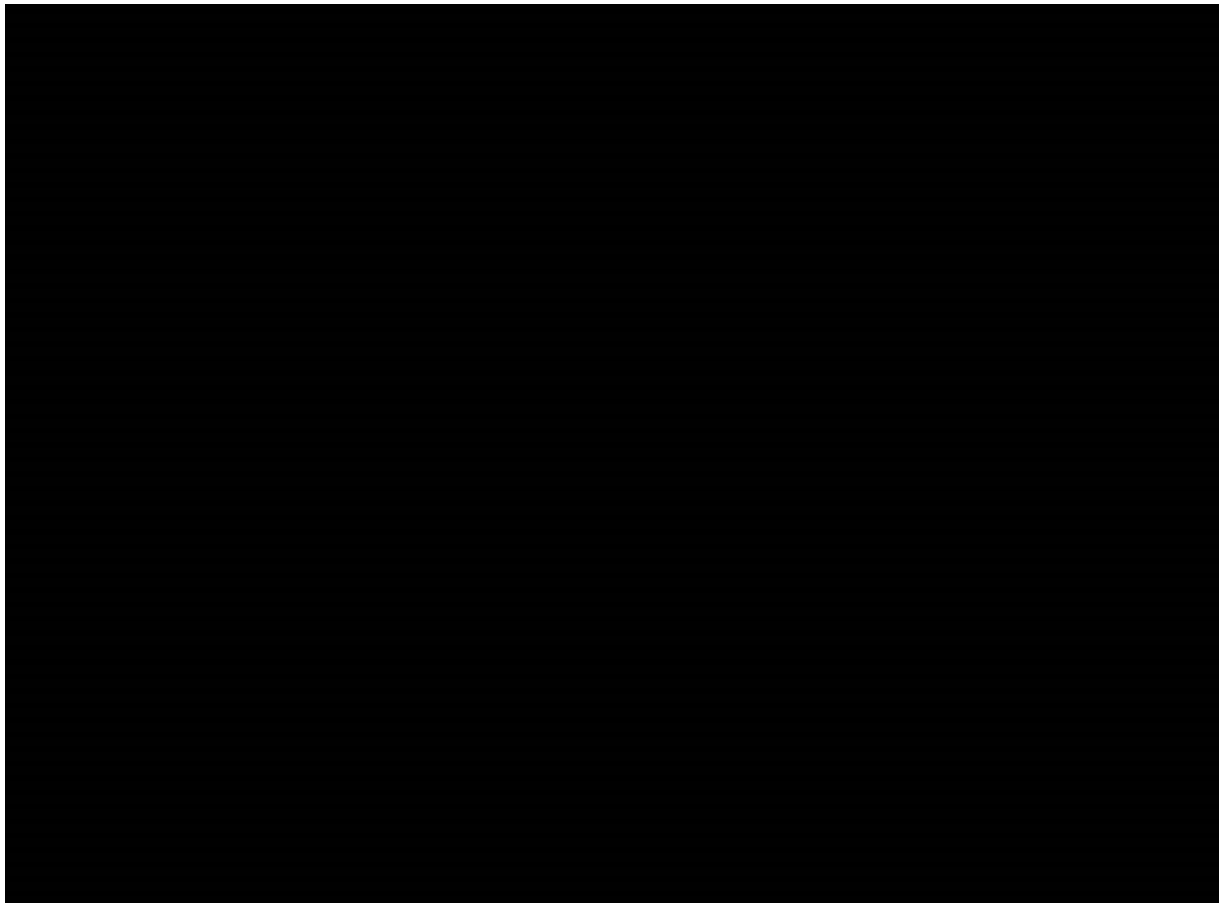
W przypadku zdarzeń, dla których były dostępne krzywe Kaplana-Meiera, prawdopodobieństwo ich wystąpienia zostało wyznaczone na podstawie tych krzywych. Dane te obejmują:

- klinicznie istotną infekcję CMV – na podstawie krzywej określającej czas do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej PET (Wykres 1),
- rozwój choroby CMV (Wykres 2),
- zgon z dowolnej przyczyny.

Wartości oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera uwzględniają cenzorowanie. Ponadto odzwierciedlają rzeczywistą częstość zdarzeń wśród pacjentów, dla których były dostępne dane. W analizie nie uwzględniono podejścia NC=F (*Non-Completer = Failure*), które również było prezentowane w badaniu klinicznym. Podejście to polega na założeniu, że pacjenci utraceni z badania

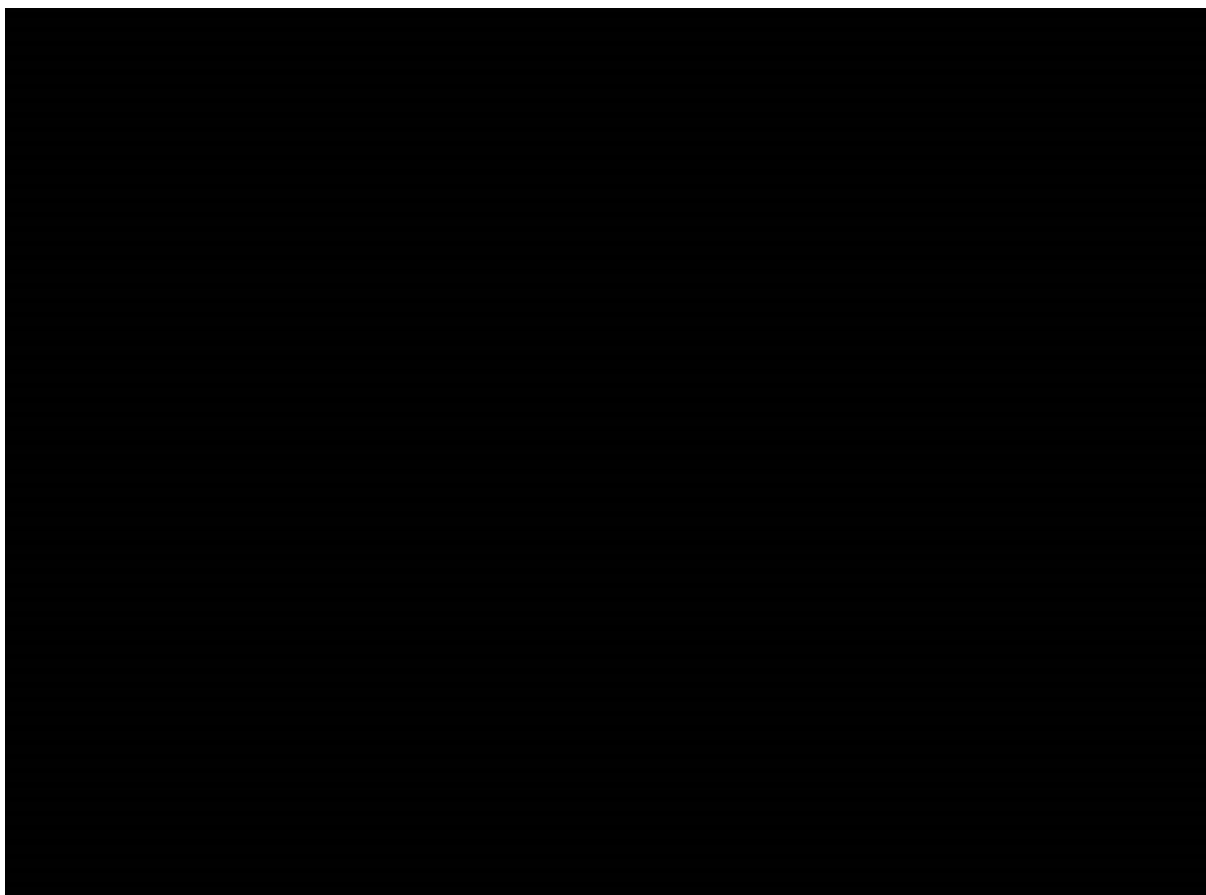
to pacjenci z niepowodzeniem leczenia, a w rezultacie zawyża ono odsetek pacjentów, u których wystąpiło rozważane zdarzenie.

Wykres 1.
Krzywa Kaplana-Meiera – czas do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej PET



linia ciągła – LTV, linia przerywana – PLC

Wykres 2.
Krzywa Kaplana-Meiera – rozwój choroby CMV



linia ciągła – LTV, linia przerywana – PLC

W przypadku, gdy krzywe Kaplana-Meiera nie były prezentowane w badaniu, zastosowano rzeczywiste odsetki pacjentów w poszczególnych punktach czasowych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia bez uwzględnienia cenzorowania. Dane te obejmują:

- rehospitalizacje związane z CMV,
- zakażenie oportunistyczne,
- rozwój choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD).

Poniżej zestawiono wyniki z 14. tygodnia, 24. tygodnia oraz 48. tygodnia obserwacji od momentu wykonania przeszczepu (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4).

Tabela 2.
Porównanie efektywności LTV z PLC w 14. tygodniu po przeszczepie

Parametr	14. tydzień (~100 dni)	
	LTV	Brak leczenia
Klinicznie istotna infekcja CMV	■	■
Rozwój choroby CMV	■	■
Rehospitalizacja związana z CMV	■	■

Parametr	14. tydzień (~100 dni)	
	LTV	Brak leczenia
Zakażenie oportunistyczne	■	■
Rozwój choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD)	■	■
Zgon z dowolnej przyczyny	■	■

Tabela 3.
Porównanie efektywności LTV z PLC w 24. tygodniu po przeszczepie

Parametr	24. tydzień (~6 miesięcy)	
	LTV	Brak leczenia
Klinicznie istotna infekcja CMV	■	■
Rozwój choroby CMV	■	■
Rehospitalizacja związana z CMV	■	■
Zakażenie oportunistyczne	■	■
Rozwój choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD)	■	■
Zgon z dowolnej przyczyny	■	■

Tabela 4.
Porównanie efektywności LTV z PLC w 48. tygodniu po przeszczepie

Parametr	48. tydzień (~1 rok)	
	LTV	Brak leczenia
Klinicznie istotna infekcja CMV	■	■
Rozwój choroby CMV	■	■
Rehospitalizacja związana z CMV	■	■
Zakażenie oportunistyczne	■	■
Rozwój choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD)	■	■
Zgon z dowolnej przyczyny	■	■

bd – brak danych

W analizie wykorzystano dane kliniczne z możliwie najdłuższego przedziału czasowego, tj. 48 tygodni. Założono, że odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV oraz odsetek pacjentów, u których nastąpił rozwój narządowej choroby CMV będą takie, jak w 24. tygodniu (Tabela 5).

Tabela 5.
Dane o efektywności LTV i PLC przyjęte w analizie podstawowej – w 48. tygodniu po przeszczepie

Parametr	48. tydzień (~1 rok)	
	LTV	Brak leczenia
Klinicznie istotna infekcja CMV	■	■
Rozwój narządowej choroby CMV	■	■

Parametr	48. tydzień (~1 rok)	
	LTV	Brak leczenia
Rehospitalizacja związana z CMV	■	■
Zakażenie oportunistyczne	■	■
Rozwój choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD)	■	■
Zgon z dowolnej przyczyny	■	■

a) założono wartości takie jak w 24. tygodniu po przeszczepie

3.3. Czas trwania terapii letermowirem

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [2] stosowanie letermowiru należy rozpocząć po HSCT. Stosowanie produktu leczniczego Prevymis® można rozpocząć w dniu przeszczepu i nie później niż 28 dni po przeszczepie. Stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki, należy kontynuować przez 100 dni po przeszczepie.

Zgodnie z badaniem klinicznym [8] średni czas stosowania LTV wynosi ■. Na podstawie danych w nim zawartych wyznaczono, że sposób podania w ramach tego okresu czasowego obejmuje średnio:

- ■ podania w formie dożylniej,
- ■ podania w formie doustnej.

Przez początkową część terapii letermowirem pacjent będzie przebywał w szpitalu w ramach procedury przeszczepu. Średnią długość hospitalizacji związanej z przeszczepem wyznaczono na podstawie histogramów liczby dni pobytu w szpitalu w związku z procedurą S22 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA oraz S23 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego zgodnie ze statystykami JGP za 2017 rok [15] (Tabela 6).

Tabela 6.
Średnia długość hospitalizacji związanej z przeszczepem allogenicznych komórek krwiotwórczych

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Długość hospitalizacji - średnia (dni)
S22 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	136	37,6
S23 - Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	332	38,5
Średnia długość hospitalizacji związanej z przeszczepem (dni)		38,3

Dane na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce uzyskano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w maju 2018 roku w polskich ośrodkach hematologicznych. Do badania włączono 6 lekarzy specjalistów z zakresu hematologii i/lub transplantologii z 6 różnych ośrodków, w których

wykonywane są zabiegi allo-HSCT. Roczna liczba allo-HSCT przeprowadzonych pod opieką jednego lekarza wynosiła średnio ■, w tym średnio ■ przeszczepów (■) dotyczyło pacjentów CMV(+). Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

Zgodnie z przeprowadzonym badaniem ankietowym, procedura przeszczepu nie jest wykonywana od razu pierwszego dnia hospitalizacji związanej z procedurą allo-HSCT i następuje średnio w ■. dniu hospitalizacji (Tabela 7).

Tabela 7.
Doba hospitalizacji, w której wykonywane jest allo-HSCT

Doba hospitalizacji, w której wykonywane jest allo-HSCT	
Ekspert 1	■
Ekspert 2	■
Ekspert 3	■
Ekspert 4	■
Ekspert 5	■
Ekspert 6	■
Średnia ważona	■

Ponadto średnia liczba dni od momentu wykonania allo-HSCT do rozpoczęcia podawania LTV w badaniu RCT wyniosła ■. Na podstawie tych danych wyznaczono, że w trakcie hospitalizacji związanej z przeszczepem będzie podawany średnio przez ■ (Tabela 8). Biorąc pod uwagę średnią sumaryczną liczbę dni stosowania LTV z badania RCT (■), w ramach leczenia ambulatoryjnego LTV będzie podawany przez średnio ■ (Tabela 9).

Tabela 8.
Liczba dni stosowania LTV w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepem

Parametr	Liczba dni	Źródło
Długość hospitalizacji związanej z allo-HSCT (dni), w tym:	38,3	Statystyki JGP 2017
Liczba dni od momentu rozpoczęcia hospitalizacji do dnia wykonania allo-HSCT	■	Badanie ankietowe
Liczba dni od allo-HSCT do podania LTV	■	Średnia z badania RCT
Liczba dni stosowania LTV w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepem	■	

Tabela 9.
Liczba dni stosowania LTV w ramach leczenia ambulatoryjnego

Parametr	Liczba dni	Źródło
Średnia liczba dni stosowania LTV, w tym:	■	Wartość z oryginalnego modelu, średnia z badania RCT
Liczba dni stosowania LTV w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepem	■	Liczba dni stosowania LTV w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepem (Tabela 8)
Liczba dni stosowania LTV w ramach leczenia ambulatoryjnego	■	

3.4. Zdarzenia niepożądane

W przypadku zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*) związanych z podaniem LTV lub komparatora, rozważono w niniejszej analizie jedynie takie w stopniu ciężkim (SAE). Zgodnie z badaniem Marty 2017 SAE wystąpiło u ■ pacjentów leczonych letermowirem i u ■ pacjentów otrzymujących placebo. Jednocześnie jedynie ■ pacjentów doświadczyło SAE związanego z podaniem letermowiru i ■ związanych z leczeniem placebo (Tabela 10).

Tabela 10.
Odsetek pacjentów z SAE w badaniu klinicznym

	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło AE (n/N)	
	LTV	Placebo
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)	■	■
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) związane z lekiem	■	■

■
■.

W dostosowywanym modelu ekonomicznym daje możliwość uwzględnienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wyprzedzającą (PET). ■

■
■
■
■.

Tabela 11.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z PET przyjęta w analizie

Zdarzenie niepożądane związane z PET	Częstość AE
Neutropenia	■
Trombocytopenia	■
Leukopenia	■

3.5. Śmiertelność ogólna

W celu określenia śmiertelności ogólnej wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [16] za 2017 rok. Dane te zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2017)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00446	0,00361	51	0,00724	0,00272
1	0,00028	0,00023	52	0,00797	0,00301
2	0,00019	0,00015	53	0,00877	0,00334
3	0,00013	0,00010	54	0,00964	0,00370
4	0,00010	0,00008	55	0,01059	0,00409
5	0,00009	0,00008	56	0,01161	0,00452
6	0,00009	0,00008	57	0,01270	0,00499
7	0,00009	0,00008	58	0,01386	0,00550
8	0,00009	0,00007	59	0,01509	0,00605
9	0,00009	0,00007	60	0,01640	0,00665
10	0,00010	0,00007	61	0,01778	0,00730
11	0,00010	0,00008	62	0,01922	0,00801
12	0,00011	0,00010	63	0,02073	0,00877
13	0,00013	0,00012	64	0,02231	0,00960
14	0,00017	0,00014	65	0,02394	0,01048
15	0,00022	0,00016	66	0,02565	0,01143
16	0,00032	0,00019	67	0,02741	0,01243
17	0,00045	0,00022	68	0,02926	0,01350
18	0,00059	0,00024	69	0,03121	0,01463
19	0,00071	0,00026	70	0,03329	0,01585
20	0,00080	0,00026	71	0,03555	0,01718
21	0,00085	0,00025	72	0,03806	0,01866
22	0,00088	0,00024	73	0,04086	0,02035
23	0,00090	0,00023	74	0,04404	0,02232

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
24	0,00093	0,00023	75	0,04765	0,02464
25	0,00097	0,00023	76	0,05174	0,02741
26	0,00101	0,00025	77	0,05635	0,03068
27	0,00105	0,00026	78	0,06148	0,03454
28	0,00109	0,00028	79	0,06715	0,03903
29	0,00114	0,00031	80	0,07332	0,04420
30	0,00121	0,00033	81	0,07999	0,05005
31	0,00128	0,00035	82	0,08713	0,05659
32	0,00136	0,00038	83	0,09474	0,06381
33	0,00145	0,00041	84	0,10280	0,07171
34	0,00154	0,00045	85	0,11135	0,08029
35	0,00165	0,00050	86	0,12041	0,08955
36	0,00177	0,00055	87	0,13001	0,09949
37	0,00191	0,00060	88	0,14024	0,11018
38	0,00207	0,00067	89	0,15116	0,12164
39	0,00225	0,00075	90	0,16272	0,13389
40	0,00246	0,00084	91	0,17525	0,14710
41	0,00270	0,00094	92	0,18851	0,16120
42	0,00298	0,00105	93	0,20250	0,17620
43	0,00329	0,00118	94	0,21722	0,19212
44	0,00364	0,00131	95	0,23268	0,20894
45	0,00402	0,00146	96	0,24886	0,22666
46	0,00444	0,00163	97	0,26575	0,24526
47	0,00490	0,00181	98	0,28334	0,26473
48	0,00541	0,00200	99	0,30162	0,28504
49	0,00596	0,00222	100	0,32054	0,30613
50	0,00657	0,00246		–	

3.6. Śmiertelność pacjentów po 1. roku od allo-HSCT

Dostosowywany model ekonomiczny uwzględni również zwiększoną śmiertelność pacjentów żyjących co najmniej rok po allo-HSCT w zależności od poniższych jednostek chorobowych będących wskazaniem do przeszczepu:

- ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *acute myeloid leukemia*),
- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*),
- zespoły mielodysplastyczne (MDS, ang. *myelodysplastic syndrome*),
- chłoniak,

- ciężka niedokrwistość aplastyczna (SAA, ang. *severe aplastic anemia*),
- przewlekła białaczka szpikowa (CML, ang. *chronic myeloid leukemia*),
- przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*),
- mielofibroza,
- szpiczak plazmocytowy (PCM, ang. *plasma cell myeloma*),
- inne.

