

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 3.0



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



Analiza stanowi adaptację dostarczonego przez Zamawiającego modelu *Cost-effectiveness Model for Letermovir in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients* opracowanego na zlecenie firmy Merck Sharp & Dohme.

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: 5 marca 2020

Niniejsza analiza stanowi aktualizację dokumentu przygotowanego wcześniej na potrzeby zlecenia 213/2018 – „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych – Analiza ekonomiczna” wersja 2.0 z dnia 03.01.2019 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]
[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:

[REDACTED]
[REDACTED]
[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	7
1. WPROWADZENIE	9
1.1. Cel	9
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	10
2. METODYKA	11
2.1. Technika analityczna.....	11
2.2. Struktura modelu	12
2.3. Populacja docelowa	13
2.4. Porównywane interwencje	13
2.5. Perspektywa analizy	14
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	14
2.7. Efekty zdrowotne.....	14
2.8. Koszty.....	15
2.9. Dyskontowanie.....	15
2.10. Próg opłacalności.....	15
2.11. Analiza wrażliwości	16
3. DANE ŹRÓDŁOWE	18
3.1. Charakterystyka populacji.....	18
3.2. Efektywność interwencji.....	18
3.2.1. Klinicznie istotna infekcja CMV	19
3.2.2. Zgon z dowolnego powodu	20
3.2.3. Podsumowanie	24
3.3. Czas trwania profilaktyki LTV (całkowite zużycie LTV).....	24
3.4. Zdarzenia niepożądane.....	26
3.5. Śmiertelność ogólna.....	26
3.6. Śmiertelność pacjentów po 1. roku od allo-HSCT	28
3.7. Użyteczności stanów zdrowia	50
3.7.1. Jakość życia pacjentów w 1. roku po allo-HSCT.....	50
3.7.2. Jakość życia pacjentów po 1. roku od allo-HSCT	50
3.8. Koszty.....	52

3.8.1.	Koszt LTV	52
3.8.2.	Koszty związane z infekcją CMV	54
3.8.3.	Koszty monitorowania	62
4.	WYNIKI	64
4.1.	Wyniki zdrowotne	64
4.2.	Wyniki ekonomiczne	64
4.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	65
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	67
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	67
5.2.	Wyniki.....	68
5.3.	Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	69
6.	WALIDACJA.....	70
6.1.	Walidacja wewnętrzna	70
6.2.	Walidacja konwergencji.....	70
6.3.	Walidacja zewnętrzna	71
7.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	73
8.	OGRANICZENIA.....	75
9.	DYSKUSJA	76
10.	BIBLIOGRAFIA	79
11.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	82
12.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	86
ANEKS A.....		89
A.1.	Strategie wyszukiwania.....	89
A.1.1.	Analizy ekonomiczne	89
A.1.2.	Użyteczności.....	91
A.1.3.	Ryzyko względne dla śmiertelności po roku od allo-HSCT	93
A.1.4.	Występowanie klinicznie istotnej infekcji CMV w okresie pierwszych 30 dni od allo-HSCT	93
A.2.	Odnalezione analizy ekonomiczne	95

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>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (<i>Chronic Myeloid Leukemia</i>)
CMV	Cytomegalowirus (<i>Cytomegalovirus</i>)
CMV(+)	Pacjenci CMV-seropozytywni
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>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplant</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>)
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PCM	Szpiczak plazmocytowy (<i>Plasma Cell Myeloma</i>)
PET	Terapia wyprzedzająca (<i>Preemptive therapy</i>)
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SAA	Ciężka niedokrwistość aplastyczna (<i>Severe Aplastic Anemia</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności letermowiru (LTV) w profilaktyce reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV) i rozwoju choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych (CMV(+)), będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), czyli zgodnie ze wskazaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

■ 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 LTV oraz opcjonalnych sposobów postępowania.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT.

Profilaktyka CMV z zastosowaniem LTV została porównana z brakiem profilaktyki (placebo, PLC).

Przedmiotem wniosku są dwa rodzaje opakowań LTV, zawierające 28 tabletek w dawce 240 mg lub 480 mg. Wielkość stosowanej dziennej dawki zależy od jednoczesnego stosowania cyklosporyny – pacjenci stosujący cyklosporynę, którzy stanowią ok. 90% populacji docelowej będą stosować dawkę 240 mg LTV, natomiast pozostali (ok. 10% populacji) dawkę 480 mg.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowana aplikacja wykorzystuje strukturę drzewa decyzyjnego, w ramach którego przeprowadzono symulację częstości reaktywacji i postępu infekcji CMV, efektów terapii zakażenia oraz powiązanych efektów zdrowotnych u pacjentów CMV-seropozytywnych po allo-HSCT. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, dane o śmiertelności naturalnej i dane związane z efektywnością terapii zgodne z badaniem klinicznym uwzględnionym w przeprowadzonej analizie klinicznej (Marty 2017 / Ljungman 2019 dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni) oraz dostosowano pozostałe parametry modelu zgodnie z polskimi wymogami opracowywania analiz ekonomicznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo w pliku obliczeniowym istnieje możliwość obliczenia wyników z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania i koszty związane z infekcją CMV (uwzględniające koszty przedłużonej hospitalizacji po allo-HSCT, koszty hospitalizacji związanych z reaktywacją CMV, koszty rehospitalizacji oraz koszty stosowania PET w trybie ambulatoryjnym). Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ. Ponadto wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych w ramach badań ankietowych

obrazujących rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce w analizowanej populacji pacjentów. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury oraz wyników badania Marty 2017 / Ljungman 2019. Dane dotyczące charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z badania Marty 2017 / Ljungman 2019.

Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje oczekiwane dalsze przeżycie (LY), oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (ICUR, ICER/LY) oraz ceny progowe dla LTV. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 147 024 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

■ Wyniki

[REDACTED]

■ Wnioski końcowe

Wyniki analizy wskazują na [REDACTED]. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce, nie obejmuje profilaktyki reaktywacji CMV ze względu na brak możliwości bezpiecznego stosowania obecnie dostępnych i finansowanych leków przeciwwirusowych w profilaktyce u pacjentów po allo-HSCT. Leki te ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa nie są zarejestrowane we wskazaniu tożsamym dla LTV, nie są również zalecane w aktualnych wytycznych (ECIL 7) do stosowania w profilaktyce reaktywacji CMV u pacjentów po allo-HSCT w populacji docelowej dla LTV. W związku z tym istnieje dostrzegalna potrzeba, aby rozszerzyć dostępne możliwości profilaktyki reaktywacji CMV o skuteczną opcję, którą można będzie stosować w szerokiej grupie biorców CMV(+) już od pierwszych dni od przeszczepu, bez obaw o profil bezpieczeństwa tego postępowania czy pogorszenie jakości życia pacjentów. Letermowir, po wprowadzeniu do polskiej praktyki, pozwoliłby wypełnić tę lukę.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności letermowiru (LTV) w profilaktyce reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV) i rozwoju choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych (CMV(+)), będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), czyli zgodnie ze wskazaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

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

Populacja

Dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT.

Interwencja

Letermowir w postaci tabletek w schemacie podawania zgodnym z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, tj. w dziennej dawce wynoszącej 480 mg lub w dawce zredukowanej do 240 mg u pacjentów stosujących jednocześnie cyklosporynę.

Komparatory

Aktualna praktyka kliniczna – brak profilaktyki CMV, co odpowiada zastosowaniu placebo w randomizowanych badaniach klinicznych

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*),
- lata życia (LY, ang. *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*),
- ceny progowe względem ICUR i ICER wyrażone jako cena zbytu netto.

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [1], w ramach której odnaleziono badanie randomizowane porównujące efektywność LTV z placebo w profilaktyce reaktywacji CMV u dorosłych CMV(+) pacjentów po allo-HSCT (Marty 2017 / Ljungman 2019) [2–6]. W badaniu tym wykazano, że odsetek pacjentów, u których wdrożono leczenie przeciwwirusowe po potwierdzeniu wirerii 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 profilaktyki CMV (placebo, PLC) (42,4%). Statystycznie istotną przewagę LTV nad PLC w tym zakresie stwierdzono również w 14. tygodniu po przeszczepie, odpowiednio 6,5% i 40,2%.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [7] 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. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę dla porównania LTV z PLC przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [8].

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane porównujące bezpośrednio LTV i PLC [2–6]. 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 [8] nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [9]. W związku z tym w ramach analizy odstąpiono od wyznaczenia współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, 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.

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

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 [8], 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). Ceny progowe zostały wyznaczone przy założeniu zachowania proporcjonalności cen za poszczególne opakowania LTV.

W ramach analizy kosztów-efektywności jako efekt kliniczny uwzględniono zyskane lata życia (LY). Sposób wyznaczenia inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER) i ceny progowej za opakowanie ocenianego leku względem tego współczynnika oraz ich interpretacja jest analogiczna jak w przypadku analizy kosztów-użyteczności.

2.2. Struktura modelu

W ramach analizy przeprowadzono dostosowanie modelu ekonomicznego otrzymanego od Zamawiającego [10].

Analizę przeprowadzono w oparciu o model drzewa decyzyjnego, w ramach którego przeprowadzono symulację częstości reaktywacji i rozwoju infekcji CMV, efektów terapii oraz powiązanych efektów zdrowotnych u pacjentów CMV(+) po allo-HSCT.

W rozważanym modelu istnieje możliwość uwzględnienia następujących efektów zdrowotnych z badania Marty 2017 / Ljungman 2019 [2–6]:

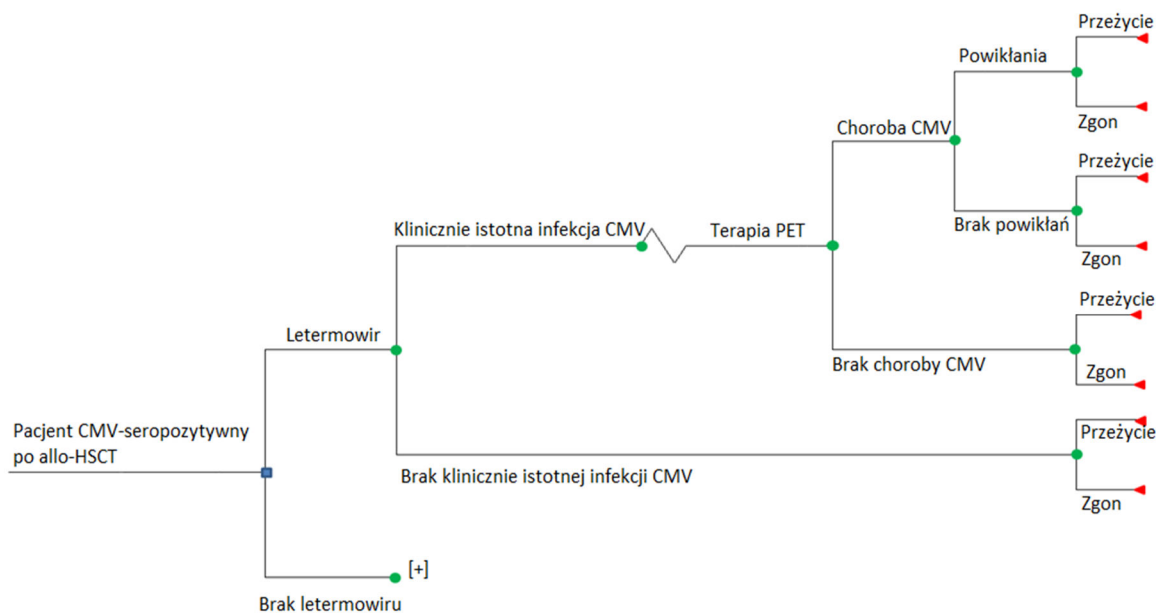
- klinicznie istotna infekcja CMV,
- narządowa choroba CMV,
- powikłania związane z CMV, tj. infekcje oportunistyczne (infekcja bakteryjna, infekcja grzybicza), choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, ang. *graft versus host disease*),
- zgon z dowolnej przyczyny.

Zgodnie ze strukturą modelu dorośli CMV-seropozytywni allogeniczni biorcy HSCT wchodzi do drzewa decyzyjnego i mogą być poddani profilaktyce z zastosowaniem LTV lub nie otrzymywać profilaktyki CMV. Następnie po upływie określonego czasu przeprowadzane jest badanie w celu ustalenia, czy u pacjenta rozwinęła 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. Drzewo decyzyjne obejmuje okres dożywności – w pierwszej kolejności okres obserwacji badania (48 tygodni), a następnie dożywnością ekstrapolację efektywności zastosowanej interwencji, wykorzystując szacowaną długość życia biorców allo-HSCT. Średnia wartość LY i QALY szacowana jest na podstawie kilku pośrednich punktów czasowych: po 14 tygodniach, po 24 tygodniach i po 48 tygodniach, a następnie w dożywności horyzoncie z uwzględnieniem rocznego cyklu.

Koszt profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV naliczany jest wszystkim pacjentom w ramieniu interwencji przez określony w modelu średni czas stanowiący wypadkową maksymalnej dopuszczalnej długości profilaktyki oraz prawdopodobieństwo wcześniejszego przerwania profilaktyki.

Strukturę modelu zaprezentowano na poniższym schemacie (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci CMV(+), będących biorcami allo-HSCT.

2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność LTV oceniona została w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną – brakiem profilaktyki CMV, co odpowiada zastosowaniu placebo w randomizowanych badaniach klinicznych.

Schemat dawkowania i czas trwania profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV przyjęto na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [11], badania Marty 2017 / Ljungman 2019 [2–6] oraz analizy dla LTV ocenianej przez NICE [12]. Szczegóły przedstawiono w rozdziałach 3.3 i 3.8.1.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [13].

2.5. Perspektywa analizy

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

Z uwagi na znikomy udział pacjentów w wydatkach ponoszonych w rozważanym wskazaniu wyniki analizy z obydwu perspektyw są niemal identyczne. W związku z tym w niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są dostępne w załączonym pliku obliczeniowym.

2.6. Horyzont czasowy analizy

W ramach wariantu podstawowego analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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 [7].

W celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT [7] przeprowadzono analizę wrażliwości dla horyzontu czasowego. Jako wariant alternatywny przyjęto horyzont równy medianie przeżycia w ramieniu LTV, tj. [REDACTED].

2.7. Efekty zdrowotne

W dostosowywanym modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- klinicznie istotna infekcja CMV,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- jakość życia.

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 Marty 2017 / Ljungman 2019 [2–6] włączonego do analizy klinicznej [1] oraz wyników przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy PubMed [14]. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.7 oraz w Aneksie A.1.2.

2.8. Koszty

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

- koszty leków,
- koszty monitorowania,
- koszty związane z infekcją CMV, uwzględniające:
 - koszty przedłużonej hospitalizacji po allo-HSCT,
 - koszty dodatkowych hospitalizacji związanych z wystąpieniem infekcji CMV,
 - koszty rehospitalizacji,
 - koszty stosowania PET w trybie ambulatoryjnym.

W analizie przyjęto, że LTV w przypadku objęcia refundacją będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego [15].