Rozważane są lata 1-15 po transplantacji, dla których zaimplementowane są wartości ryzyka względnego (RR) dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną. Dla pacjentów żyjących powyżej 15 lat uwzględnione są 3 warianty ekstrapolacji danych:

- śmiertelność po allo-HSCT równa śmiertelności ogólnej (RR=1),
- przyjęty średni RR z lat 10-15,
- przyjęty średni RR z lat 1-15.

Finalnie dla każdego roku wartości RR zostały uśrednione wagami określającymi częstość wykonywania allo-HSCT ze względu na wskazanie.

W celu określenia częstości wykonywania allo-HSCT w zależności od wskazania w Polsce wykorzystano dane z biuletynów Poltransplantu [17] (Tabela 13). W latach 2011-2016 w Polsce wykonanych było 3125 przeszczepów allo-HSCT. Wyróżniono wskazania uwzględnione w modelu, a pozostałe wymienione w biuletynach Poltransplantu zostały zakwalifikowane jako inne.

Tabela 13.
Rozkład allo-HSCT ze względu na wskazanie

Jednostka chorobowa	AML	ALL	MDS	Chłoniak	SAA	CML	CLL	Mielo-fibroza	PCM	Inne
Liczba allo-HSCT	1208	642	204	210	217	156	64	112	61	251
% allo-HSCT	38,7%	20,5%	6,5%	6,7%	6,9%	5,0%	2,0%	3,6%	2,0%	8,0%

W celu odnalezienia współczynników RR dla śmiertelności po roku od allo-HSCT w odniesieniu do populacji ogólnej przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [13]. Zastosowaną strategię przeszukania przedstawiono w Aneksie (rozdz. A.1.3). Poszukiwano długoterminowych badań przeprowadzonych wśród pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych żyjących i wolnych od choroby pierwotnej co najmniej rok od transplantacji, pozwalających określić współczynniki RR dla śmiertelności tych pacjentów w porównaniu z populacją ogólną w kolejnych latach po przeszczepie.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 6 badań bezpośrednio prezentujących współczynniki RR dla śmiertelności (Andersen 1999 [18], Atsuta 2016 [19], Bhatia 2007 [20], Goldman 2010 [21], Socie 1999 [22], Wingard 2011 [23]) oraz 2 badania, na podstawie których było możliwe wyznaczenie odpowiednich współczynników RR dla śmiertelności (Nivison-Smith 2009 [24], van Gelder 2017 [25]). Większość badań dotyczyła pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 2 lata od

przeszczepu, dwa badania włączały pacjentów żyjących co najmniej 5 lat po przeszczepie (Goldman 2010, Nivison-Smith 2009). Nie odnaleziono badań włączających pacjentów bezpośrednio rok po otrzymanym przeszczepie.

Badanie Andersen 1999 [18] obejmuje pacjentów żyjących i wolnych od pierwotnej choroby po 2 latach od przeszczepu szpiku z 14 państw z rejestru *International Bone Marrow Transplant Registry* (1487 po AML i 729 po SAA). Jednym z celów tego badania było ustalenie, czy wskaźniki umieralności pacjentów po przeszczepie spowodowanym AML lub SAA powracają po pewnym czasie do poziomu odpowiadającego populacji ogólnej. W publikacji tej skonstruowano model regresji proporcjonalnego hazardu Coxa pozwalający wyznaczyć względną śmiertelność pacjentów po przeszczepie w porównaniu z populacją ogólną w zależności od wieku w momencie przeszczepu (<16 r.ż., 16-25 r.ż., >25 r.ż.) występowania GVHD po przeszczepie oraz stadium choroby pierwotnej (łagodna, umiarkowana, ciężka).

Tabela 14.
Współczynniki regresji dla ryzyka względnego śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu do śmiertelności ogólnej – badanie Andersen 1999

Zmienna	Liczba pacjentów		Odsetek pacjentów		Współczynnik regresji		
	AML	SAA	AML	SAA	AML	SAA	
Ostra GVHD	Brak	1119	584	75%	80%	1	1
	Wystąpiła	368	145	25%	20%	0,241	1,351
Przewlekła GVHD	Brak	875	465	59%	64%	1	1
	Opanowana	236	81	16%	11%	0,300	0,468
	Aktywna	376	183	25%	25%	0,414	1,344
Wiek w jakim został wykonany przeszczep	<16 r.ż.	332	284	22%	39%	1	1
	16-25 r.ż.	350	251	24%	34%	-0,716	-0,863
	>25 r.ż.	805	194	54%	27%	-1,339	-1,614
Stadium choroby	Wczesne	1132	–	76%	–	1	–
	Umiarkowane	162	642	11%	88%	0,666	1
	Zaawansowane	193	87	13%	12%	0,463	1,168

Na podstawie danych sczytanych z krzywej określającej RR wśród pacjentów <16 r.ż. bez wystąpienia GVHD ze wczesnym stadium choroby (Wykres 3) oraz powyższych współczynników regresji i częstości występowania poszczególnych czynników ryzyka, wyznaczono wartości RR dla śmiertelności wszystkich pacjentów w badaniu oraz pacjentów dorosłych po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną (Tabela 15). Ze względu na uwzględnione w badaniu przedziały wiekowe, przyjęto, że wartości ryzyka względnego dla pacjentów dorosłych są tożsame z wartościami RR dla pacjentów >16 r.ż. W niektórych przypadkach obliczenia prowadziły do wartości RR poniżej 1, oznaczającej niższą umieralność pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną, co jest klinicznie mało wiarygodne. Dla tych punktów czasowych przyjęto wartość RR równą 1.

Wykres 3.

RR dla śmiertelności wśród pacjentów <16 r.ż. bez wystąpienia GVHD ze wczesnym stadium choroby w porównaniu z populacją ogólną – badanie Andersen 1999

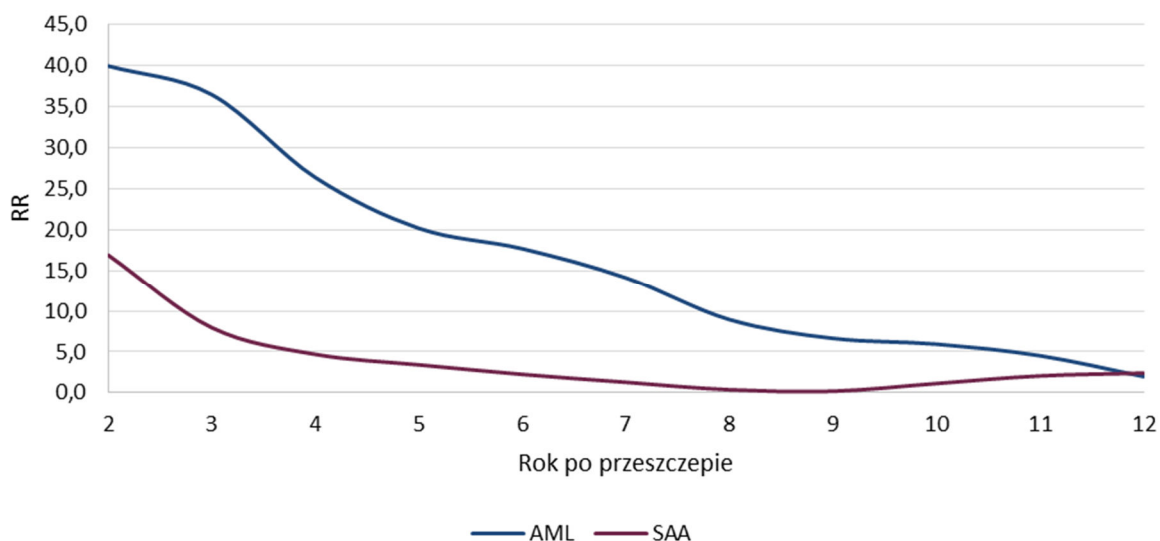


Tabela 15.

Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Andersen 1999

Rok po allo-HSCT	<16	16-25	>25	Dorośli ^a pacjenci z badania	Wszyscy pacjenci z badania
AML					
2	59,7	29,2	15,6	19,7	28,7
3	34,7	17,0	9,1	11,5	16,7
4	28,2	13,8	7,4	9,3	13,6
5	20,8	10,2	5,5	6,9	10,0
6	18,5	9,1	4,9	6,1	8,9
7	20,2	9,9	5,3	6,7	9,7
8	15,3	7,5	4,0	5,1	7,3
9	5,9	2,9	1,5	2,0	2,8
10	5,4	2,7	1,4	1,8	2,6
11	3,4	1,7	0,9	1,1	1,6
12	1,5	0,7	0,4	1,0 ^b	1,0 ^b
Liczba pacjentów	332	350	805	–	–
SAA					
2	75,4	31,8	15,0	24,5	44,3
3	48,5	20,4	9,6	15,7	28,5
4	39,0	16,4	7,8	12,7	22,9
5	32,8	13,8	6,5	10,6	19,3
6	27,9	11,8	5,5	9,1	16,4
7	21,1	8,9	4,2	6,8	12,4

Rok po allo-HSCT	<16	16-25	>25	Dorośli ^a pacjenci z badania	Wszyscy pacjenci z badania
8	10,8	4,6	2,2	3,5	6,4
9	14,2	6,0	2,8	4,6	8,4
10	7,9	3,3	1,6	2,6	4,7
11	5,5	2,3	1,1	1,8	3,2
12	2,4	1,0	0,5	1,0 ^b	1,4
Liczba pacjentów	284	251	194	–	–

a) >16 r.ż.

b) ze względu na otrzymanie w wyniku obliczeń wartość <1, przyjęto wartość 1

Pacjenci z publikacji Andersen 1999 stanowili subpopulację badania Socie 1999 [22] obejmującego 6 691 pacjentów z rozpoznaniem pierwotnym AML, ALL, CML i SAA z rejestru *International Bone Marrow Transplant Registry*, wolnych od choroby co najmniej 2 lata po przeszczepie. W badaniu tym podano RR śmiertelności po przeszczepie szpiku w odniesieniu do populacji ogólnej jedynie w 2-3 punktach czasowych w zależności od choroby pierwotnej (Tabela 16).

Tabela 16.

Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Socie 1999

Rok po allo-HSCT	AML	ALL	CML	SAA
2	19,2	20,1	11,2	30,8
5	10,2	25,9	11,2	–
6	–	–	–	3,9
9	4,5	–	–	–
10	–	15,4	19,1	–

Badanie Atsuta 2016 [19] obejmowało 11 047 pacjentów z japońskiej bazy danych TRUMP, którzy byli wolni od nawrotu choroby co najmniej 2 lata po pierwszym allogenicznym HSCT w latach 1974-2007. Pierwotna diagnoza pacjentów obejmowała m.in. AML, ALL, CML oraz inne białaczki, chłoniaki, SAA, zaburzenia mieloproliferacyjne, wrodzoną niewydolność szpiku kostnego. Współczynnik RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną w latach 2-4 i >5 od allo-HSCT raportowano dla wszystkich jednostek chorobowych łącznie (Tabela 17).

Tabela 17.

Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Atsuta 2016

Rok po allo-HSCT	RR
2-4	16,1
>5	7,4

Celem publikacji Bhatia 2007 [20] była ocena późnej śmiertelności wśród 1479 pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 2 lata po allo-HSCT wykonanym w jednej z następujących chorobach układu krwiotwórczego: AML, CML, ALL, NHL, SAA i IEM. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną w zależności od roku po allo-HSCT niezależnie od rozpoznania pierwotnego zestawiono poniżej (Tabela 18). Wartość RR wynosząca poniżej 1 dla okresu powyżej 21 lat po przeszczepie wynika najprawdopodobniej z niewielkiej liczebności pacjentów uwzględnionej w tym okresie.

Tabela 18.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Bhatia 2007

Rok po allo-HSCT	RR
2-5	77,5
6-10	8,3
11-15	3,7
16-20	2,9
≥21	0,3

Badanie Goldman 2010 [21] włączało 2 444 pacjentów, którzy otrzymali mieloablacyjne allo-HSCT z powodu CML w fazie przewlekłej w latach 1978-1998 i utrzymali remisję choroby przez co najmniej 5 lat. W publikacji na wykresie został przedstawiony RR dla śmiertelności wśród tych pacjentów w porównaniu z populacją ogólną. Wartości sczytane z tego wykresu przedstawiono poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CML w porównaniu z populacją ogólną – badanie Goldman 2010

Rok po allo-HSCT	RR
6	2,9
7	3,1
8	3,2
9	4,3
10	2,5
11	6,0
12	5,6
13	6,2
14	2,8
15	2,4
16	5,2

Wartości sczytane z wykresu

Celem badania Wingard 2011 [23] była ocena długoterminowego przeżycia wśród pacjentów, którzy żyją i są wolni od choroby co najmniej 2 lata po allo-HSCT. Obejmowało ono 10 632 pacjentów z międzynarodowego rejestru CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*), u których przeszczep został wykonany w latach 1980-2003 we wskazaniach AML, ALL, MDS, Chłoniak i SAA. Poniżej przedstawiono wartości RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną szcztane z wykresu z badania Wingard 2011 w latach 2-15 po allo-HSCT dla poszczególnych chorób pierwotnych (Tabela 20).

Tabela 20.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Wingard 2011

Rok po allo-HSCT	AML	ALL	MDS	Chłoniak	SAA
2	10,50	17,70	10,30	8,05	8,05
3	17,50	30,90	15,80	12,00	11,30
4	15,80	30,60	13,40	14,00	8,91
5	11,80	24,90	9,73	14,20	7,66
6	10,90	20,40	9,18	10,50	6,80
7	10,50	17,90	8,77	6,09	6,72
8	9,14	18,30	7,51	4,14	6,88
9	7,97	17,30	9,61	2,81	5,86
10	6,95	14,20	13,80	4,45	5,55
11	7,58	12,40	14,30	8,44	5,23
12	9,61	11,00	13,20	14,60	7,34
13	10,30	12,20	13,40	19,50	8,83
14	9,77	15,80	16,70	16,70	7,89
15	11,60	13,00	29,40	7,42	8,44

Wartości szcztane z wykresu

Badanie Nivison-Smith 2009 [24] raportowało dane 688 pacjentów z rejestru ABMTRR (*Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry*) wolnych od choroby co najmniej 5 lat po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych wykonanym w latach 1992-2001 w Australii i Nowej Zelandii z powodu ALL, AML, CML lub MDS. W publikacji tej nie raportowano RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną. Zamiast tego prezentowano wykres z rocznymi współczynnikami RR dla przeżycia całkowitego pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną. Ponadto przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia biorców allo-HSCT w latach 6-10 po przeszczepie (Tabela 21).

Tabela 21.
Przeżycie pacjentów po allo-HSCT – badanie Nivison-Smith 2009

Rok po allo-HSCT	Współczynnik RR dla przeżycia pacjentów w danym roku po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną ^a	Prawdopodobieństwo przeżycia po allo-HSCT
6	0,992	0,990

Rok po allo-HSCT	Współczynnik RR dla przeżycia pacjentów w danym roku po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną ^a	Prawdopodobieństwo przeżycia po allo-HSCT
7	0,988	0,977
8	0,988	0,963
9	0,978	0,906
10	0,994	0,896

a) Wartości sczytane z wykresu

Na podstawie powyższych danych wyznaczono współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów w danym roku po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną (Tabela 22). Uzyskane wyniki charakteryzują się dużą wrażliwością na wartości sczytane z wykresu. Ze względu na możliwy niewielki błąd sczytania, wyznaczone wartości RR obarczone są niepewnością.

Tabela 22.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – na podstawie badania Nivison-Smith 2009

Rok po allo-HSCT	Współczynnik RR dla śmiertelności
6	5,1
7	10,4
8	5,8
9	1,5
10	2,0

Badanie van Gelder 2017 obejmuje 2 589 pacjentów z rejestru EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*), u których wykonano allo-HSCT w latach 2000-2010 z powodu CLL. W publikacji nie raportowano bezpośrednio wartości RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną. Przedstawiono w niej wykres porównujący całkowite przeżycie mężczyzn i kobiet po allo-HSCT oraz w populacji ogólnej w latach 2-10 po allo-HSCT. Wartości sczytane z tego wykresu przedstawiono poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Przeżycie całkowite w populacji ogólnej i wśród pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL

Rok	Przeżycie całkowite - Populacja ogólna		Przeżycie całkowite - Pacjenci po allo-HSCT z powodu CLL	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
2	99,9%	99,9%	99,3%	99,3%
3	99,3%	98,8%	93,1%	92,1%
4	98,8%	97,9%	86,5%	85,0%
5	98,2%	97,8%	81,9%	80,6%
6	97,9%	96,3%	74,8%	76,3%
7	97,4%	95,0%	73,8%	73,2%

Rok	Przeżycie całkowite - Populacja ogólna		Przeżycie całkowite - Pacjenci po allo-HSCT z powodu CLL	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
8	96,8%	93,9%	73,7%	69,0%
9	96,0%	93,0%	69,8%	65,5%
10	95,6%	91,4%	69,8%	62,8%

Wartości sczytane z wykresu

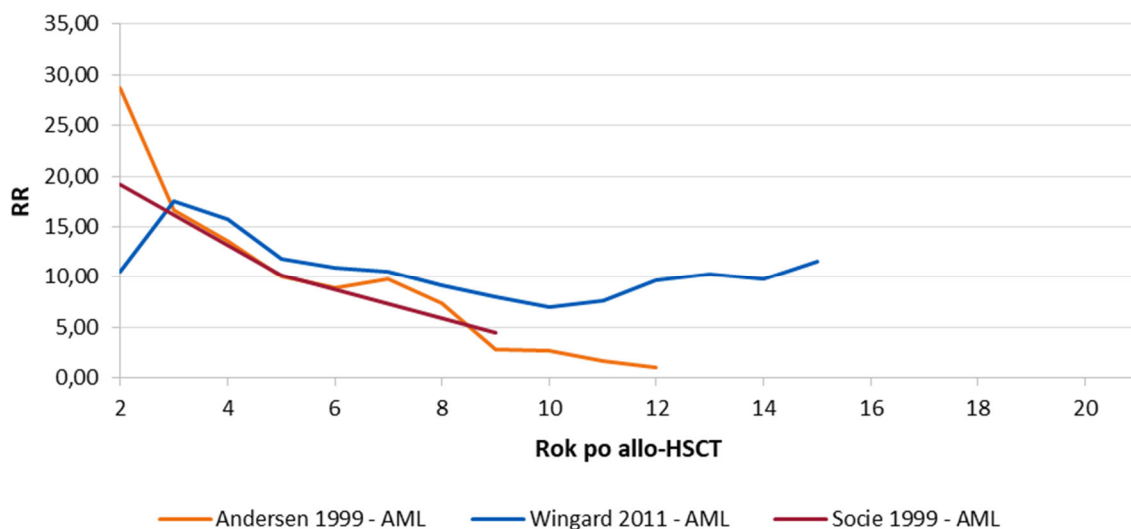
Na podstawie powyższych danych oraz przy uwzględnieniu, że 74% pacjentów w badaniu stanowili mężczyźni, wyznaczono współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL w porównaniu z populacją ogólną (Tabela 24). Uzyskane wyniki charakteryzują się dużą wrażliwością na wartości sczytane z wykresu. Ze względu na zastosowanie w obliczeniach dwóch zestawów danych sczytanych z wykresów oraz zakres błędu ich sczytania, wyznaczone wartości RR obarczone są znaczną niepewnością.

Tabela 24.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL w porównaniu z populacją ogólną – na podstawie badania van Gelder 2017

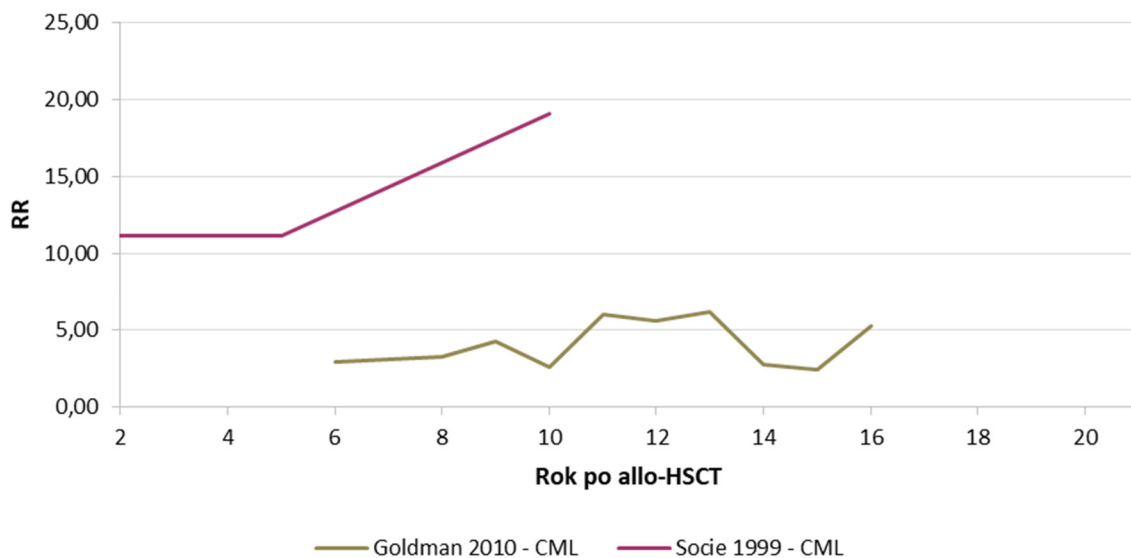
Rok po allo-HSCT	RR
2	5,0
3	7,2
4	10,0
5	19,7
6	5,2
7	3,0
8	4,3
9	5,2
10	2,3

Na wykresach poniżej zestawiono wartości RR w zależności od jednostki chorobowej będącej wskazaniem do allo-HSCT wyznaczone na podstawie odnalezionych publikacji (Wykres 4, Wykres 5, Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9, Wykres 10). Na wykresie przedstawiono również dane z badań prezentujących RR dla śmiertelności dla różnych chorób łącznie (Wykres 11).

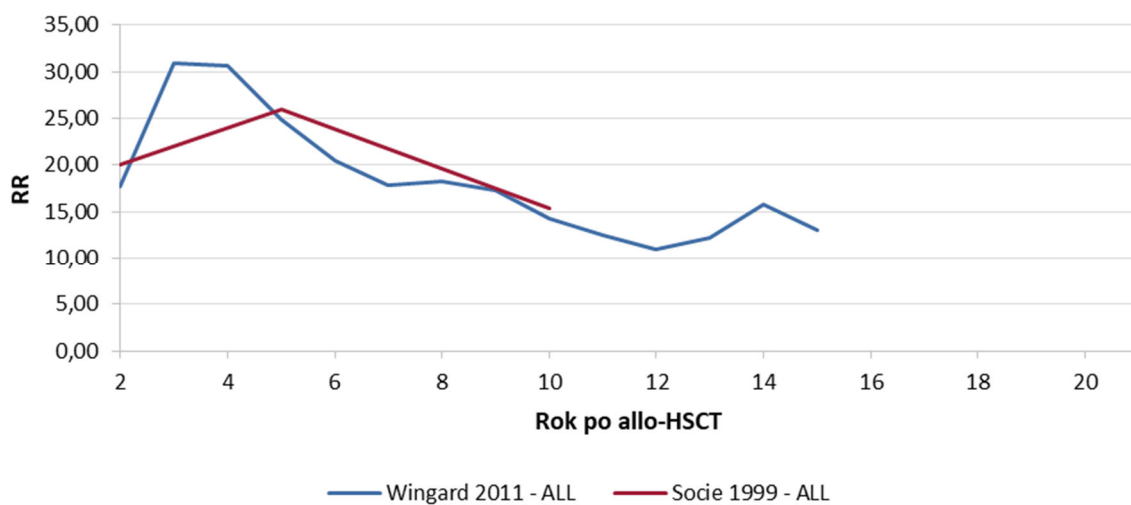
Wykres 4.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu AML w porównaniu z populacją ogólną



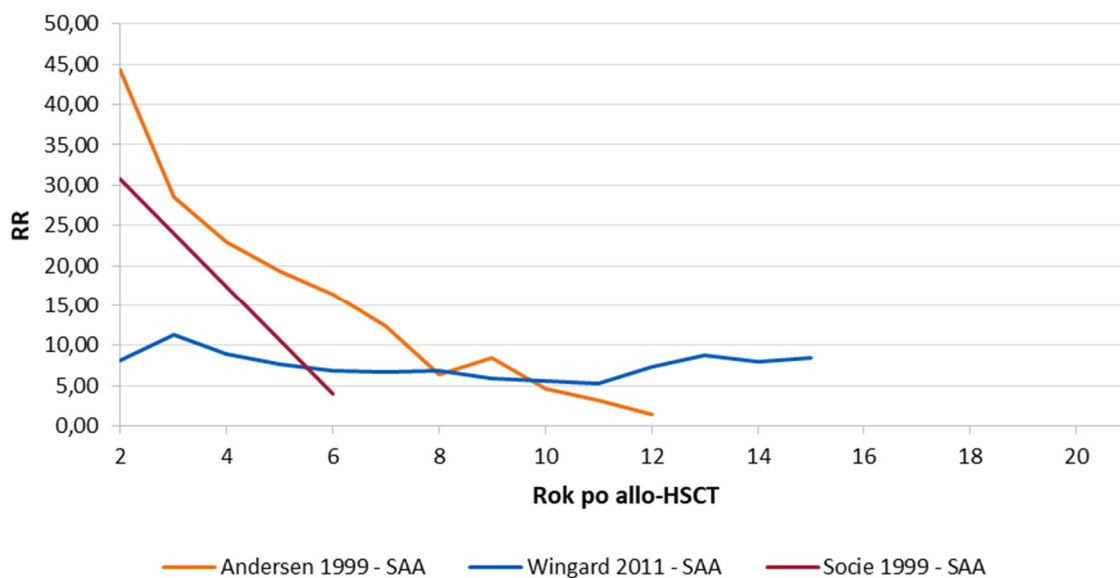
Wykres 5.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CML w porównaniu z populacją ogólną



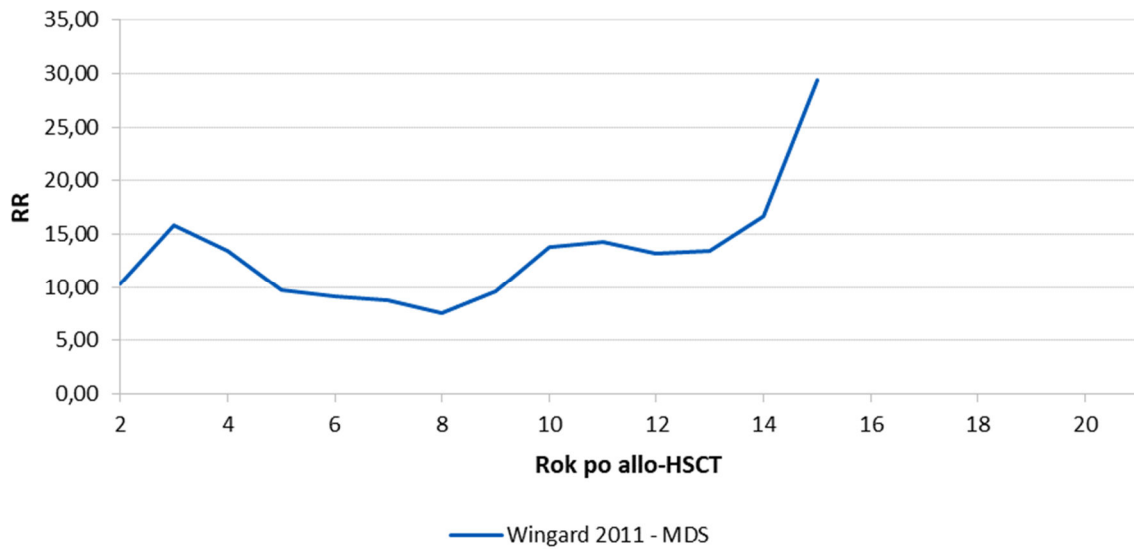
Wykres 6.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu ALL w porównaniu z populacją ogólną



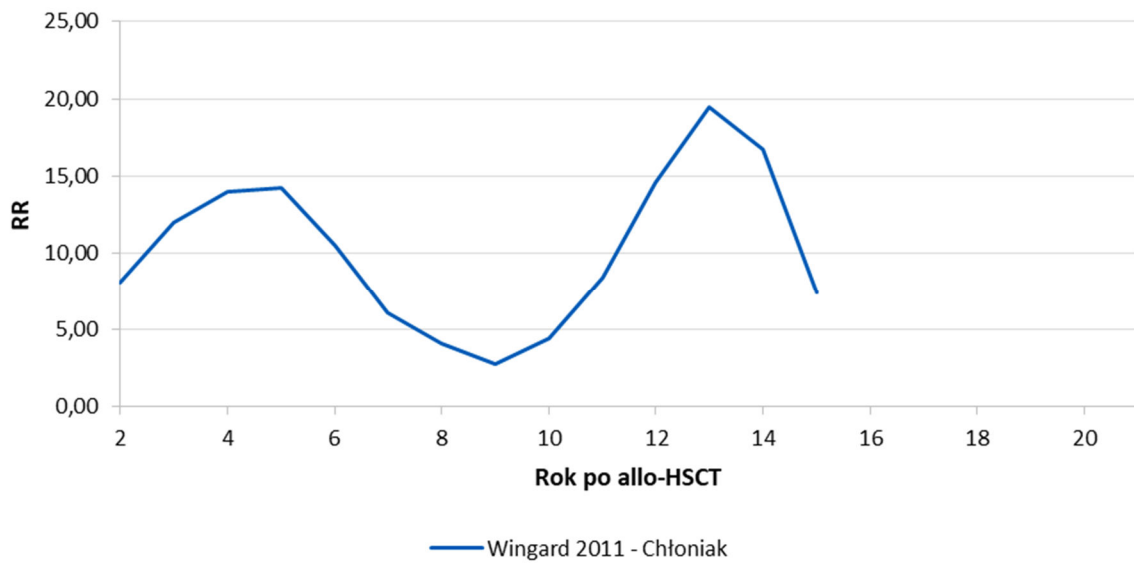
Wykres 7.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu SAA w porównaniu z populacją ogólną



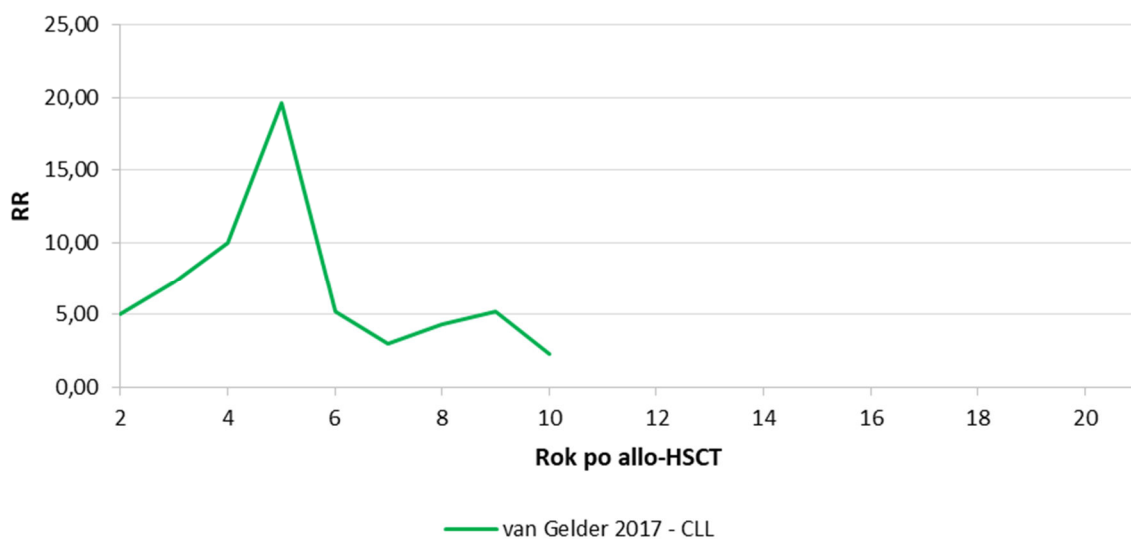
Wykres 8.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu MDS w porównaniu z populacją ogólną



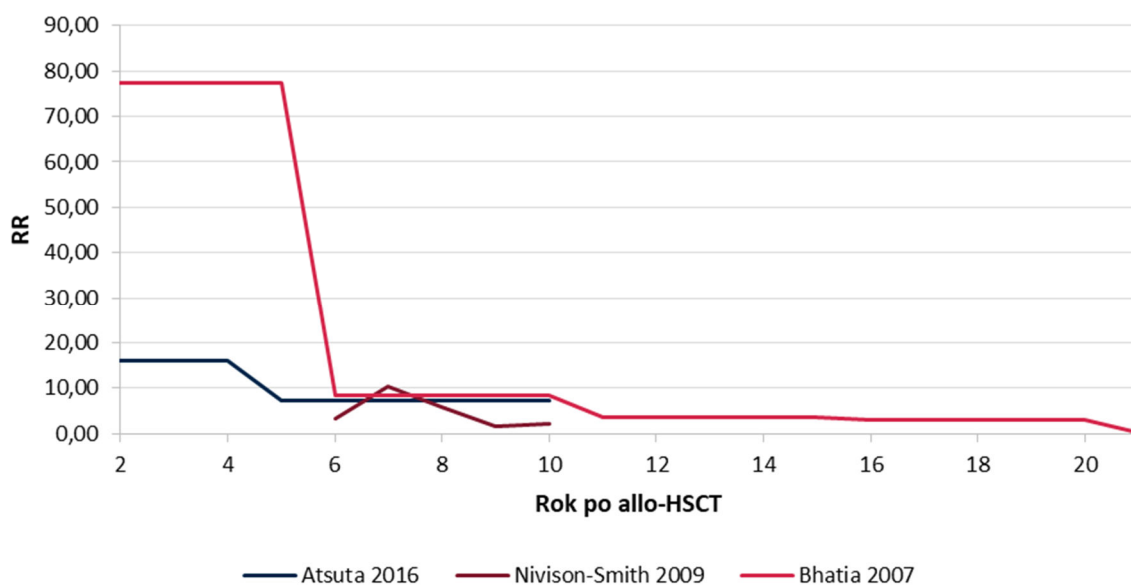
Wykres 9.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu chłoniaka w porównaniu z populacją ogólną



Wykres 10.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL w porównaniu z populacją ogólną



Wykres 11.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu różnych jednostek chorobowych łącznie w porównaniu z populacją ogólną



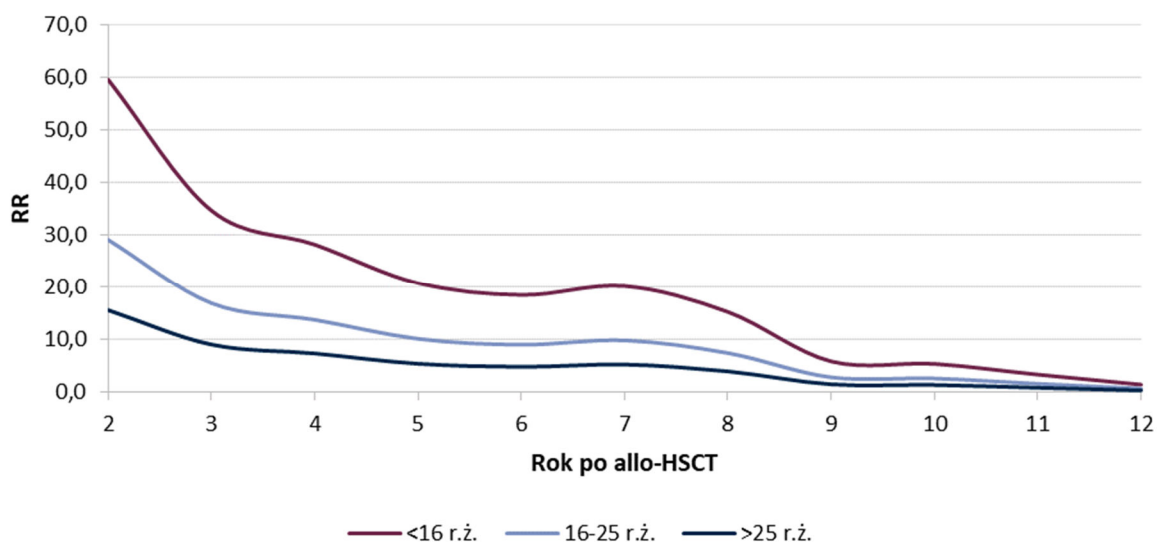
Ze względu na widoczne różnice w wartościach ryzyka względnego dla śmiertelności w zależności od choroby pierwotnej, w dalszych rozważaniach uwzględniono jedynie badania prezentujące oddzielnie współczynniki RR dla poszczególnych jednostek chorobowych.

Publikacją, która obejmuje współczynniki RR dla największej liczby uwzględnionych w modelu jednostek chorobowych prowadzących do allo-HSCT oraz obejmuje jeden z najdłuższych okresów po przeszczepie jest badanie Wingard 2011 (Tabela 20). Dane z tej publikacji wykorzystano w analizie podstawowej.

Zgodnie z danymi dostępnymi w odnalezionych publikacjach, w im młodszym wieku wykonywany jest przeszczep, tym długoterminowa śmiertelność tych pacjentów jest wyższa (Wykres 12, Wykres 13) [18]. Tym samym współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną są wyższe w przypadku dzieci w porównaniu z populacją dorosłych pacjentów.