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 [8].

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 147 024 zł [16].

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 1 000 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 (147 024 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 / profilaktyki (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,
- użyteczności po 1. roku od allo-HSCT,
- śmiertelności po 1. roku od allo-HSCT,
- całkowite zużycie LTV,
- kosztów związanych z infekcją CMV.

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 Marty 2017 / Ljungman 2019 [2–6] i zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.
Charakterystyki początkowe

Parametr	Wartość (SE)
Wiek [lata]	██████████
Odsetek mężczyzn	57,9%

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

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność LTV i PLC przyjęto na podstawie badania Marty 2017 / Ljungman 2019 [2–6] uwzględnionego w analizie klinicznej [1]. Wykorzystano wyniki uzyskane w populacji FAS (*Full Analysis Set*) obejmującej pacjentów z randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku oraz bez wykrywalnego DNA wirusa CMV w dniu rozpoczęcia terapii.

W rozważanym modelu istnieje możliwość uwzględnienia następujących efektów zdrowotnych:

- klinicznie istotna infekcja CMV,
- narządowa choroba CMV,
- powikłania związane z CMV, tj. infekcje oportunistyczne (infekcja bakteryjna, infekcja grzybicza), GVHD,
- zgon z dowolnej przyczyny.

██
 ██
 ██
 ██
 ██

W odniesieniu do zgonu z dowolnej przyczyny w badaniu Marty 2017 / Ljungman 2019 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść profilaktyki z zastosowaniem LTV po 24 tygodniach obserwacji. Istotności statystycznej nie stwierdzono po 48. tygodniu, przy czym badanie nie miało wystarczającej mocy, aby wykazać istotną różnicę po 48 tygodniach. Niemniej jednak wykazano

istotną statystycznie różnicę w śmiertelności pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna infekcja CMV. W konsekwencji zasadne jest uwzględnienie różnicy w śmiertelności pacjentów, zakładając przy tym, że różnica wynika jedynie z różnicy u pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV.



Ostatecznie w analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- klinicznie istotna infekcja CMV,
- zgon z dowolnej przyczyny.

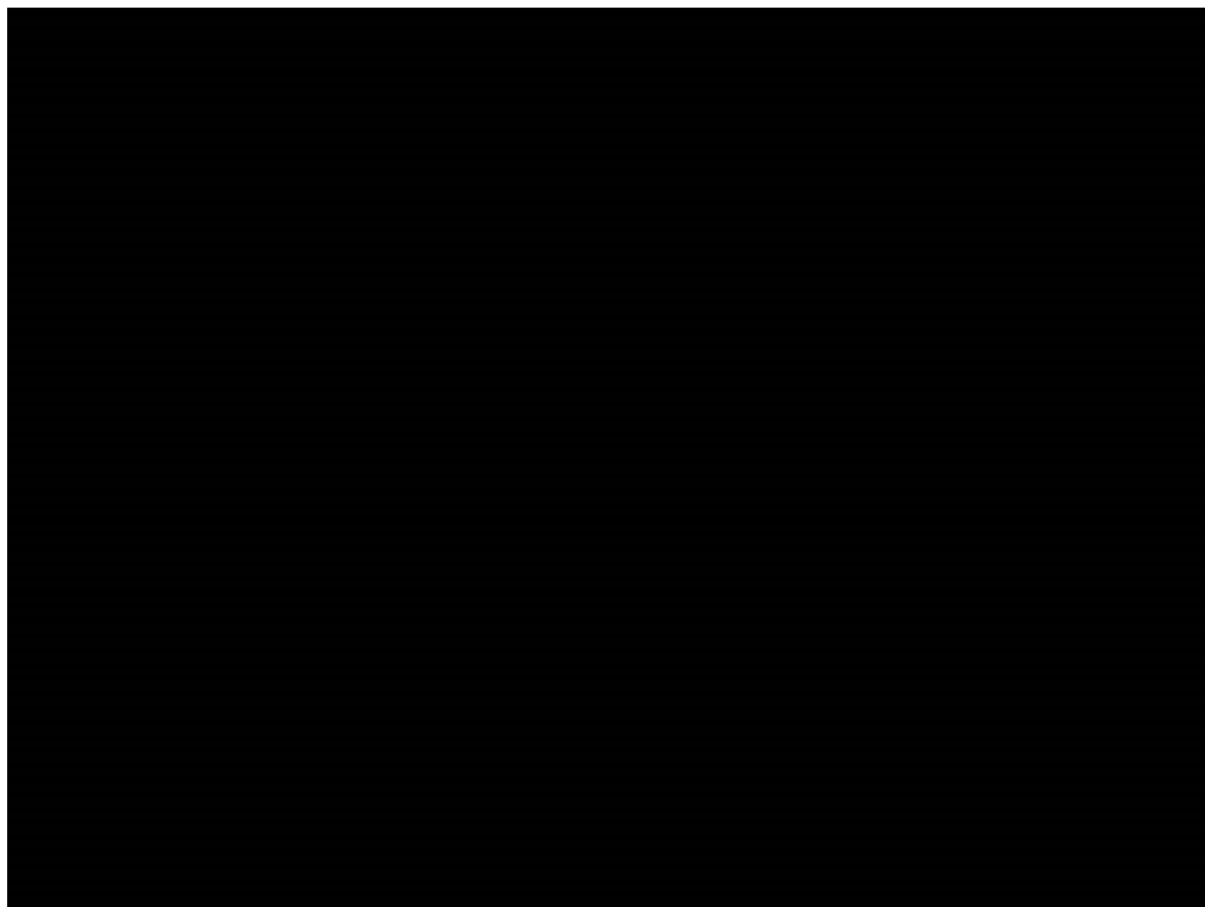
W badaniu Marty 2017 / Ljungman 2019 odsetki pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV były raportowane w okresie 24 tygodni po przeszczepie, natomiast dane dotyczące zgonu z dowolnej przyczyny raportowano w okresie 48 tygodni po przeszczepie, przy czym w modelu ekonomicznym średnia wartość LY i QALY szacowana jest na podstawie kilku pośrednich punktów czasowych: po 14 tygodniach, po 24 tygodniach i po 48 tygodniach.