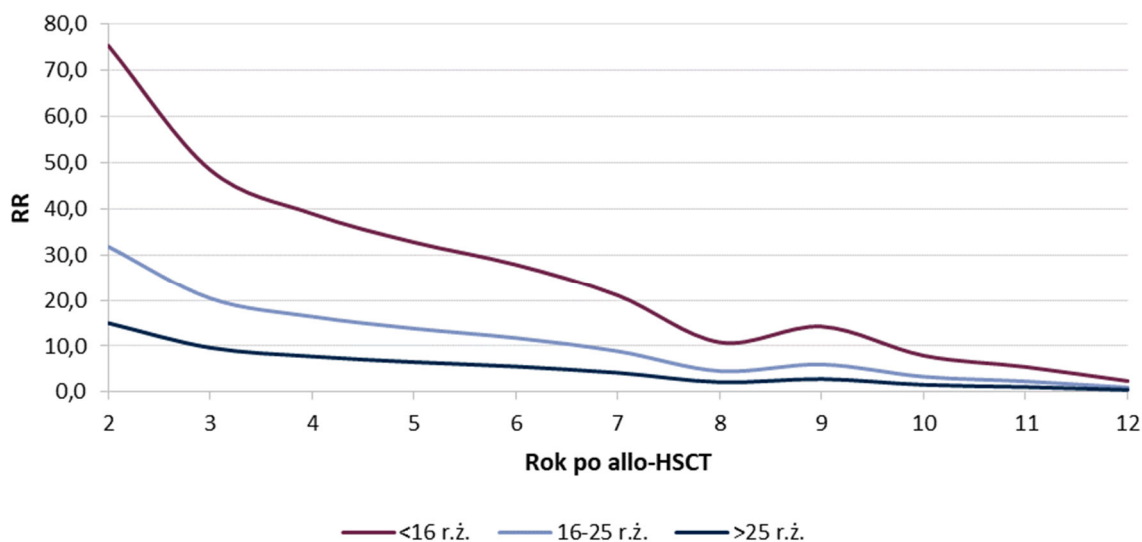
Wykres 12.

Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu AML w porównaniu z populacją ogólną w zależności od wieku otrzymania przeszczepu, pacjenci bez GVHD, łagodna postać choroby – badanie Andersen 1999



Wykres 13.

Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu SAA w porównaniu z populacją ogólną w zależności od wieku otrzymania przeszczepu, pacjenci bez GVHD, łagodna postać choroby – badanie Andersen 1999



Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów dorosłych, a do badania Wingard 2011 włączano pacjentów bez względu na wiek, zastosowanie danych z tego badania w odniesieniu do

populacji docelowej prowadziłyby z dużym prawdopodobieństwem do zawyżenia śmiertelności. W celu skorygowania wartości z tego badania, na podstawie badań Andersen 1999, Atsuta 2016 i Bhatia 2007, w których prezentowano współczynniki RR w zależności od wieku, wyznaczono mnożniki stanowiące iloraz RR dla pacjentów dorosłych oraz RR dla wszystkich pacjentów w badaniu (dorośli i dzieci). Obliczenia dotyczące mnożników przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27). W przypadku badania Andersen 1999 wartości mnożników były takie same w każdym roku po allo-HSCT. Badanie Atsuta 2016 zostało wykluczone z dalszych rozważań, ponieważ dotyczy populacji japońskiej.

Tabela 25.
Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – badanie Andersen 1999

Rok po allo-HSCT	RR		Mnożnik dorośli / wszyscy
	Dorośli ^a	Wszyscy	
AML			
2	19,7	28,7	0,69
3	11,5	16,7	0,69
4	9,3	13,6	0,69
5	6,9	10,0	0,69
6	6,1	8,9	0,69
7	6,7	9,7	0,69
8	5,1	7,3	0,69
9	2,0	2,8	0,69
10	1,8	2,6	0,69
11	1,1	1,6	0,69
12	0,5	0,7	0,69
	Średnia		0,69
SAA			
2	24,5	44,3	0,55
3	15,7	28,5	0,55
4	12,7	22,9	0,55
5	10,6	19,3	0,55
6	9,1	16,4	0,55
7	6,8	12,4	0,55
8	3,5	6,4	0,55
9	4,6	8,4	0,55
10	2,6	4,7	0,55
11	1,8	3,2	0,55

Rok po allo-HSCT	RR		Mnożnik dorośli / wszyscy
	Dorośli ^a	Wszyscy	
12	0,8	1,4	0,55
	Średnia		0,55

a) ≥16 r.ż.

Tabela 26.
Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – Atsuta 2016

	Przedział wiekowy			
	0-15	16-30	31-45	≥46
Liczba pacjentów	2750	2990	2931	2376
RR	21,7	22,7	10,6	7,5
Dorośli ^a		14,1		
Wszyscy		16,0		
Mnożnik dorośli / wszyscy		0,88		

a) ≥16 r.ż.

Tabela 27.
Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – Bhatia 2007

	Przedział wiekowy		
	<18	18-45	>45
Liczba pacjentów	505	853	121
RR	16,5	9,1	7,1
Dorośli ^a		8,9	
Wszyscy		11,5	
Mnożnik dorośli / wszyscy		0,77	

a) ≥18 r.ż.

Wykorzystane w analizie wartości mnożników przedstawiono poniżej. Na podstawie badania Andersen 1999 wyznaczono mnożniki dla chorób AML i SAA, natomiast zgodnie z badaniem Bahtia 2007 otrzymano mnożnik dla jednostek chorobowych AML, CML, ALL, NHL. SAA i IEM łącznie. Ponieważ pacjenci z SAA stanowią jedynie 12% populacji pacjentów z tego badania, mnożnik z badania Bahtia 2007 uśredniono z mnożnikiem z badania Andersen 1999 dla AML, a w dalszej części analizy otrzymaną wartość zastosowano w odniesieniu do białaczek i chłoniaków (Tabela 28). Dla SAA wykorzystano mnożnik wyznaczony na podstawie zestawu danych z badania Andersen 1999 dotyczącego tej jednostki chorobowej.

Tabela 28.
Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – podsumowanie

Badanie	Liczba pacjentów	Mnożnik dorośli / wszyscy	Jednostka chorobowa
Białaczki i chłoniaki			
Andersen 1999	1487	0,69	AML
Bhatia 2007	1479	0,77	AML, CML, ALL, NHL, SAA, IEM
Przyjęte w analizie (średnia ważona)		0,73	
SAA			
Andersen 1999	729	0,55	SAA
Przyjęte w analizie		0,55	

Powyższe wartości mnożników skompilowano z wartościami RR z badania Wingard 2011, uzyskując w ten sposób współczynniki ryzyka względnego adekwatne do populacji pacjentów dorosłych (Tabela 29), które zastosowano w analizie podstawowej.

Tabela 29.
Współczynniki RR dla śmiertelności dorosłych pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – skorygowane dane z badania Wingard 2011

Rok po allo-HSCT	AML	ALL	MDS	Chłoniak	SAA
2	7,7	12,9	7,5	5,9	4,4
3	12,8	22,6	11,5	8,8	6,2
4	11,5	22,4	9,8	10,2	4,9
5	8,6	18,2	7,1	10,4	4,2
6	8,0	14,9	6,7	7,7	3,8
7	7,7	13,1	6,4	4,4	3,7
8	6,7	13,4	5,5	3,0	3,8
9	5,8	12,6	7,0	2,1	3,2
10	5,1	10,4	10,1	3,3	3,1
11	5,5	9,1	10,4	6,2	2,9
12	7,0	8,0	9,6	10,7	4,1
13	7,5	8,9	9,8	14,2	4,9
14	7,1	11,5	12,2	12,2	4,4
15	8,5	9,5	21,5	5,4	4,7

Ponieważ badanie Wingard 2011 obejmowało 5 jednostek chorobowych (AML, ALL, MDS, chłoniak, SAA), konieczne było określenie wartości RR dla pozostałych jednostek chorobowych uwzględnionych w modelu ekonomicznym: CML, CLL, mielofibroza, PCM i inne. W celu zachowania spójności źródła danych, dla wskazań CML, CLL i innych przyjęto wartości RR takie, jak dla SAA, a dla mielofibrozy i PCM uwzględniono współczynniki równe wartościom dla MDS. Ze względu na brak odpowiednich

danych, dla 1. roku po allo-HSCT przyjęto współczynniki RR takie, jak w 2. roku. Dla lat >15 przyjęto średnie wartości z lat 10-15. Na podstawie rozkładu częstości wykonywania allo-HSCT w Polsce w poszczególnych wskazaniach z biuletynów Poltransplantu (Tabela 13) wyznaczono średnie ważone wartości RR (Tabela 30), które uwzględniono w analizie podstawowej.

W analizie wrażliwości uwzględniono analogiczne wartości współczynników bezpośrednio z badania Wingard 2011 (bez korekty, scenariusz 3a).

Ponadto w scenariuszu 3b dla każdej jednostki chorobowej rozpatrzono alternatywne dane z dostępnych źródeł:

- Dla AML i SAA przyjęto wartości z badania Andrsen 1999 wyznaczone w populacji dorosłych pacjentów (Tabela 15). W roku 12 współczynnik RR miał wartość mniejszą niż 1, dlatego założono wartość RR = 1 w latach 12-15 i >15.
- Alternatywne dane dla ALL zawierała publikacja Socie 1999. Jednakże wartości w niej zawarte są spójne w danymi badania Wingard 2011 (Wykres 6), dlatego dla ALL przyjęto dane zgodne z analizą podstawową z badania Wingard 2011 skorygowane dla populacji dorosłych.
- W przypadku CML dostępne były alternatywne dane z badań Goldman 2010 i Socie 1999 (Wykres 5). W tym scenariuszu analizy połączono dane z tych dwóch publikacji i dla lat 2-5 po allo-HSCT uwzględniono współczynniki z RR z badania Socie 1999, a dla lat 6-15 przyjęto wartości wyznaczone na podstawie badania Goldman 2010. Dla lat >15 przyjęto średnią ze współczynników z lat 10-16 z badania Goldman 2010.
- Dla CLL przyjęto alternatywne wartości wyznaczone na podstawie badania van Gelder 2017 dla lat 2-10 po allo-HSCT. Dla lat >10 przyjęto RR równe wartości dla roku 10.
- W przypadku mielofibrozy i PCM nie odnaleziono alternatywnych źródeł danych, więc przyjęto jak w analizie podstawowej wartości RR takie jak dla MDS. Podobnie w przypadku wskazań zakwalifikowanych jako inne przyjęto wartości dla wskazania SAA jak analizie podstawowej.

Tabela 30.
Ryzyko względne śmiertelności po allo-HSCT vs populacji ogólnej

Rok	AML	ALL	MDS	Chłoniak	SAA	CML	CLL	Mielo-fibroza	PCM	Inne	Średnia ważona
Analiza podstawowa – Wingard 2011 dorośli (skorygowane dane)											
1	7,7	12,9	7,5	5,9	4,4	4,4	4,4	7,5	7,5	4,4	7,9
2	7,7	12,9	7,5	5,9	4,4	4,4	4,4	7,5	7,5	4,4	7,9
3	12,8	22,5	11,5	8,7	6,2	6,2	6,2	11,5	11,5	6,2	12,9
4	11,5	22,3	9,8	10,2	4,9	4,9	4,9	9,8	9,8	4,9	12,0
5	8,6	18,1	7,1	10,3	4,2	4,2	4,2	7,1	7,1	4,2	9,5
6	7,9	14,9	6,7	7,7	3,7	3,7	3,7	6,7	6,7	3,7	8,3
7	7,7	13,0	6,4	4,4	3,7	3,7	3,7	6,4	6,4	3,7	7,5
8	6,7	13,3	5,5	3,0	3,8	3,8	3,8	5,5	5,5	3,8	7,0
9	5,8	12,6	7,0	2,0	3,2	3,2	3,2	7,0	7,0	3,2	6,5

Rok	AML	ALL	MDS	Chłoniak	SAA	CML	CLL	Mielo-fibroza	PCM	Inne	Średnia ważona
10	5,1	10,3	10,1	3,2	3,0	3,0	3,0	10,1	10,1	3,0	6,2
11	5,5	9,0	10,4	6,2	2,9	2,9	2,9	10,4	10,4	2,9	6,3
12	7,0	8,0	9,6	10,6	4,0	4,0	4,0	9,6	9,6	4,0	7,1
13	7,5	8,9	9,8	14,2	4,9	4,9	4,9	9,8	9,8	4,9	7,9
14	7,1	11,5	12,2	12,2	4,3	4,3	4,3	12,2	12,2	4,3	8,4
15	8,5	9,5	21,4	5,4	4,6	4,6	4,6	21,4	21,4	4,6	9,2
>15 ^a	6,8	9,5	12,2	8,6	4,0	4,0	4,0	12,2	12,2	4,0	7,5

Analiza wrażliwości – Wingard 2011 (nieskorygowane)

1	10,5	17,7	10,3	8,1	8,1	8,1	8,1	10,3	10,3	8,1	11,3
2	10,5	17,7	10,3	8,1	8,1	8,1	8,1	10,3	10,3	8,1	11,3
3	17,5	30,9	15,8	12,0	11,3	11,3	11,3	15,8	15,8	11,3	18,3
4	15,8	30,6	13,4	14,0	8,9	8,9	8,9	13,4	13,4	8,9	16,9
5	11,8	24,9	9,7	14,2	7,7	7,7	7,7	9,7	9,7	7,7	13,5
6	10,9	20,4	9,2	10,5	6,8	6,8	6,8	9,2	9,2	6,8	11,7
7	10,5	17,9	8,8	6,1	6,7	6,7	6,7	8,8	8,8	6,7	10,7
8	9,1	18,3	7,5	4,1	6,9	6,9	6,9	7,5	7,5	6,9	10,0
9	8,0	17,3	9,6	2,8	5,9	5,9	5,9	9,6	9,6	5,9	9,3
10	7,0	14,2	13,8	4,5	5,6	5,6	5,6	13,8	13,8	5,6	8,8
11	7,6	12,4	14,3	8,4	5,2	5,2	5,2	14,3	14,3	5,2	8,9
12	9,6	11,0	13,2	14,6	7,3	7,3	7,3	13,2	13,2	7,3	10,2
13	10,3	12,2	13,4	19,5	8,8	8,8	8,8	13,4	13,4	8,8	11,4
14	9,8	15,8	16,7	16,7	7,9	7,9	7,9	16,7	16,7	7,9	11,9
15	11,6	13,0	29,4	7,4	8,4	8,4	8,4	29,4	29,4	8,4	13,1
>15 ^a	9,3	13,1	16,8	11,9	7,2	7,2	7,2	16,8	16,8	7,2	10,7

Analiza wrażliwości – alternatywne dane dla poszczególnych jednostek chorobowych

Źródło	Andersen 1999 dorośli	Wingard 2011 – jak w analizie podstawowej			Andersen 1999 dorośli	Socie 1999, Goldman 2010	van Gelder 2017	dane dla MDS		dane dla SAA	
1	19,7	12,9	7,5	5,9	24,5	11,2	5,0	7,5	7,5	24,5	15,9
2	19,7	12,9	7,5	5,9	24,5	11,2	5,0	7,5	7,5	24,5	15,9
3	11,5	22,6	11,5	8,8	15,7	11,2	7,2	11,5	11,5	15,7	14,1
4	9,3	22,4	9,8	10,2	12,7	11,2	10,0	9,8	9,8	12,7	12,7
5	6,9	18,2	7,1	10,4	10,6	11,2	19,7	7,1	7,1	10,6	10,5
6	6,1	14,9	6,7	7,7	9,1	2,9	5,2	6,7	6,7	9,1	8,4
7	6,7	13,1	6,4	4,4	6,8	3,1	3,0	6,4	6,4	6,8	7,6
8	5,1	13,4	5,5	3,0	3,5	3,2	4,3	5,5	5,5	3,5	6,3
9	2,0	12,6	7,0	2,1	4,6	4,3	5,2	7,0	7,0	4,6	5,3

Rok	AML	ALL	MDS	Chłoniak	SAA	CML	CLL	Mielo-fibroza	PCM	Inne	Średnia ważona
10	1,8	10,4	10,1	3,3	2,6	2,5	2,3	10,1	10,1	2,6	4,8
11	1,1	9,1	10,4	6,2	1,8	6,0	2,3 ^e	10,4	10,4	1,8	4,6
12	1,0 ^b	8,0	9,6	10,7	1,0 ^c	5,6	2,3 ^e	9,6	9,6	1,0	4,4
13	1,0	8,9	9,8	14,2	1,0	6,2	2,3 ^e	9,8	9,8	1,0	4,9
14	1,0	11,5	12,2	12,2	1,0	2,8	2,3 ^e	12,2	12,2	1,0	5,4
15	1,0	9,5	21,5	5,4	1,0	2,4	2,3 ^e	21,5	21,5	1,0	5,6
>15	1,0 ^c	9,6	12,3	8,7	1,0 ^c	4,4 ^d	2,3 ^e	12,3	12,3	1,0	4,8

a) średnia z lat 10-15 po allo-HSCT, b) założenie, pierwotna wartość <1, c) przyjęto wartość taką jak w latach 12-15 d) średnia z lat 10-16 po allo-HSCT, e) przyjęta wartość, jak w roku 10.

Zgodnie z danymi w tabeli powyżej (Tabela 30) w analizie podstawowej dla lat >15 po allo-HSCT przyjęto średnie wartości współczynników RR z lat 10-15. W analizie wrażliwości rozważono scenariusz 4a, w którym śmiertelność pacjentów po 15. roku po allo-HSCT jest taka jak w populacji ogólnej (RR=1) oraz scenariusz 4b, w którym dla lat >15 po allo-HSCT przyjęto średnie wartości współczynników RR z lat 1-15 (Tabela 31).

Tabela 31.
RR dla śmiertelności w latach >15 po allo-HSCT

Scenariusz	RR dla śmiertelności w latach >15 po allo-HSCT										
	AML	ALL	MDS	Chłoniak	SAA	CML	CLL	Mielo-fibroza	PCM	Inna	Średnia ważona
Analiza podstawowa	6,8	9,6	12,3	8,7	4,0	4,0	4,0	12,3	12,3	4,0	7,5
Scenariusz 4a	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Scenariusz 4b	7,8	13,4	9,5	7,4	4,2	4,2	4,2	9,5	9,5	4,2	8,3

Otrzymane na podstawie współczynników RR prawdopodobieństwa zgonu po 1. roku od allo-HSCT porównano z opublikowanymi przez NICE danymi Haematological Malignancy Research Network (HMRN) w latach 1-5 po przeszczepie allo-HSCT [26] (Tabela 32).

Tabela 32.
Prawdopodobieństwo zgonu po 1. roku od allo-HSCT – porównanie danych w modelu z danymi HMRN

Rok po allo-HSCT	Dane w analizie uzyskane na podstawie RR	Dane HMRN
1	4,2%	19%
2	4,6%	11%
3	8,4%	5%
4	8,6%	6%
5	7,5%	8%

Prawdopodobieństwa zgonu w latach 3-5 po allo-HSCT są porównywalne, natomiast wartości raportowane przez HMRN w latach 1-2 są wyższe od uzyskanych w modelu. Dlatego w ramach analizy wrażliwości w latach 1-2 po allo-HSCT zamiast prawdopodobieństw zgonu uzyskanych na podstawie RR zaimplementowano dane HMRN (Tabela 33).