Dla uwzględnionych efektów klinicznych dostępne były krzywe Kaplana-Meiera. Wartości oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera uwzględniają cenzorowanie. W konsekwencji wartości te najbardziej precyzyjnie określają prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych zdarzeń.

3.2.1. Klinicznie istotna infekcja CMV

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dotyczące częstości stosowania i momentu rozpoczęcia terapii PET w związku z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV w przypadku zastosowania LTV i braku profilaktyki CMV (Wykres 1).

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



W analizie wykorzystano dane kliniczne w zakresie występowania klinicznie istotnej infekcji CMV z możliwie najdłuższego okresu obserwacji, tj. 24 tygodni. Założono, że odsetki tych pacjentów w 48. tygodniu będą takie jak w 24. tygodniu po przeszczepie (Tabela 2).

Tabela 2.
Występowanie klinicznie istotnej infekcji CMV – dane przyjęte w analizie

Parametr	LTV	Brak profilaktyki
Klinicznie istotna infekcja CMV – 24. tydzień	■	■
Klinicznie istotna infekcja CMV – 48. tydzień	■	■

3.2.2. Zgon z dowolnego powodu

Analizę śmiertelności dla LTV i PLC w badaniu Marty 2017 / Ljungman 2019 przeprowadzono w publikacji Ljungman 2019 [6]. W poniższej tabeli zestawiono wartości hazardu względnego (HR, *hazard ratio*) dla ryzyka zgonu po 48 tygodniach od allo-HSCT uzyskane w badaniu Marty 2017 / Ljungman 2019 w zależności od występowania klinicznie istotnej infekcji CMV (Tabela 3). Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie niższą śmiertelność LTV vs PLC w grupie pacjentów z

klinicznie istotną infekcją CMV oraz brak różnic w śmiertelności między interwencjami u pacjentów, u których nie wystąpiła infekcja CMV.

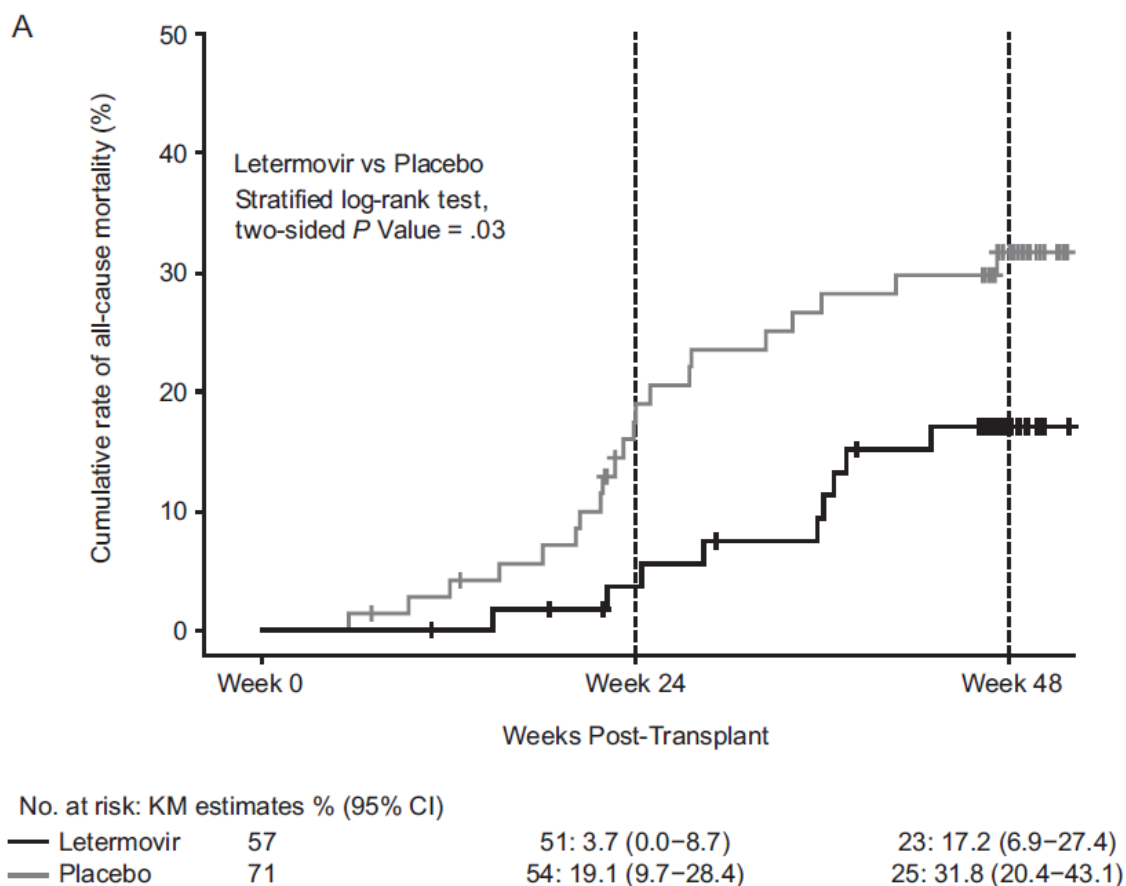
Tabela 3.
Wartości HR dla śmiertelności w badaniu Marty 2017 / Ljungman 2019

Podgrupa	LTV vs PLC HR [95% CI]
Pacjenci z klinicznie istotną infekcją CMV	0,45 [0,21; 1,00] ^a
Pacjenci bez klinicznie istotnej infekcji CMV	1,05 [0,61; 1,81]

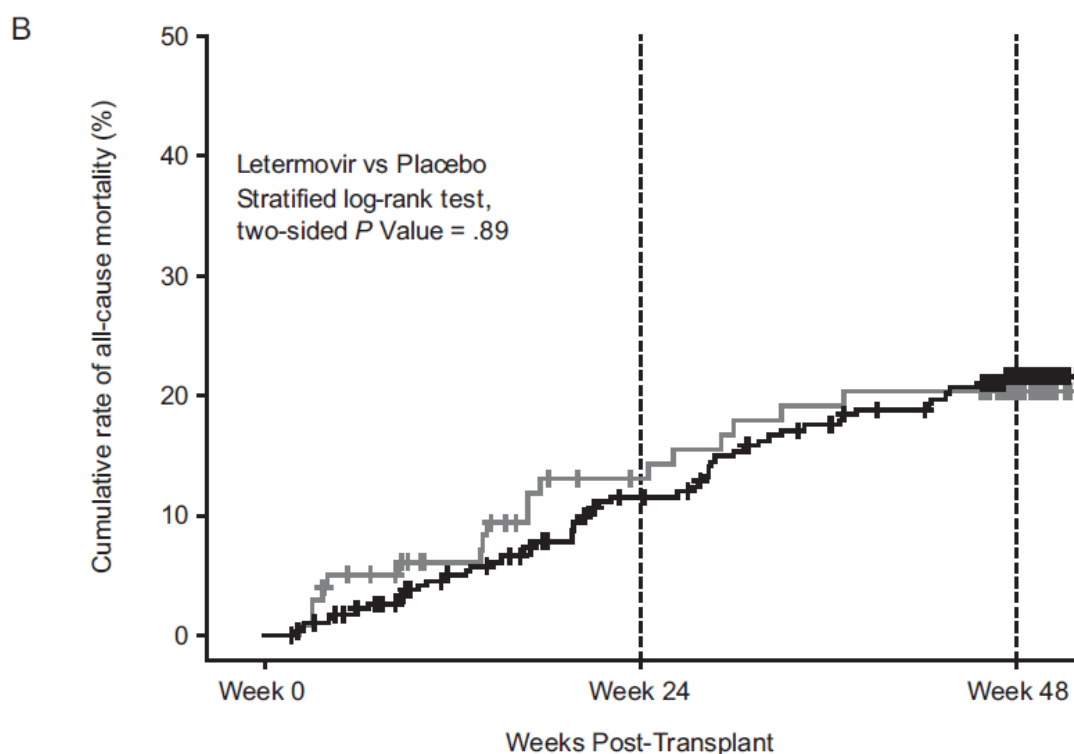
a) istotna statystycznie różnica

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla śmiertelności pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna infekcja CMV (Wykres 2) oraz pacjentów bez klinicznie istotnej infekcji CMV (Wykres 3).

Wykres 2.
Krzywa Kaplana-Meiera – śmiertelność pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV



Wykres 3.
Krzywa Kaplana-Meiera – śmiertelność pacjentów bez klinicznie istotnej infekcji CMV



No. at risk: KM estimates % (95% CI)

— Letermovir	268	211: 11.6 (7.6–15.6)	115: 21.7 (16.5–27.0)
— Placebo	99	71: 13.1 (6.1–20.0)	46: 20.4 (11.9–28.9)

W poniższej tabeli zestawiono ryzyka zgonu po 14, 24 i 48 tygodniach od allo-HSCT w zależności od wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV dla porównania LTV vs PLC (Tabela 4).