Tabela 33.
Śmiertelność pacjentów po 1. roku od allo-HSCT – analiza wrażliwości

Rok po allo-HSCT	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (Scenariusz 5)
1	4,2%	19% ^a
2	4,6%	11% ^a
3	8,4%	8,4%
4	8,6%	8,6%
5	7,5%	7,5%

a) dane HMRN

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

3.7.1. Jakość życia pacjentów w 1. roku po allo-HSCT

Użyteczności pacjentów z populacji docelowej w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy przyjęto na podstawie danych z badania klinicznego uwzględnionych w oryginalnym modelu [12] (Tabela 34). Jakość życia pacjentów oceniono przy użyciu kwestionariusza EQ-5D z uwzględnieniem norm brytyjskich użyteczności.

Tabela 34.
Użyteczności z badania klinicznego

Punkt czasowy	Wartość początkowa	Zmiana względem wartości początkowej	
		Letermowir	Placebo
14 tydzień	■	■	■
24 tydzień	■	■	■
48 tydzień	■	■	■

Zgodnie z przyjętym okresem, dla którego uwzględniono dane o efektywności LTV, wykorzystano jedynie dane dla punktu czasowego 48 tygodni. Wyznaczone na podstawie powyższych danych i zaimplementowane w modelu wartości użyteczności w 1. roku po procedurze allo-HSCT dla pacjentów stosujących LTV oraz bez stosowania profilaktyki CMV przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Wartości użyteczności w 1. roku po allo-HSCT

Punkt czasowy	Wartość użyteczności	
	Letermowir	Brak leczenia
48 tydzień	■	■

3.7.2. Jakość życia pacjentów po 1. roku od allo-HSCT

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia u seropozytywnych względem CMV pacjentów po 1. roku od procedury allo-HSCT, dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [13]. Strategię przeszukania i szczegóły dotyczące selekcji odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.2). Ponadto przeprowadzono niesystematyczne przeszukiwanie sieci Internet oraz dokonano przeglądu referencji odnalezionych publikacji.

W wyniku zawężenia przeszukania do grupy CMV-seropozytywnych biorców allo-HSCT nie odnaleziono danych o jakości życia pacjentów. Dlatego w analizie uwzględniono badania prezentujące użyteczności dla pacjentów po allo-HSCT bez względu na występowanie CMV-seropozytywności. Włączono jedynie badania prezentujące użyteczności dla pacjentów po 1. roku od allo-HSCT mierzone za pomocą kwestionariusza EQ-5D, zgodnie z wytycznymi AOTMiT w tym zakresie [4]. Ostatecznie w ramach analizy rozważono dwa badania analizy włączono 2 badania opisane w 3 publikacjach: Kurosawa 2015 [27] / Kurosawa 2016 [28] oraz Leunis 2014 [29].

W publikacji Kurosawa 2016 za pomocą modelu Markowa porównano chemioterapię z allo-HSCT u pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Zamieszczone w badaniu użyteczności uzyskano z przeprowadzonego wcześniej badania Kurosawa 2015. W badaniu wzięli udział dorośli pacjenci z ostrą białaczką szpikową (AML) lub ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z Japonii, którzy co najmniej rok wcześniej poddani zostali allo-HSCT. W badaniu tym prezentowano użyteczności w zależności od przedziałów czasowych określających okres od pierwszej całkowitej remisji po allo-HSCT (Tabela 36). Średnia wartość użyteczności po 1 roku od allo-HSCT z tego badania wynosi 0,75.

Tabela 36.
Użyteczności stanów zdrowia – Kurosawa 2015 / Kurosawa 2016

Badana grupa	Ogółem	Czas od pierwszej całkowitej remisji			
		<1 roku	od roku do 2 lat	Od 3 do 5 lat	>5 lat
Pacjenci po HSCT	0,74 (0,71–0,77)	0,59 (0,40–0,78)	0,75 (0,69–0,82)	0,74 (0,70–0,78)	0,76 (0,71–0,81)
Średnia wartość użyteczności >1 roku po allo-HSCT				0,75	

Celem badania Leunis 2014 było oszacowanie wpływu na jakość życia AML oraz jej metod leczenia, poprzez porównanie wartości użyteczności, określonych za pomocą kwestionariuszy: EQ-5D i QLQ-C30, dla grupy pacjentów z AML z populacją ogólną (Holandia). Wśród 92 pacjentów z AML, 54

(59%) jako ostatnią zastosowaną metodę leczenia miało allo-HSCT. Średni czas od momentu ostatniej linii leczenia dla wszystkich badanych wynosił 5,3 roku (zakres 1-12 lat). Użyteczność stanu zdrowia u biorców allo-HSCT wynosiła 0,82 (Tabela 37).

Tabela 37.
Użyteczność stanu zdrowia – Leunis 2014

Badana grupa	Kwestionariusz	Użyteczność
Pacjenci po allo-HSCT	EQ-5D	0,82

W analizie podstawowej uwzględniono wartość użyteczności z holenderskiego badania Leunis 2014, będącego najlepszym źródłem poszukiwanych danych (Tabela 38). W analizie wrażliwości rozważono przyjęcie jakości życia z japońskiego badania Kurosawa 2015 / Kurosawa 2016, które w mniejszym stopniu może odpowiadać charakterystyce populacji polskich pacjentów.

Tabela 38.
Jakość życia pacjentów po 1. roku od allo-HSCT – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Użyteczność (SE)	Źródło
Analiza podstawowa	0,82 (0,02)	Leunis 2014
Analiza wrażliwości – Scenariusz 6	0,75	Kurosawa 2015 / Kurosawa 2016

SE – błąd standardowy (*standard error*)

3.8. Koszty

3.8.1. Koszt letermowiru

Dawkowanie

Produkt leczniczy Prevymis® jest dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (240 mg i 480 mg) oraz w postaci doustnej (tabletki powlekane 240 mg i 480 mg).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [2], Prevymis® tabletki i koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji mogą być stosowane zamiennie według uznania lekarza, a modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zalecana dawka letermowiru to 480 mg raz na dobę. Jeśli letermowir jest stosowany równocześnie z cyklosporyną, dawkę produktu leczniczego Prevymis® należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę.

- Jeśli leczenie cyklosporyną rozpoczyna się po wdrożeniu terapii produktem leczniczym Prevymis®, następną dawkę letermowiru należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę.
- Jeśli po wdrożeniu terapii produktem leczniczym Prevymis® leczenie cyklosporyną zostało przerwane, następną dawkę letermowiru należy zwiększyć do 480 mg raz na dobę.

- Jeśli podawanie cyklosporyny zostało czasowo wstrzymane ze względu na jej duże stężenie we krwi, nie jest konieczna modyfikacja dawki letermowiru.

Zgodnie z przeprowadzonym badaniem ankietowym [REDAKT] dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych po allo-HSCT otrzymuje leczenie cyklosporyną (Tabela 39).

Tabela 39.
Odsetek pacjentów na cyklosporynie po allo-HSCT – badanie ankietowe

Odsetek pacjentów na cyklosporynie po allo-HSCT	
Ekspert 1	[REDAKT]
Ekspert 2	[REDAKT]
Ekspert 3	[REDAKT]
Ekspert 4	[REDAKT]
Ekspert 5	[REDAKT]
Ekspert 6	[REDAKT]
Średnia ważona	[REDAKT]

W ramach badania ankietowego zapytano ekspertów o ich praktykę kliniczną związaną z terapią cyklosporyną po przeszczepie allogenicznych komórek macierzystych. Poza jedną odpowiedzią eksperci wskazali, [REDAKT]

[REDAKT] (Tabela 40). [REDAKT]

[REDAKT]

[REDAKT]

[REDAKT] (Tabela 41). [REDAKT]

[REDAKT]

Tabela 40.
Doba, w której włączana jest cyklosporyna w związku z allo-HSCT – badanie ankietowe

	Doba, w której włączana jest cyklosporyna	
	w standardowych przeszczepieniach	po transplantacjach haploidentycznych
Ekspert 1	[REDAKT]	[REDAKT]
Ekspert 2	[REDAKT]	[REDAKT]
Ekspert 3	[REDAKT]	[REDAKT]
Ekspert 4	[REDAKT]	[REDAKT]
Ekspert 5	[REDAKT]	[REDAKT]
Ekspert 6	[REDAKT]	[REDAKT]

Tabela 41.
Średni czas trwania terapii cyklosporyną – badanie ankietowe

	Średni czas trwania terapii cyklosporyną (dni)	
	po transplantacjach od dawców niespokrewnionych	po transplantacjach od dawców rodzinnych
Ekspert 1	■	■
Ekspert 2		■
Ekspert 3		■
Ekspert 4		■
Ekspert 5		■
Ekspert 6		■

Zgodnie z powyższymi danymi w analizie przyjęto, że ■■■■■ pacjentów będzie stosowało dawkowanie letermowiru 240 mg raz na dobę przez cały okres jego przyjmowania, a pozostałe ■■■■■ będzie otrzymywać pełną dawkę 480 mg dziennie (Tabela 42). W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie minimalnego i maksymalnego odsetka pacjentów stosujących cyklosporynę zgodnie z odpowiedziami ekspertów w badaniu ankietowym.

Tabela 42.
Dawkowanie letermowiru przyjęte w analizie

Dawkowanie letermowiru	Odsetek pacjentów stosujących na poszczególnych dawkach		
	Analiza podstawowa	Scenariusz 7a	Scenariusz 7b
240 mg raz na dobę	■	■	■
480 mg raz na dobę	■	■	■

Koszt

Koszty LTV uzyskano od Zamawiającego. ■■■■■

■ Założono, że w przypadku objęcia refundacją LTV lek finansowany będzie w ramach osobnej grupy limitowej (uzasadnienie przedstawiono w analizie wpływu na budżet [30]). Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [11] w niniejszej analizie przyjęto, że preparat Prevymis® finansowany będzie na zasadzie ryczałtowej odpłatności pacjenta.

W poniższej tabeli (Tabela 43) przedstawiono wnioskowaną cenę produktu leczniczego Prevymis® uwzględnioną w analizie. Przy wyznaczaniu cen hurtowych brutto za opakowania LTV, zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi, przyjęto wartości podatku VAT i marży hurtowej na poziomie odpowiednio 8% i 5%, a także marże detaliczną na poziomie wynikającym z ustawy z dnia 12 maja

2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [11].

Zgodnie z opinią ekspertów (por. Tabela 39) [REDACTED] [REDACTED] Dlatego w analizie przyjęto, że podstawę limitu w grupie limitowej, do której należeć będzie letermowir, będzie wyznaczać opakowanie Prevymis® 240 mg.

Tabela 43.
Cena LTV

Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ
Prevymis®, 240 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prevymis®, 480 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.8.2. Koszt terapii wyprzedzającej (PET)

Terapia wyprzedzająca PET jest podawana zarówno w trybie leczenia szpitalnego, jak i w trybie ambulatoryjnym.

Zgodnie z odpowiedziami ekspertów, w ramach leczenia szpitalnego PET stosuje się [REDACTED] [REDACTED] (Tabela 44).

Tabela 44.
Leki stosowane w ramach leczenia PET w trybie szpitalnym – badanie ankietowe

	Częstość stosowania						Średnia ważona
	Ekspert 1 ^a	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) pierwotne odpowiedzi przeskalowano do 100%

Średnia liczba dni stosowania terapii PET w ramach leczenia szpitalnego wynosi [REDACTED] (Tabela 45). [REDACTED]

Tabela 45.
Długość terapii PET w ramach leczenia szpitalnego

	Długość stosowania (liczba dni)						Średnia ważona
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	
██████████	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	██████████	██████████	■	■	■	■
██████████	████████████████████						■

W celu wyznaczenia kosztu hospitalizacji dla PET, uwzględniono następujące grupy z Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSOZ [31]:

- Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni,
- Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni.

Koszty tych grup uśredniono przy uwzględnieniu liczby hospitalizacji związanych z wirusem CMV w roku 2017 [15] (Tabela 46). Ze względu na sposób rozliczania grup JGP, przyjęto, że koszty tych leków są uwzględnione w kosztach hospitalizacji (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszt hospitalizacji PET

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji związanych z wirusem CMV
5.52.01.0001462	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	11 789 zł	71
5.52.01.0001493	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	4 056 zł	15
Średni koszt hospitalizacji		10 440 zł	

Średni czas hospitalizacji w powyższych grupach wyznaczony na podstawie histogramów raportowanych przez NFZ wynosi 10,7 dni (Tabela 47). Należy jednak zwrócić uwagę, że maksymalna liczba dni pobytu prezentowana na osi histogramów NFZ wynosi 50, uwzględnione wykresy mogą

zatem nie obrazować pacjentów hospitalizowanych dłużej, a wyznaczona średnia długość hospitalizacji jest najprawdopodobniej zaniżona.

Tabela 47.
Średnia długość hospitalizacji PET

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Liczba hospitalizacji	Liczba dni hospitalizacji (średnia)
5.52.01.0001462	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	71	13
5.52.01.0001493	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	15	2
Średnia liczba dni hospitalizacji			10,7

Ostatecznie w analizie całkowity koszt hospitalizacji PET przyjęto na podstawie danych NFZ a średnią liczbę dni hospitalizacji związanej z PET przyjęto zgodnie z badaniem ankietowym. Na podstawie tych danych wyznaczono średni koszt hospitalizacji PET za dzień (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszt hospitalizacji PET za dzień i liczba dni hospitalizacji

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji PET	10 440,22 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSOZ
Średnia liczba dni hospitalizacji	█	Badanie ankietowe
Średni koszt hospitalizacji / dzień	639,71 zł	–

Jedynym lekiem stosowanym w terapii PET w trybie ambulatoryjnym jest █ (Tabela 49).

Tabela 49.
Leki stosowane w ramach leczenia PET w trybie ambulatoryjnym – badanie ankietowe

	Częstość stosowania						Średnia
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	
█	█	█	█	█	█	█	█

█ (Tabela 50).

Tabela 50.
Schematy dawkowania ██████████ – badanie ankietowe

Parametr	██████████					
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
Dawkowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Długość stosowania (dni)	■	■	■	■	■	■

a) 14-21 dni, przyjęta wartość średnia

Najczęściej stosowanym schematem dawkowania ██████████ ██████████, co zostało uwzględnione w analizie podstawowej. Średnią liczbę dni stosowania tej terapii wyznaczono na podstawie odpowiedzi ekspertów dla tego dawkowania (Tabela 51).

Tabela 51.
Średnia długość stosowania ██████████

Parametr	██████████				Średnia ważona
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 5	
Długość stosowania (dni)	■	■	■	■	■

Średni koszt dziennej dawki ██████████ określono na podstawie powyższych założeń, obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29. sierpnia 2018 [3] oraz danych sprzedażowych za okres czerwiec 2017 – maj 2018 [32] (Tabela 52).

Tabela 52.
Koszt dziennej dawki ██████████

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt dziennej dawki	
		NFZ	NFZ+pacjent
██████████	██████████	39,36 zł	49,66 zł

Na podstawie opinii ekspertów z przeprowadzonego badania ankietowego określono średni odsetek czasu stosowania PET w danym trybie leczenia szpitalnego oraz w trybie ambulatoryjnym (Tabela 53).

Tabela 53.
Odsetek czasu stosowania PET w trybie szpitalnym i ambulatoryjnym – badanie ankietowe

	Odsetek czasu stosowania PET	
	Leczenie szpitalne	Leczenie ambulatoryjne
Ekspert 1	■	■
Ekspert 2	■	■

	Odsetek czasu stosowania PET	
	Leczenie szpitalne	Leczenie ambulatoryjne
Ekspert 3	■	■
Ekspert 4	■	■
Ekspert 5	■	■
Ekspert 6	■	■
Średnia ważona	■	■

Otrzymany powyżej rozkład stosowania PET w ramach leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego jest spójny ze stosunkiem przyjętej w analizie liczby dni stosowania leków w leczeniu szpitalnym (■) do liczby dni terapii ■ w ramach leczenia ambulatoryjnego (■), stanowi zatem potwierdzenie przyjętych założeń o długości terapii PET.

W tabeli poniżej zestawiono parametry dotyczące terapii PET uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 54).

Tabela 54.
Parametry dot. terapii PET uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt terapii PET w ramach hospitalizacji / dzień	639,71 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSOZ, Statystyki JGP 2017
Długość hospitalizacji (dni)	■	Badanie ankietowe
Koszt terapii PET w ramach leczenia ambulatoryjnego / dzień	Koszt NFZ: 39,36 zł Koszt NFZ + pacjent: 49,66 zł	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29. sierpnia 2018 roku
Długość leczenia ambulatoryjnego (dni)	■	Badanie ankietowe

3.8.3. Koszt monitorowania

Koszt wizyty monitorującej po przeszczepie wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 22/2018/DSOZ [33] (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt wizyty monitorującej po przeszczepie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia rozliczanego	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt wizyty	Uwagi, odnoszące się do zasad rozliczania i finansowania świadczeń
5.05.00.0000048	monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki	271	1,00 zł	271,00 zł	finansowanie obejmuje koszty monitorowania poziomu leków immunosupresyjnych oraz pozostałe niezbędne badania

Częstotliwość wizyt monitorujących po allo-HSCT określono na podstawie danych z analizy ekonomicznej do zlecenia 134/2016 [34]. Zgodnie z opinią ekspertów w powyższej analizie w pierwszym roku po przeszczepie przeprowadza się 16-24 wizyt monitorujących. W niniejszej analizie uwzględniono konserwatywnie maksymalną roczną liczbę wizyt monitorujących – 24 (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt monitorowania w 1. roku po allo-HSCT

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt wizyty monitorującej	271,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 22/2018/DSOZ
Liczba wizyt w 1. roku po allo-HSCT	24	Analiza ekonomiczna do zlecenia 134/2016

W kolejnych latach po przeszczepie przyjęto, że pacjenci odbywają średnio 4 wizyty na rok zgodnie z badaniem ankietowym z analizy ekonomicznej do zlecenia 134/2016. Roczny koszt monitorowania po 1. roku wynosi zatem 1 084,00 zł (Tabela 56).

Tabela 57.
Koszt monitorowania po 1. roku od allo-HSCT

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt wizyty monitorującej	271,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 22/2018/DSOZ
Liczba wizyt / rok	4	Analiza ekonomiczna do zlecenia 134/2016
Roczny koszt monitorowania po 1. roku	1 084,00 zł	

3.8.4. Koszt leczenia choroby CMV

Podobnie jak w oryginalnym modelu [12], jako koszt leczenia choroby CMV przyjęto całkowity koszt PET (Tabela 58). Należy się spodziewać, że rzeczywisty koszt leczenia choroby CMV będzie wyższy niż koszt terapii wyprzedzającej, jednakże ze względu na różnorodność powikłań narządowych związanych z CMV, średni koszt takiego leczenia byłby trudny do oszacowania. Przyjęcie kosztu leczenia choroby CMV równego kosztowi terapii PET jest konserwatywne ze względu na wyższy odsetek tych zdarzeń w ramieniu komparatora. Podobne podejście zostało zastosowane w analizie dla letermowiru ocenionej przez NICE [26].

Tabela 58.
Koszt leczenia choroby CMV

Parametr	Wartość
Koszt terapii PET w ramach hospitalizacji / dzień	639,71 zł
Długość hospitalizacji (dni)	■
Koszt terapii PET w ramach leczenia ambulatoryjnego / dzień	Koszt NFZ: 39,36 zł Koszt NFZ + pacjent: 49,66 zł
Długość leczenia ambulatoryjnego (dni)	■

Parametr	Wartość
Całkowity koszt leczenia choroby CMV	[REDACTED]

3.8.5. Koszt rehospitalizacji związanej z CMV

W przypadku konieczności ponownej hospitalizacji związanej z CMV założono koszt grupy JGP *Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni* zaczerpnięty z Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSOZ [31] (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszt rehospitalizacji związanej z CMV

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wartość hospitalizacji
5.52.01.0001463	Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni	24 769	24 769 zł

3.8.6. Koszt leczenia zakażeń oportunistycznych

Koszt leczenia zakażeń oportunistycznych przyjęto jako średni koszt grup S60 - *Choroby zakaźne nie wirusowe* oraz S57 - *Inne choroby wirusowe* zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSOZ [31] oraz statystykami JGP 2017 [15] (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszt leczenia zakażeń oportunistycznych

Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji
5.51.01.0016057	S57 - Inne choroby wirusowe	1 460	1 460 zł	2 094
5.51.01.0016060	S60 - Choroby zakaźne niewirusowe	2 163	2 163 zł	23 455
Średni koszt hospitalizacji			2 105 zł	

W analizie wrażliwości rozważono przyjęcie kosztu minimalnego (koszt grupy JGP S57) oraz maksymalnego (koszt grupy JGP S60). Ponadto w ramach analizy uwzględniono scenariusz uwzględniający jedynie koszt rehospitalizacji związanej z CMV, bez uwzględnienia kosztu leczenia zakażeń oportunistycznych oraz kosztu leczenia choroby GVHD (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszt leczenia zakażeń oportunistycznych - podsumowanie

Wariant analizy	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	2 105 zł	Średnia koszt grup hospitalizacji związanych z GVHD
Scenariusz 8a	1 460 zł	koszt grupy S57 - Inne choroby wirusowe
Scenariusz 8b	2 163 zł	koszt grupy S60 - Choroby zakaźne niewirusowe
Scenariusz 10	0 zł	Założenie

3.8.7. Koszt GVHD

Koszt związany z leczeniem choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) określono na podstawie następujących grup hospitalizacji z Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSOZ [31]:

- *Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu),*
- *Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu,*
- *Ostre serydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu.*

Na podstawie liczby hospitalizacji w roku 2017 [15] wyznaczono średni koszt hospitalizacji spowodowanej chorobą GVHD (Tabela 62).

Tabela 62.
Koszt hospitalizacji z powodu GVHD

Kod produktu, nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji
5.52.01.0001006 - Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	3 245	3 245 zł	76
5.52.01.0001460 - Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	20 010	20 010 zł	378
5.52.01.0001461 - Ostre serydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	23 903	23 903 zł	28
Średni koszt hospitalizacji spowodowanej chorobą GVHD		17 593 zł	

W analizie wrażliwości rozważono przyjęcie kosztu minimalnego (koszt grupy *Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)*) oraz maksymalnego (koszt grupy *Ostre serydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw*

gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu). Ponadto w ramach analizy uwzględniono scenariusz uwzględniający jedynie koszt rehospitalizacji związanej z CMV, bez uwzględnienia kosztu leczenia zakażeń oportunistycznych oraz kosztu leczenia choroby GVHD (Tabela 63).

Tabela 63.
Koszt GVHD - podsumowanie

Wariant analizy	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	17 593 zł	Średni koszt grup hospitalizacji związanych z GVHD
Scenariusz 9a	3 245 zł	koszt grupy: Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)
Scenariusz 9b	23 903 zł	koszt grupy: Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu
Scenariusz 10	0 zł	Założenie

4. WYNIKI

4.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text]

Zestawienie wyników oceny klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Wyniki oceny klinicznej

Wynik	LTV	Brak leczenia	LTV vs Brak leczenia
QALY	■	■	■
LY	■	■	■

4.2. Wyniki ekonomiczne

4.2.1. Perspektywa NFZ

[Redacted text]

Tabela 65.
Wyniki analizy kosztów – perspektywa NFZ

Kategoria	LTV	Brak leczenia	LTV vs Brak leczenia
Koszty profilaktyki CMV [zł]	■	■	■
Koszty monitorowania [zł]	■	■	■
Koszty terapii wyprzedzającej (PET) [zł]	■	■	■
Koszty rehospitalizacji związanej z CMV [zł]	■	■	■
Koszty choroby CMV [zł]	■	■	■
Koszty leczenia zakażeń oportunistycznych [zł]	■	■	■
Koszty GVHD [zł]	■	■	■

Kategoria	LTV	Brak leczenia	LTV vs Brak leczenia
Koszty po 1. roku od allo-HSCT [zł]	■	■	■
Koszty całkowite [zł]	■	■	■

Tabela 66.
Współczynnik ICUR – perspektywa NFZ

Kategoria	LTV vs Brak leczenia
ICUR [zł / QALY]	■
ICER [zł / QALY]	■

Tabela 67.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) – perspektywa NFZ

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]
Prevymis® 28 x 240 mg	■
Prevymis® 28 x 480 mg	■

4.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

Tabela 68.
Wyniki analizy kosztów – perspektywa NFZ + pacjent

Kategoria	LTV	Brak leczenia	LTV vs Brak leczenia
Koszty profilaktyki CMV [zł]	■	■	■
Koszty monitorowania [zł]	■	■	■
Koszty terapii wyprzedzającej (PET) [zł]	■	■	■
Koszty rehospitalizacji związanej z CMV [zł]	■	■	■
Koszty choroby CMV [zł]	■	■	■
Koszty leczenia zakażeń oportunistycznych [zł]	■	■	■
Koszty GVHD [zł]	■	■	■

Kategoria	LTV	Brak leczenia	LTV vs Brak leczenia
Koszty po 1. roku od allo-HSCT [zł]	■	■	■
Koszty całkowite [zł]	■	■	■

■

Tabela 69.
Współczynnik ICUR – perspektywa NFZ + pacjent

Kategoria	LTV vs Brak leczenia
ICUR [zł / QALY]	■
ICER [zł / QALY]	■

■
■
■
■

Tabela 70.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) – perspektywa NFZ + pacjent

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]
Prevymis® 28 x 240 mg	■
Prevymis® 28 x 480 mg	■

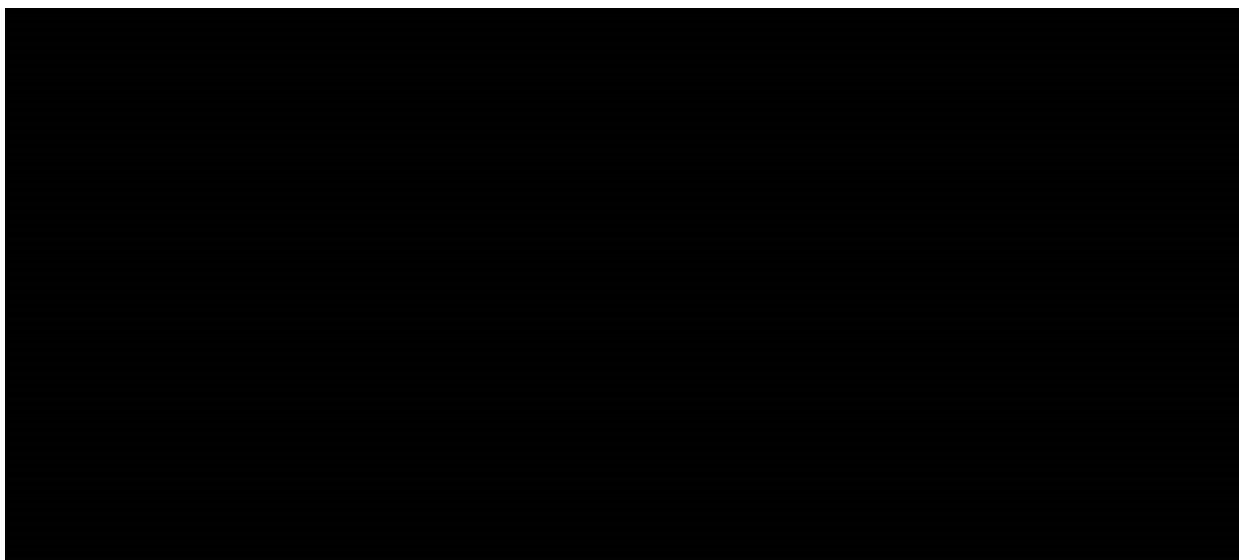
4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

4.3.1. Perspektywa NFZ

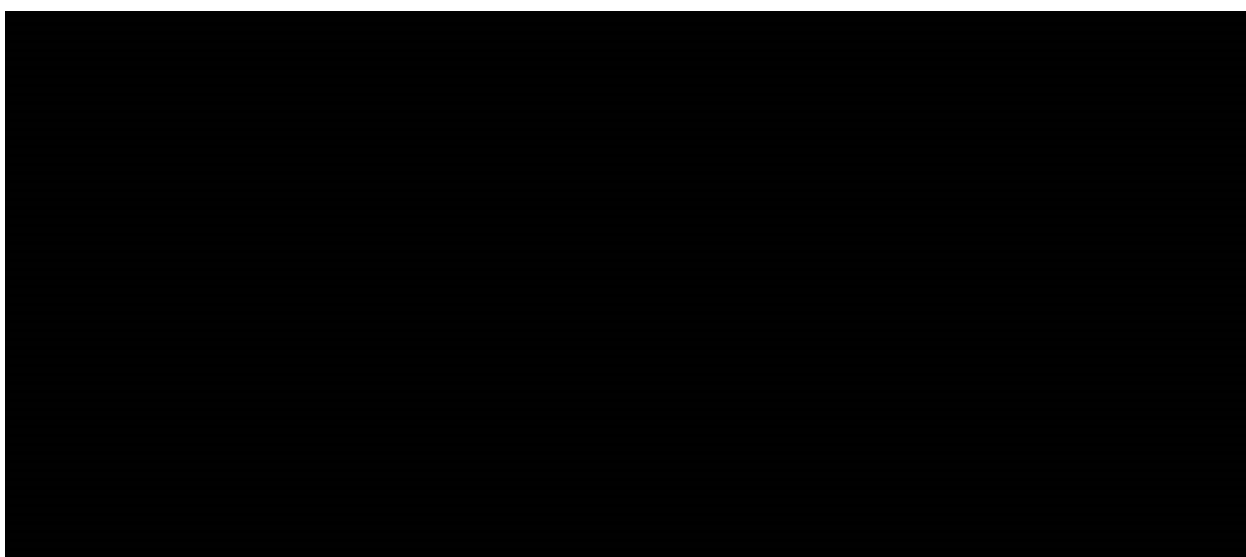
Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 14, Wykres 15).

■
■
■

Wykres 14.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ



Wykres 15.
Krzywa opłacalności względem QALY – perspektywa NFZ



W poniższej tabeli (Tabela 71) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania LTV vs brak leczenia znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 71.
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – perspektywa NFZ

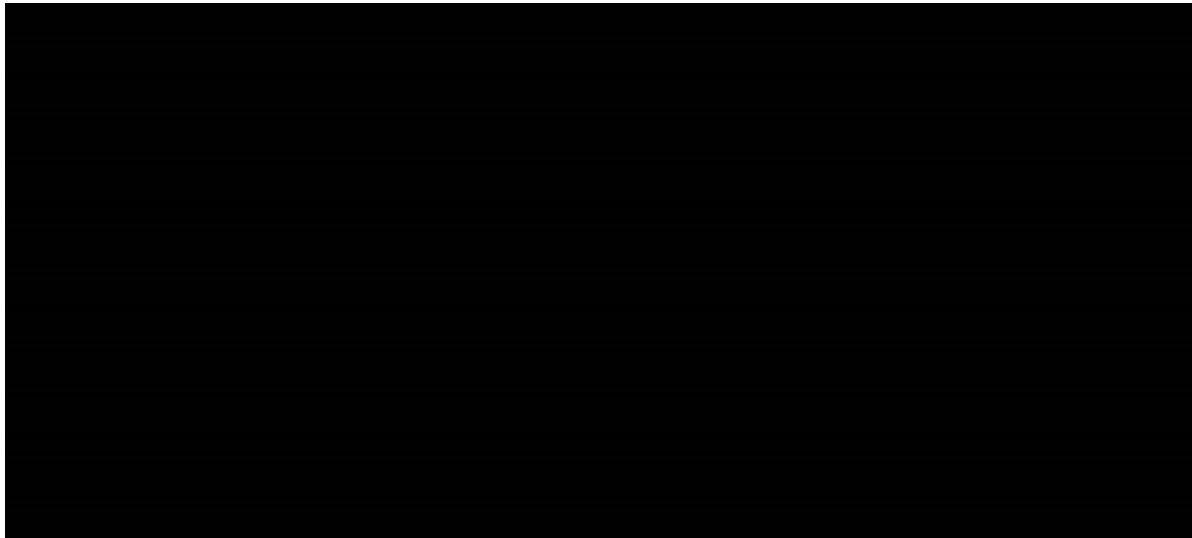
Ćwiartka	Prawdopodobieństwo
I	■
II	■
III	■
IV	■

4.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

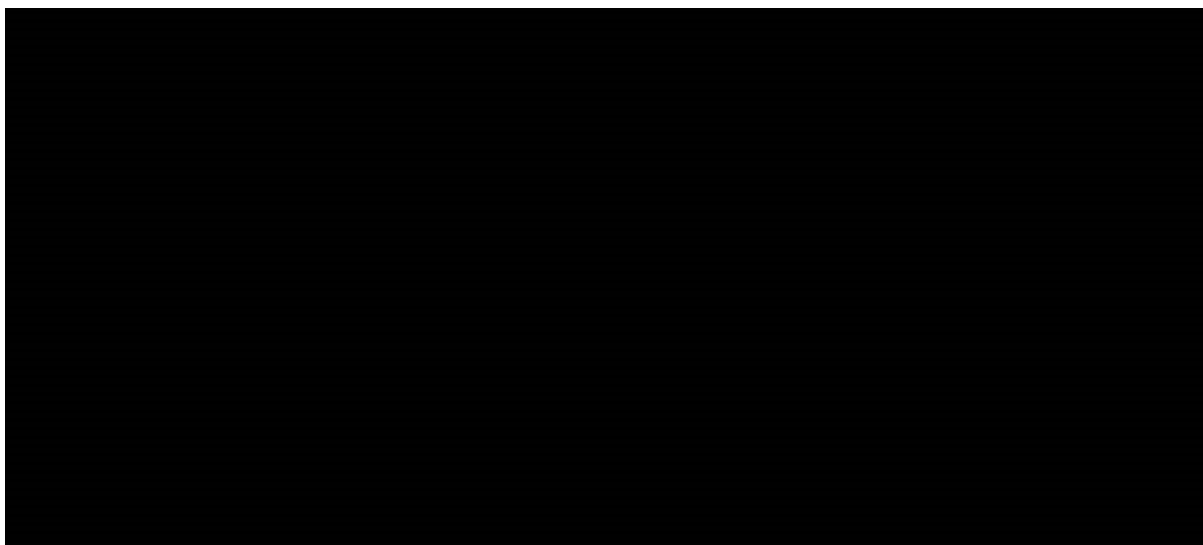
Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 16, Wykres 17).



Wykres 16.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjent



Wykres 17.
Krzywa opłacalności względem QALY – perspektywa NFZ + pacjent



W poniższej tabeli (Tabela 72) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania LTV vs brak leczenia znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 72.
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent

Ćwiartka	Prawdopodobieństwo
I	■
II	■
III	■
IV	■

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 73.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zmienności zakresu
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2	Horyzont czasowy (dożywotni na podstawie danych dla 48 tygodni) (rozd. 2.6)	48 tygodni	Okres obserwacji badania
3a	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną dla lat 1-15 (Wingard 2011 – skorygowane wartości RR)	Wingard 2011 – nieskorygowane wartości RR	Dane alternatywne, rozdz. 3.6
3b		Alternatywne dane dla poszczególnych jednostek chorobowych	
4a	Sposób wyznaczania współczynników RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną dla lat >15 (Średnie wartości współczynników RR z lat 10-15)	Równa śmiertelności w populacji ogólnej (RR=1)	Alternatywne sposoby oszacowań, rozdz. 3.6
4b		Średnie wartości współczynników RR z lat 1-15	
5	Prawdopodobieństwo zgonu po 1. roku od allo-HSCT (na podstawie RR dla śmiertelności)	Dane HMRN	Alternatywne dane, rozdz. 3.6
6	Jakość życia pacjentów po 1. roku od allo-HSCT (Leunis 2014)	Kurosawa 2015 / Kurosawa 2016	Alternatywne źródło danych
7a	Odsetek pacjentów stosujących cyklosporynę (██████)	██████	Minimalna i maksymalna wartość według opinii ekspertów
7b		██████	
8a	Koszt leczenia zakażeń oportunistycznych (średni koszt grup JGP S57 i S60)	koszt grupy S57 - Inne choroby wirusowe	Minimalna i maksymalna wartość, rozdz. 3.8.6
8b		koszt grupy S60 - Choroby zakaźne niewirusowe	
9a	Koszt GVHD (Średni koszt grup hospitalizacji związanych z GVHD)	koszt grupy Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	Minimalna i maksymalna wartość, rozdz. 3.8.7)
9b		koszt grupy Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	
10	Koszt leczenia zakażeń oportunistycznych i koszt GVHD (zgodnie z obliczeniami w rozdz. 3.8.6, 3.8.7)	Koszt leczenia zakażeń oportunistycznych: 0 zł Koszt GVHD: 0 zł	bez uwzględnienia kosztu leczenia zakażeń oportunistycznych oraz kosztu leczenia choroby GVHD

5.2. Wyniki

5.2.1. Perspektywa NFZ

Tabela 74.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ

Scen.	LTV		Brak leczenia		LTV vs Brak leczenia				
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa LTV 240 mg [zł]	Cena progowa LTV 480 mg [zł]
Podst.	████	██	████	██	████	██	████	████	████
1	████	██	████	██	████	██	████	████	████
2	████	██	████	██	████	██	████	████	████
3a	████	██	████	██	████	██	████	████	████
3b	████	██	████	██	████	██	████	████	████
4a	████	██	████	██	████	██	████	████	████
4b	████	██	████	██	████	██	████	████	████
5	████	██	████	██	████	██	████	████	████
6	████	██	████	██	████	██	████	████	████
7a	████	██	████	██	████	██	████	████	████
7b	████	██	████	██	████	██	████	████	████
8a	████	██	████	██	████	██	████	████	████
8b	████	██	████	██	████	██	████	████	████
9a	████	██	████	██	████	██	████	████	████
9b	████	██	████	██	████	██	████	████	████

Scen.	LTV		Brak leczenia		LTV vs Brak leczenia				
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa LTV 240 mg [zł]	Cena progowa LTV 480 mg [zł]
10	████	██	████	██	████	██	████	████	████

5.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

Tabela 75.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjent

Scen.	LTV		Brak leczenia		LTV vs Brak leczenia				
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa LTV 240 mg [zł]	Cena progowa LTV 480 mg [zł]
Podst.	████	██	████	██	████	██	████	████	████
1	████	██	████	██	████	██	████	████	████
2	████	██	████	██	████	██	████	████	████
3a	████	██	████	██	████	██	████	████	████
3b	████	██	████	██	████	██	████	████	████
4a	████	██	████	██	████	██	████	████	████
4b	████	██	████	██	████	██	████	████	████
5	████	██	████	██	████	██	████	████	████
6	████	██	████	██	████	██	████	████	████
7a	████	██	████	██	████	██	████	████	████
7b	████	██	████	██	████	██	████	████	████
8a	████	██	████	██	████	██	████	████	████
8b	████	██	████	██	████	██	████	████	████

Scen.	LTV		Brak leczenia		LTV vs Brak leczenia				
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	ICUR [zł]	Cena progowa LTV 240 mg [zł]	Cena progowa LTV 480 mg [zł]
9a	████	██	████	██	████	██	████	████	████
9b	████	██	████	██	████	██	████	████	████
10	████	██	████	██	████	██	████	████	████

5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

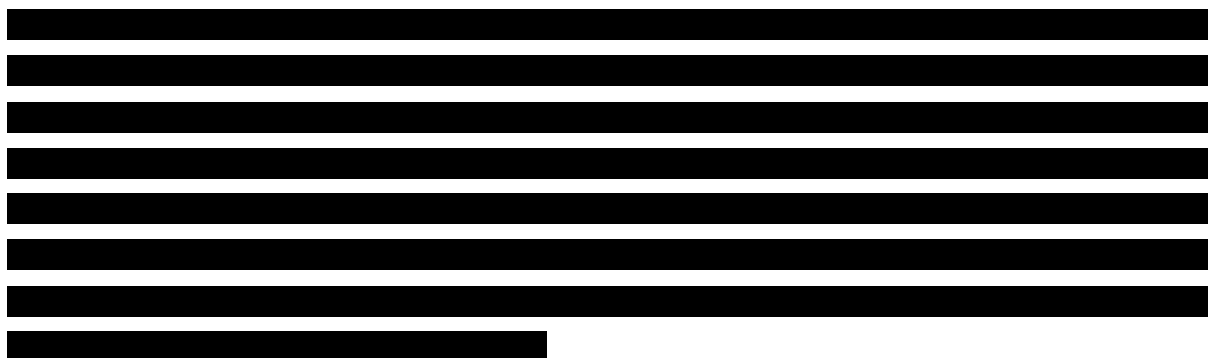


Tabela 76.
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]

Scenariusz	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.