Tabela 4.
Ryzyko zgonu w badaniu Marty 2017 / Ljungman 2019

Podgrupa	Ryzyko zgonu	
	LTV	PLC
Po 14 tygodniach ^a		
Pacjenci z klinicznie istotną infekcją CMV	0,0%	4,3%
Pacjenci bez klinicznie istotnej infekcji CMV	5,8%	8,2%
Po 24 tygodniach		
Pacjenci z klinicznie istotną infekcją CMV	3,7%	19,1%
Pacjenci bez klinicznie istotnej infekcji CMV	11,6%	13,1%
Po 48 tygodniach		
Pacjenci z klinicznie istotną infekcją CMV	17,2%	31,8%
Pacjenci bez klinicznie istotnej infekcji CMV	21,7%	20,4%

a) dane szcztane z wykresu

Biorąc pod uwagę brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie śmiertelności między LTV i PLC wśród pacjentów bez klinicznie istotnej infekcji CMV, założono, że ryzyko zgonu w tej grupie pacjentów jest jednakowe niezależnie od stosowania profilaktyki LTV. W konsekwencji w tej grupie pacjentów przyjęto uśrednione ryzyko zgonu na podstawie wyników dla poszczególnych ramion (Tabela 5).

Tabela 5.
Ryzyko zgonu wśród pacjentów bez klinicznie istotnej infekcji CMV – uśrednione wyniki

Parametr	LTV	PLC	Średnia
Po 14 tygodniach			
Liczba pacjentów	268	99	
Ryzyko zgonu	5,8%	8,2%	6,4%
Po 24 tygodniach			
Liczba pacjentów	211	71	
Ryzyko zgonu	11,6%	13,1%	12,0%
Po 48 tygodniach			
Liczba pacjentów	115	46	
Ryzyko zgonu	21,7%	20,4%	21,3%

Biorąc pod uwagę strukturę modelu ekonomicznego konieczne jest określenie dla każdej interwencji jednego odsetka dla ryzyka zgonu, niezależnie od przyczyny. W konsekwencji, na podstawie wyznaczonych wartości ryzyka zgonu w analizowanych podgrupach pacjentów oraz liczebności poszczególnych podgrup określono średnie ryzyko zgonu dla ramienia LTV i PLC po 14, 24 i 48 tygodniach od przeszczepu. Dane przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6).

Tabela 6.
Ryzyko zgonu z dowolnego powodu – dane przyjęte w analizie

Podgrupa	LTV		PLC	
	Liczba pacjentów	Ryzyko zgonu	Liczba pacjentów	Ryzyko zgonu
Po 14 tygodniach				
Pacjenci z klinicznie istotną infekcją CMV	57	0,0%	71	4,3%
Pacjenci bez klinicznie istotnej infekcji CMV	268	6,4%	99	6,4%
Średnia		5,3%		5,5%
Po 24 tygodniach				
Pacjenci z klinicznie istotną infekcją CMV	57	3,7%	71	19,1%
Pacjenci bez klinicznie istotnej infekcji CMV	268	12,0%	99	12,0%
Średnia		10,5%		15,0%
Po 48 tygodniach				
Pacjenci z klinicznie istotną infekcją CMV	57	17,2%	71	31,8%

Podgrupa	LTV		PLC	
	Liczba pacjentów	Ryzyko zgonu	Liczba pacjentów	Ryzyko zgonu
Pacjenci bez klinicznie istotnej infekcji CMV	268	21,3%	99	21,3%
Średnia		20,6%		25,7%

3.2.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono parametry efektywności przyjęte w analizie (Tabela 7).

Tabela 7.
Efektywność interwencji – dane przyjęte w analizie

Czas	LTV	Brak profilaktyki
Klinicznie istotna infekcja CMV		
48. tydzień	■	■
Zgon z dowolnego powodu		
14. tydzień	5,3%	5,5%
24. tydzień	10,5%	15,0%
48. tydzień	20,6%	25,7%

3.3. Czas trwania profilaktyki LTV (całkowite zużycie LTV)

Zgodnie z projektem programu lekowego stosowanie LTV można rozpocząć od dnia, w którym wykonano allo-HSCT, do 28 dni po przeszczepie. Stosowanie LTV w ramach profilaktyki należy kontynuować do 100. dnia po przeszczepie [11, 15].

Zgodnie z projektem programu lekowego pacjenta należy wyłączyć z programu w przypadku wystąpienia wskazań i spełnienia kryteriów do rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego w oparciu o wynik badania ilościowego CMV DNA w surowicy lub pełnej krwi.

Jednocześnie należy się spodziewać, że przerwanie profilaktyki LTV następować będzie również w przypadku wystąpienia nietolerancji tego leku.

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty realny czas trwania profilaktyki z zastosowaniem LTV i będzie krótszy niż 100 dni, gdyż:

- pacjenci będą rozpoczynać profilaktykę po upływie pewnego czasu od wykonania allo-HSCT (w badaniu Marty 2017 / Ljungman 2019 średni czas od allo-HSCT do rozpoczęcia profilaktyki LTV wyniósł ■■■■■),

- pacjenci, u których profilaktyka będzie nieskuteczna, będą przerywać stosowanie LTV (zgodnie z badaniem Marty 2017 / Ljungman 2019 w okresie stosowania LTV, tj. 14 tygodni, klinicznie istotna infekcja CMV wystąpiła u 6,5% pacjentów),
- część pacjentów przerwie terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w badaniu Marty 2017 / Ljungman 2019 taka sytuacja dotyczyła 11,2% pacjentów) lub zgonu (por. rozdz. 3.2.2).