6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny [4].

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. A.1.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla letermowiru (NICE 2018 [26] i CADTH 2018 [35]). Obie analizy uwzględniono w ramach walidacji konwergencji. W poniższej tabeli porównano wyniki uwzględnionych analiz (Tabela 77).

Tabela 77.
Porównanie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla LTV z niniejszą analizą

Analiza ekonomiczna	QALY		
	LTV	PLC	LTV vs PLC
Stopa dyskontowa dla efektów = 3,5%			
Niniejsza analiza			
NICE 2018	7,19	6,73	0,46
Stopa dyskontowa dla efektów = 1,5%			
Niniejsza analiza			
CADTH 2018	7,88	7,36	0,52

Struktura modelu oraz większość danych wejściowych w analizach NICE 2018 i CADTH 2018 jest taka sama jak w niniejszej analizie. Istnieją jednak różnice w założeniach, które przekładają się na różnice w uzyskanych wynikach:

- Dane dla efektywności LTV i PLC przyjęto w oparciu o wyniki badania klinicznego dla 48-tygodniowego okresu obserwacji (w analizach CADTH i NICE przyjęto dane dla 24-tygodniowego okresu obserwacji).
- W niniejszej analizie przyjęto dane dla śmiertelności naturalnej charakterystyczne dla polskiej populacji.
- W ramach oszacowania śmiertelności w kolejnych latach horyzontu czasowego uwzględniono dane dot. częstości występowania poszczególnych jednostek chorobowych będących przyczyną wykonania HSCT. W niniejszej analizie przyjęto dane charakterystyczne dla polskiej populacji.



6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Z związku z niedawną rejestracją produktu leczniczego Prevymis® w Europie (8 stycznia 2018 roku) nie jest możliwa ocena zgodności wyników otrzymanych z modelu dotyczących efektywności profilaktyki letermowirem z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Prevymis® (letermowiru, LTV) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa (CMV, ang. *cytomegalovirus*) i rozwojowi choroby u dorosłych pacjentów CMV seropozytywnych (CMV(+)), będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*).

Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii letermowirem (LTV) oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci CMV(+), będących biorcami allo-HSCT bez względu na wyjściowe ryzyko reaktywacji zakażenia.

Terapia letermowirem została porównana z brakiem leczenia (placebo, PLC).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowana aplikacja wykorzystuje strukturę drzewa decyzyjnego, w ramach którego przeprowadzono symulację postępu infekcji CMV, efektów terapii oraz powiązanych efektów zdrowotnych u pacjentów CMV-seropozytywnych po allo-HSCT. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, dane o śmiertelności naturalnej oraz dane związane z efektywnością terapii zgodne badaniem klinicznym uwzględnionym w przeprowadzonej analizie klinicznej.

Dane dotyczące skuteczności terapii oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z badania odnalezionego w ramach analizy klinicznej.

Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ. Ponadto wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego dotyczące praktyki klinicznej stosowanej w rozważanej populacji pacjentów. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury oraz wyników z badania klinicznego. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania, koszty terapii

wyprzedzającej, koszt leczenia choroby CMV, koszt rehospitalizacji związanej z CMV, koszt leczenia zakażeń oportunistycznych, koszt leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, na podstawie danych z badania klinicznego dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla LTV. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 134 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki).

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

8. OGRANICZENIA

- Modelowanie po 1. roku od allo-HSCT jest w znacznym stopniu uproszczone i obejmuje jedynie śmiertelność pacjentów żyjących na koniec okresu obserwacji badania klinicznego (48 tygodni) na podstawie prawdopodobieństw zgonu populacji ogólnej oraz współczynników RR dla pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną.
- Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów dorosłych, a do badania Wingard 2011 [23], które zostało uwzględnione w obliczeniach wartości RR dla śmiertelności po 1. roku od allo-HSCT, włączano pacjentów bez względu na wiek. W celu skorygowania wartości z tego badania, na podstawie odnalezionych publikacji, w których prezentowano współczynniki RR w zależności od wieku, wyznaczono mnożniki stanowiące iloraz RR dla pacjentów dorosłych oraz RR dla wszystkich pacjentów w badaniu (dorośli i dzieci). Stosując otrzymane mnożniki skorygowano współczynniki RR z badania Wingard 2011.
- Ponieważ badanie Wingard 2011 obejmowało współczynniki RR dla 5 jednostek chorobowych – AML, ALL, MDS, chłoniak i SAA, dla pozostałych jednostek uwzględnionych w modelu ekonomicznym (CML, CLL, mielofibroza, PCM i inne) konieczne było przyjęcie założeń dotyczących odpowiadającym im wartościom RR. Dla wskazań CML, CLL i innych przyjęto wartości RR takie, jak dla SAA, a dla mielofibrozy i PCM uwzględniono współczynniki równe wartościom dla MDS.
- Ze względu na brak odpowiednich danych, dla 1. roku po allo-HSCT przyjęto współczynniki RR takie, jak w 2. roku, natomiast dla lat >15 przyjęto średnie wartości z lat 10-15. W rzeczywistości śmiertelność długoterminowa może się różnić.
- Ze względu na brak danych o jakości życia pacjentów seropozytywnych względem CMV po 1. roku od procedury allo-HSCT, w analizie uwzględniono wartość użyteczności z badania Leunis 2014 [29] przeprowadzonego wśród pacjentów będących co najmniej 1 rok po allo-HSCT bez względu na występowanie CMV-seropozytywności.
- W analizie jako koszt leczenia choroby CMV przyjęto całkowity koszt terapii wyprzedzającej (PET). Należy się spodziewać, że rzeczywisty koszt leczenia choroby CMV będzie wyższy niż koszt PET, jednakże ze względu na różnorodność powikłań narządowych związanych z CMV, średni koszt ich leczenia byłby trudny do oszacowania.
- W dostosowywanym modelu ekonomicznym przyjęto częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wyprzedzającą na poziomie 0%, ponieważ w badaniu klinicznym dla LTV nie analizowano częstości występowania tych zdarzeń niepożądanych. Podejście takie jest ponadto konserwatywne ze względu na większą częstość stosowania terapii PET w ramieniu komparatora niż ocenianej interwencji.

9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności letermowiru w porównaniu z brakiem leczenia w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa i rozwojowi choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych, będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

W celu oceny opłacalności wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej.

Z uwagi na fakt, że zdecydowana większość pacjentów CMV(+) po allo-HSCT w polskiej praktyce klinicznej nie otrzymuje żadnej profilaktyki w kierunku reaktywacji CMV, letermowir w ramach analiz ekonomicznej został porównany jedynie z brakiem aktywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT. Podejście takie stanowi odzwierciedlenie zarówno wytycznych, jak również rzeczywistej praktyki klinicznej oraz jest zgodne z analizą problemu decyzyjnego.

Modelowanie przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane dane dotyczące skuteczności terapii uzyskane na podstawie analizy efektywności klinicznej. Metodyka analizy jest spójna z metodyką innych analiz dla rozważanego problemu zdrowotnego ocenianych przez NICE [26] i CADTH [35].

Analizę przeprowadzono w oparciu o model drzewa decyzyjnego, w ramach którego przeprowadzono symulację rozwoju infekcji CMV, efektów terapii oraz powiązanych efektów zdrowotnych u pacjentów CMV-seropozytywnych po allo-HSCT. Horyzont czasowy analizy jest dożywotni – obejmuje okres obserwacji badania (48 tygodni), a następnie w odniesieniu do pacjentów żyjących na koniec tego okresu przeprowadzono dożywotnią ekstrapolację kosztowej efektywności profilaktyki CMV wykorzystując szacowaną długość życia biorców allo-HSCT.

Efektywność letermowiru i PLC przyjęto na podstawie badania klinicznego uwzględnionego w analizie klinicznej. Wykorzystano dane populacji FAS (*Full Analysis Set*) obejmującej pacjentów z randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku oraz bez wykrywalnego DNA wirusa CMV w pierwszym dniu rozpoczęcia terapii. W przypadku zdarzeń, dla których były dostępne krzywe Kaplana-Meiera, prawdopodobieństwo ich wystąpienia zostało wyznaczone na podstawie tych krzywych. W analizie nie uwzględniono podejścia NC=F (*Non-Completer = Failure*), które również było prezentowane w badaniu klinicznym. Podejście to polega na założeniu, że pacjenci utraceni z badania to pacjenci z niepowodzeniem leczenia, a w rezultacie zawyża ono odsetek pacjentów, u których wystąpiło rozważane zdarzenie. W przypadku efektów zdrowotnych, dla których krzywe

Kapłana-Meiera nie były prezentowane w badaniu, zastosowano rzeczywiste odsetki pacjentów w poszczególnych punktach czasowych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia bez uwzględnienia cenzorowania.

Użyteczności pacjentów z populacji docelowej w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy przyjęto na podstawie danych z badania klinicznego uwzględnionych w oryginalnym modelu. Jakość życia pacjentów po 1. roku od allo-HSCT przyjęto na podstawie danych odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukania literatury. Ze względu na brak danych o jakości życia pacjentów seropozytywnych względem CMV po 1. roku od procedury allo-HSCT, w analizie uwzględniono wartości użyteczności z badania przeprowadzonego wśród pacjentów będących co najmniej 1 rok po allo-HSCT bez względu na występowanie CMV-seropozytywności.

Dostosowywany model ekonomiczny uwzględnia również zwiększoną śmiertelność pacjentów żyjących co najmniej rok po allo-HSCT w zależności od jednostki chorobowej będącej wskazaniem do przeszczepu. Rozważono lata 1-15 po transplantacji, dla których zaimplementowano wartości ryzyka względnego dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną. Wartości współczynników RR wyznaczono na podstawie badań odnalezionych w wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy PubMed. Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów dorosłych, a do uwzględnionego w obliczeniach badania Wingard 2011 [23] włączano pacjentów bez względu na wiek. W celu skorygowania wartości z tego badania, na podstawie odnalezionych publikacji, w których prezentowano współczynniki RR w zależności od wieku, wyznaczono mnożniki stanowiące iloraz RR dla pacjentów dorosłych oraz RR dla wszystkich pacjentów w badaniu (dorośli i dzieci). Ponadto ze względu na brak odpowiednich danych, dla 1. roku po allo-HSCT przyjęto współczynniki RR takie, jak w 2. roku, natomiast dla lat >15 przyjęto średnie wartości z lat 10-15. W ramach analizy wrażliwości śmiertelność powyżej 15 roku po allo-HSCT przyjęto jako równą śmiertelności ogólnej ($RR=1$) oraz przy założeniu średniego RR z lat 1-15. Rozważono również alternatywne źródła współczynników RR dla poszczególnych jednostek chorobowych. Śmiertelność pacjentów po 1. roku od allo-HSCT otrzymana na podstawie śmiertelności populacji ogólnej Polski oraz przyjętych współczynników RR różni się nieco od opublikowanych przez NICE prawdopodobieństw zgonu z rejestru Haematological Malignancy Research Network (HMRN) w latach 1-5 po przeszczepie allo-HSCT. Wpływ tych różnic na wyniki analizy został zbadany w ramach analizy wrażliwości.

Na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono badanie ankietowe wśród 6 lekarzy specjalistów z zakresu hematologii i/lub transplantologii z 6 różnych ośrodków, w których wykonywane są zabiegi allo-HSCT. Dane przekazane przez ekspertów posłużyły do wyznaczenia potencjalnego średniego czasu leczenia letermowirem w warunkach ambulatoryjnych, odsetka pacjentów otrzymujących niższą dawkę LTV (240 mg) oraz określenia aktualnej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia wyprzedzającego (PET). Koszt PET wyznaczono na podstawie danych z badania ankietowego, aktualnego obwieszczenia MZ oraz odpowiednich zarządzenie Prezesa NFZ.

10. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2018.
2. Prevymis - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004536/WC500241678.pdf.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2018/68/> (3.9.2018).
4. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (19.4.2018).
5. 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://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (19.4.2018).
6. ██████████ Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna. HTA Consulting 2018.
7. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, i in. (2017) Letermowir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 377(25):2433–2444.
8. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermowir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient - Clinical Study Report P001V01.
9. A Phase III Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-8228 (Letermowir) for the Prevention of Clinically Significant Human Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient - Clinical Study Report P001V02.
10. Wan H, Teal V. MK-8228 (Letermowir) Week 48 Mortality Statistical Report (Including Post-Study Information).
11. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z późn. zmianami Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2011/s/122/696/1>.
12. Schelfhout J, Miles L, Graham J. (2017) Cost-effectiveness Model for PREVYMIS in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Updated Final Model Report. RTI Health Solutions.
13. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.4.2018).
14. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (20.4.2018).
15. Statystyki JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (14.6.2018).
16. Główny Urząd Statystyczny - Trwanie życia w 2017 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html> (17.9.2018).
17. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant”. Dostęp: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (7.6.2018).
18. Andersen PK, Horowitz MM, Klein JP, Socie G, Stone JV, Zhang MJ. (1999) Modelling covariate adjusted mortality relative to a standard population. *Stat Med* 18(12):1529–1540.

19. Atsuta Y, Hirakawa A, Nakasone H, Kurosawa S, Oshima K, Sakai R, Ohashi K, Takahashi S, Mori T, Ozawa Y, Fukuda T, Kanamori H, Morishima Y, Kato K, Yabe H, i in. (2016) Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 22(9):1702–1709.
20. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun C-L, Baker KS, Gurney JG, McGlave PB, Nademanee A, O'Donnell M, Ramsay NKC, Robison LL, Snyder D, Stein A, Forman SJ, Weisdorf DJ. (2007) Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 110(10):3784–3792.
21. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, Wang Z, Sobocinski KA, Arora M, Horowitz MM, Rizzo JD. (2010) Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *J. Clin. Oncol.* 28(11):1888–1895.
22. Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, Cahn JY, Passweg JR, Rowlings PA, Schouten HC, Kolb HJ, Klein JP. (1999) Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N. Engl. J. Med.* 341(1):14–21.
23. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, Sorror ML, Horowitz MM, Bolwell B, Rizzo JD, Socié G. (2011) Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 29(16):2230–2239.
24. Nivison-Smith I, Simpson JM, Dodds AJ, Ma DDF, Szer J, Bradstock KF. (2009) Relative survival of long-term hematopoietic cell transplant recipients approaches general population rates. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 15(10):1323–1330.
25. Gelder M van, Wreede LC de, Bornhäuser M, Niederwieser D, Karas M, Anderson NS, Gramatzki M, Dreger P, Michallet M, Petersen E, Bunjes D, Potter M, Beelen D, Cornelissen JJ, Yakoub-Agha I, i in. (2017) Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 52(3):372–380.
26. Letermowir prophylaxis for cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplant - Single Technology Appraisal. NICE 2018 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10195/documents/committee-papers>.
27. Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, Kanamori H, Onishi Y, Emi N, Fujisawa S, Kohno A, Nakaseko C, Saito B, Kondo T, Hino M, Nawa Y, Kato S, Hashimoto A, i in. (2015) Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 50(9):1241–1249.
28. Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Wakita S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, i in. (2016) Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 22(6):1125–1132.
29. Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Löwenberg B. (2014) Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *Eur. J. Haematol.* 93(3):198–206.
30. ██████████ Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting 2018.
31. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> (29.8.2018).
32. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (19.7.2018).
33. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (29.8.2018).
34. Ponatynib (Iclusig) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu filadelfia po niepowodzeniu lub nietolerancji dazatynibu albo z obecnością mutacji T315I. Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/104/AW/104_AW_OT_4351_14_ICLUSIG_ALL_Ph+_AE.pdf.
35. Letermovir (Prevymis) - Pharmacoeconomic Review Report. CADTH 2018 Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0545_Prevymis_PE_Report.pdf.
36. Home | Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (23.4.2018).
37. CEA Registry Website. Dostęp: <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARRegistry/SearchtheCEARRegistry.aspx> (23.4.2018).

38. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/Homepage.asp> (23.4.2018).
39. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (23.4.2018).
40. CADTH.ca. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (23.4.2018).
41. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (23.4.2018).
42. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (23.4.2018).
43. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (23.4.2018).

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyki początkowe.....	25
Tabela 2.	Porównanie efektywności LTV z PLC w 14. tygodniu po przeszczepie.....	27
Tabela 3.	Porównanie efektywności LTV z PLC w 24. tygodniu po przeszczepie.....	28
Tabela 4.	Porównanie efektywności LTV z PLC w 48. tygodniu po przeszczepie.....	28
Tabela 5.	Dane o efektywności LTV i PLC przyjęte w analizie podstawowej – w 48. tygodniu po przeszczepie.....	28
Tabela 6.	Średnia długość hospitalizacji związanej z przeszczepem allogenicznych komórek krwiotwórczych.....	29
Tabela 7.	Doba hospitalizacji, w której wykonywane jest allo-HSCT.....	30
Tabela 8.	Liczba dni stosowania LTV w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepem.....	30
Tabela 9.	Liczba dni stosowania LTV w ramach leczenia ambulatoryjnego.....	31
Tabela 10.	Odsetek pacjentów z SAE w badaniu klinicznym.....	31
Tabela 11.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z PET przyjęta w analizie.....	32
Tabela 12.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2017).....	32
Tabela 13.	Rozkład allo-HSCT ze względu na wskazanie.....	34
Tabela 14.	Współczynniki regresji dla ryzyka względnego śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu do śmiertelności ogólnej – badanie Andersen 1999.....	35
Tabela 15.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Andersen 1999.....	36
Tabela 16.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Socie 1999.....	37
Tabela 17.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Atsuta 2016.....	37
Tabela 18.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Bhatia 2007.....	38
Tabela 19.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CML w porównaniu z populacją ogólną – badanie Goldman 2010.....	38
Tabela 20.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Wingard 2011.....	39
Tabela 21.	Przeżycie pacjentów po allo-HSCT – badanie Nivison-Smith 2009.....	39
Tabela 22.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – na podstawie badania Nivison-Smith 2009.....	40
Tabela 23.	Przeżycie całkowite w populacji ogólnej i wśród pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL.....	40
Tabela 24.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL w porównaniu z populacją ogólną – na podstawie badania van Gelder 2017.....	41
Tabela 25.	Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – badanie Andersen 1999.....	47
Tabela 26.	Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – Atsuta 2016.....	48
Tabela 27.	Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – Bhatia 2007.....	48
Tabela 28.	Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – podsumowanie.....	49
Tabela 29.	Współczynniki RR dla śmiertelności dorosłych pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – skorygowane dane z badania Wingard 2011.....	49
Tabela 30.	Ryzyko względne śmiertelności po allo-HSCT vs populacji ogólnej.....	50
Tabela 31.	RR dla śmiertelności w latach >15 po allo-HSCT.....	52
Tabela 32.	Prawdopodobieństwo zgonu po 1. roku od allo-HSCT – porównanie danych w modelu z danymi HMRN.....	52
Tabela 33.	Śmiertelność pacjentów po 1. roku od allo-HSCT – analiza wrażliwości.....	53
Tabela 34.	Użyteczności z badania klinicznego.....	53

Tabela 35.	Wartości użyteczności w 1. roku po allo-HSCT	54
Tabela 36.	Użyteczności stanów zdrowia – Kurosawa 2015 / Kurosawa 2016	54
Tabela 37.	Użyteczność stanu zdrowia – Leunis 2014.....	55
Tabela 38.	Jakość życia pacjentów po 1. roku od allo-HSCT – wartości przyjęte w analizie	55
Tabela 39.	Odsetek pacjentów na cyklosporynie po allo-HSCT – badanie ankietowe	56
Tabela 40.	Doba, w której włączana jest cyklosporyna w związku z allo-HSCT – badanie ankietowe	56
Tabela 41.	Średni czas trwania terapii cyklosporyną – badanie ankietowe	57
Tabela 42.	Dawkowanie letermowiru przyjęte w analizie	57
Tabela 43.	Cena LTV	58
Tabela 44.	Leki stosowane w ramach leczenia PET w trybie szpitalnym – badanie ankietowe	58
Tabela 45.	Długość terapii PET w ramach leczenia szpitalnego	59
Tabela 46.	Koszt hospitalizacji PET	59
Tabela 47.	Średnia długość hospitalizacji PET	60
Tabela 48.	Koszt hospitalizacji PET za dzień i liczba dni hospitalizacji	60
Tabela 49.	Leki stosowane w ramach leczenia PET w trybie ambulatoryjnym – badanie ankietowe	60
Tabela 50.	Schematy dawkowania ██████████ – badanie ankietowe	61
Tabela 51.	Średnia długość stosowania ██████████	61
Tabela 52.	Koszt dziennej dawki ██████████	61
Tabela 53.	Odsetek czasu stosowania PET w trybie szpitalnym i ambulatoryjnym – badanie ankietowe	61
Tabela 54.	Parametry dot. terapii PET uwzględnione w analizie	62
Tabela 55.	Koszt wizyty monitorującej po przeszczepie.....	62
Tabela 56.	Koszt monitorowania w 1. roku po allo-HSCT	63
Tabela 57.	Koszt monitorowania po 1. roku od allo-HSCT.....	63
Tabela 58.	Koszt leczenia choroby CMV.....	63
Tabela 59.	Koszt rehospitalizacji związanej z CMV.....	64
Tabela 60.	Koszt leczenia zakażeń oportunistycznych	64
Tabela 61.	Koszt leczenia zakażeń oportunistycznych - podsumowanie	65
Tabela 62.	Koszt hospitalizacji z powodu GVHD	65
Tabela 63.	Koszt GVHD - podsumowanie.....	66
Tabela 64.	Wyniki oceny klinicznej.....	67
Tabela 65.	Wyniki analizy kosztów – perspektywa NFZ.....	67
Tabela 66.	Współczynnik ICUR – perspektywa NFZ.....	68
Tabela 67.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – perspektywa NFZ.....	68
Tabela 68.	Wyniki analizy kosztów – perspektywa NFZ + pacjent	68
Tabela 69.	Współczynnik ICUR – perspektywa NFZ + pacjent	69
Tabela 70.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – perspektywa NFZ + pacjent	69
Tabela 71.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – perspektywa NFZ	71
Tabela 72.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent	72
Tabela 73.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	73
Tabela 74.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ	74
Tabela 75.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjent	75
Tabela 76.	Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]	77
Tabela 77.	Porównanie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla LTV z niniejszą analizą	78
Tabela 78.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	92
Tabela 79.	Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarke PubMed.....	95
Tabela 80.	Strategia przeszukania w bazie Cochrane	96
Tabela 81.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	96

Tabela 82. Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów po allo-HSCT w bazie PubMed.....	97
Tabela 83. Charakterystyka badań wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia.....	99
Tabela 84. Strategie przeszukania współczynników RR po 1. roku po allo-HSCT w odniesieniu do populacji ogólnej	99
Tabela 85. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	100

Spis wykresów

Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera – czas do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej PET	26
Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera – rozwój choroby CMV	27
Wykres 3. RR dla śmiertelności wśród pacjentów <16 r.ż. bez wystąpienia GVHD ze wczesnym stadium choroby w porównaniu z populacją ogólną – badanie Andersen 1999	36
Wykres 4. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu AML w porównaniu z populacją ogólną.....	41
Wykres 5. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CML w porównaniu z populacją ogólną.....	42
Wykres 6. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu ALL w porównaniu z populacją ogólną	43
Wykres 7. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu SAA w porównaniu z populacją ogólną.....	43
Wykres 8. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu MDS w porównaniu z populacją ogólną.....	44
Wykres 9. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu chłoniaka w porównaniu z populacją ogólną.....	44
Wykres 10. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL w porównaniu z populacją ogólną	45
Wykres 11. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu różnych jednostek chorobowych łącznie w porównaniu z populacją ogólną	45
Wykres 12. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu AML w porównaniu z populacją ogólną w zależności od wieku otrzymania przeszczepu, pacjenci bez GVHD, łagodna postać choroby – badanie Andersen 1999	46
Wykres 13. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu SAA w porównaniu z populacją ogólną w zależności od wieku otrzymania przeszczepu, pacjenci bez GVHD, łagodna postać choroby – badanie Andersen 1999	46
Wykres 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ	70
Wykres 15. Krzywa opłacalności względem QALY – perspektywa NFZ	70
Wykres 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjent.....	71
Wykres 17. Krzywa opłacalności względem QALY – perspektywa NFZ + pacjent.....	72

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu	20
Rysunek 2. Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. LTV we wnioskowanej populacji docelowej.....	97
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów po allo-HSCT	98

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 78.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
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.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.2
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka <p style="text-align: right;">Nie dotyczy</p>
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. <p style="text-align: right;">Nie dotyczy</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.9</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 3.7, A.1.2</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań 	
<ol style="list-style-type: none"> 2. uzasadnienie zakresów zmienności 	<p style="text-align: right;">Rozdz. 5</p>
<ol style="list-style-type: none"> 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej 	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.5</p>
<ol style="list-style-type: none"> 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy 	
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.6</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p style="text-align: right;">.Rozdz. A.1.1 i A.1.2</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 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;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania LTV u pacjentów R+ po allo-HSCT z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed [13],
- Cochrane [36],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* – rejestr analiz ekonomicznych) [37],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*) [38],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [39],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [40],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [41],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [42],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [43].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 19 lipca 2018 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 79, Tabela 80, Tabela 81).

Tabela 79.
Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarkę PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	HSCT OR SCT OR "haematopoietic transplantation" OR "hematopoietic transplantation" OR "allogeneic transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR alloSCT OR allo-HSCT OR "allogeneic stem cell transplantation" OR "allogeneic haematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"	110 014
#2	letermovir OR Prevmis OR letermowir OR MK-8228	70
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 116 550
#4	#1 AND #2 AND #3	0
Data ostatniego przeszukania: 19 lipca 2018		

Tabela 80.
Strategia przeszukania w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	HSCT OR SCT OR "haematopoietic transplantation" OR "hematopoietic transplantation" OR "allogeneic transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR alloSCT OR allo-HSCT OR "allogeneic stem cell transplantation" OR "allogeneic haematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"	6 098
#2	letermovir OR Prevymis OR letermowir OR MK-8228	18
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	69 606
#4	#1 AND #2 AND #3	0

Data ostatniego przeszukania: 19 lipca 2018

Tabela 81.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

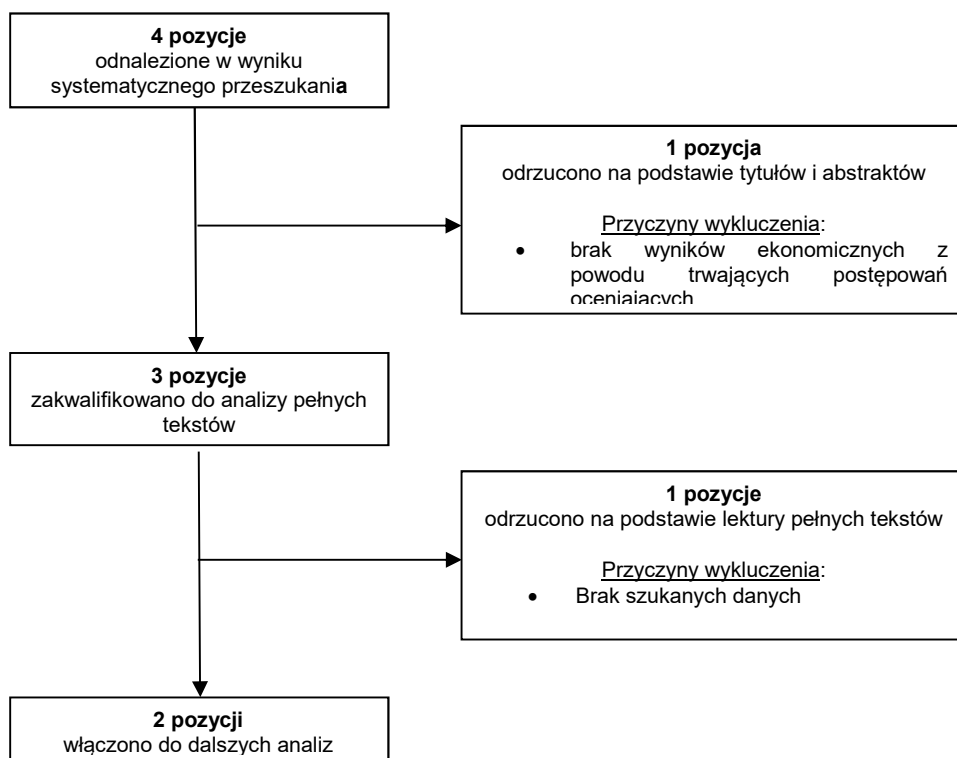
L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	letermovir	3	1
PBAC	letermovir	1	0
SMC	letermovir	1	0
DARE	Any field: letermovir	1	0
CEAR	letermovir	0	0
ISPOR	letermovir	0	0
CADTH	letermovir	2	1

Data ostatniego przeszukania: 19 lipca 2018

W ramach przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono 4 pozycje. Jedna spośród odnalezionych pozycji (SMC) ze względu na trwające postępowanie oceniające nie zawierała jeszcze wyników analizy ekonomicznej, podobnie pozycja odnaleziona w bazie DARE nie zawierała odpowiednich danych. Ostatecznie w wyniku przeprowadzonej selekcji uwzględniono 2 dokumenty zawierające wyniki analiz ekonomicznych dla letermowiru.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. LTV we wnioskowanej populacji docelowej



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia u CMV-seropozytywnych biorców po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [13]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 18 lipca 2018 roku. W wyniku zawężenia przeszukania do grupy CMV-seropozytywnych biorców nie odnaleziono danych o jakości życia pacjentów, dlatego przeprowadzono szersze przeszukanie, tj. wśród wszystkich pacjentów po allo-HSCT. Zastosowaną strategię wyszukiwania zamieszczono w poniższej tabeli. (Tabela 82)

Tabela 82.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów po allo-HSCT w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	HSCT OR SCT OR "haematopoietic transplantation" OR "hematopoietic transplantation" OR "allogeneic transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR alloSCT OR allo-HSCT OR "allogeneic stem cell transplantation" OR "allogeneic haematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"	110 002
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	47 923
#3	CMV OR cytomegalovirus OR "CMV-seropositive recipient" OR "CMV-seropositive" OR "CMV infection" OR "CMV disease"	52 873
#4	#1 AND #2 AND #3	3

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#1 AND #2	208

Data ostatniego przeszukania: 18 lipca 2018

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 208 publikacje. Po dokonaniu selekcji odnalezionych tekstów na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy włączono 50 pozycji. Następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty. Dodatkowo przeanalizowano pod kątem referencji odnalezione analizy ekonomiczne. Uwzględniono także dane z badań odnalezionych w ramach niesystematycznego doszukania sieci Internet. Finalnie w niniejszej analizie uwzględniono dane pochodzące z 2 badań opisanych w 3 publikacjach, których wyniki opisano w rozdziale 3.7.1. Ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w poniższej tabeli (Tabela 83).

Rysunek 3.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów po allo-HSCT

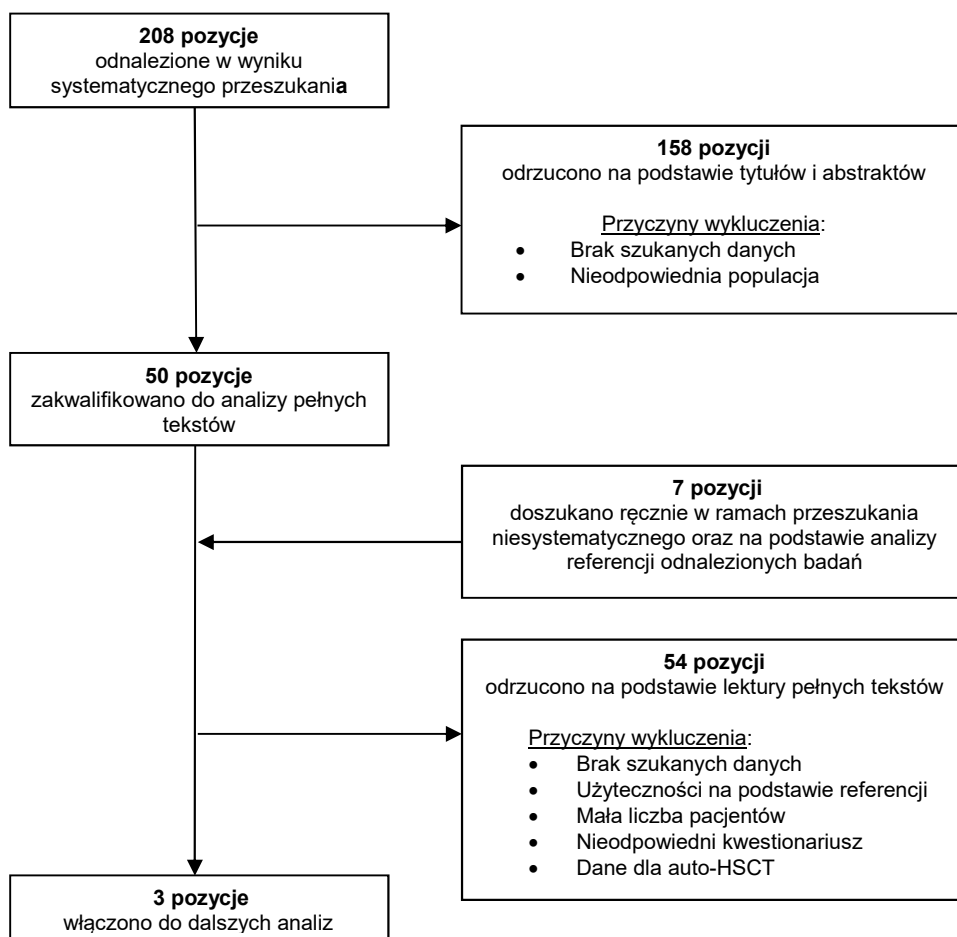


Tabela 83.
Charakterystyka badań wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia

Badanie	Metoda pomiaru	Charakterystyka badania
Kurosawa 2015 / Kurosawa 2016	EQ-5D	Cel badania: Jakość życia pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub limfoblastyczną po allo-HSCT lub chemioterapii Badania grupa: pacjenci z ostrą postacią białaczki po allo-HSCT Charakterystyka grupy: 338 dorosłych chorych, co najmniej rok po przeszczepie Państwo: Japonia
Leunis 2014	EQ-5D	Cel badania: oszacowanie wpływu ostrej białaczki limfocytowej na jakość życia poprzez porównanie z populacją ogólną Badania grupa: pacjenci z AML zdiagnozowani w latach 1999-2011 i żyjący w 2012 roku z jednego ośrodka Charakterystyka grupy: 54 chorych minimum rok po allo-HSCT Państwo: Holandia

A.1.3. Ryzyko względne dla śmiertelności po roku od allo-HSCT

W celu odnalezienia współczynników RR dla śmiertelności po roku od allo-HSCT w odniesieniu do populacji ogólnej przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [13]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 28 sierpnia 2018 roku. Zastosowaną strategię przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 84).

Tabela 84.
Strategie przeszukania współczynników RR po 1. roku po allo-HSCT w odniesieniu do populacji ogólnej

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	HSCT OR SCT OR "haematopoietic transplantation" OR "hematopoietic transplantation" OR "allogeneic transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR alloSCT OR allo-HSCT OR "allogeneic stem cell transplantation" OR "allogeneic haematopoietic stem cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"	110578
#2	general population	214072
#3	survival or mortality	1828623
#4	long-term or longitudinal	954278
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	80
Data ostatniego przeszukania: 28 sierpnia 2018		

A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 85.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE 2018 [26]	Dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT	LTV vs PLC	Drzewo decyzyjne	Dożywotni, 1 rok	UK, Płatn ka publicznego	QALY: LTV: 7,88 PLC: 7,36 ICUR: \$27 990 / QALY	3,5%
CADTH 2018 [35]	Dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT	LTV vs PLC	Drzewo decyzyjne	Dożywotni, 1 rok	Kanada, Płatn ka publicznego	QALY: LTV: 7,19 PLC: 6,73 ICUR: 10 904 GBP / QALY	1,5%