Ponadto, zgodnie z badaniem Marty 2017 / Ljungman 2019, część pacjentów stosowała w początkowym okresie po allo-HSCT postać dożylną LTV, przy czym średni czas jej stosowania wyniósł [redacted]. Przedmiotem wniosku jest jedynie postać doustna LTV, zatem założono, że przez cały okres profilaktyki pacjent stosować będzie tę formę. W związku z tym w rzeczywistości średni czas trwania profilaktyki LTV może być krótszy niż raportowane w badaniu, ze względu na brak możliwości przyjęcia formy doustnej w początkowym okresie po allo-HSCT przez część pacjentów.

Zgodnie z badaniem Marty 2017 / Ljungman 2019 [2–6] średni czas stosowania LTV wynosi [redacted]. Czas ten odzwierciedla ograniczenia długości profilaktyki z przyczyn opisanych wyżej (z wyjątkiem wynikającej z braku możliwości zastosowania doustnej postaci LTV). Wyniki efektywności profilaktyki z badania Marty 2017 / Ljungman 2019 [2–6] odpowiadają stosowaniu profilaktyki średnio przez taki okres.

Częstość monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym wynosi co najmniej 1 raz w tygodniu. W związku z tym przyjęto, że na każdej wizycie monitorującej pacjent będzie otrzymywał 7 tabletek do zużycia w okresie kolejnego tygodnia. Biorąc pod uwagę powyższe uwagi, realne zużycie LTV przypadające na jednego pacjenta będzie stanowić wielokrotność liczby 7 nie mniejszą niż średni czas terapii w badaniu klinicznym. W konsekwencji przyjęto, że średnie zużycie LTV przypadające na 1 pacjenta wyniesie [redacted].

W ramach analizy dla LTV ocenianej przez NICE [12] testowano wariant, w którym czas trwania terapii LTV wynosił 83 dni. W niniejszej analizie testowano wariant oparty na analizie NICE, przy czym uwzględniono opisany powyżej sposób wydawania leku (7 tabletek co tydzień). W konsekwencji w analizie wrażliwości uwzględniono zużycie LTV stanowiące wielokrotność liczby 7 nie mniejszą niż 83, tj. 84 tabletki (co odpowiada równocześnie trzem pełnym opakowaniom leku).

W poniższej tabeli zestawiono warianty zużycia LTV uwzględnione w analizie (Tabela 8).

Tabela 8.
Zużycie LTV przyjęte w analizie

Wariant	Całkowite zużycie LTV
Analiza podstawowa	[redacted]
Analiza wrażliwości	[redacted]

3.4. Zdarzenia niepożądane

W analizie rozważono występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*) w stopniu ciężkim (SAE). Zgodnie z badaniem Marty 2017 / Ljungman 2019 SAE wystąpiło u 51,7% pacjentów leczonych LTV i u 56,8% pacjentów otrzymujących PLC. Jednocześnie jedynie 0,8% pacjentów doświadczyło SAE związanego z podaniem LTV i 1,6% związanych z leczeniem PLC (Tabela 9).

Tabela 9.
Odsetek pacjentów z SAE w badaniu klinicznym

Parametr	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło AE (n/N)	
	LTV	PLC
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)	51,7% (193/373)	56,8% (109/192)
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) związane z lekiem	0,8% (3/373)	1,6% (3/192)

Biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów z SAE związanych z terapią, w analizie nie uwzględniono występowania tych zdarzeń.

W dostosowanym modelu ekonomicznym istnieje możliwość uwzględnienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią PET. W badaniu Marty 2017 / Ljungman 2019 dla LTV [2–6] nie analizowano częstości występowania tych zdarzeń, dlatego przyjęto częstość ich występowania na poziomie 0,0% (Tabela 10). Podejście takie jest konserwatywne ze względu na wyższe ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (i zastosowania PET) w ramieniu komparatora niż ocenianej interwencji.

Tabela 10.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z PET przyjęta w analizie

Zdarzenie niepożądane związane z PET	Częstość AE
Neutropenia	0,0%
Trombocytopenia	0,0%
Leukopenia	0,0%

3.5. Śmiertelność ogólna

W celu określenia śmiertelności pacjentów po 1. roku do allo-HSCT wykorzystano dane dotyczące śmiertelności ogólnej w populacji Polski zmodyfikowane przez stosowne wartości ryzyka względnego (rozdz. 3.6).

Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej określono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [17] za 2018 rok. Dane te zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2018)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00421	0,00353	51	0,00710	0,00264
1	0,00026	0,00020	52	0,00779	0,00292
2	0,00019	0,00016	53	0,00858	0,00323
3	0,00013	0,00012	54	0,00947	0,00360
4	0,00010	0,00010	55	0,01045	0,00405
5	0,00009	0,00008	56	0,01151	0,00456
6	0,00009	0,00008	57	0,01264	0,00514
7	0,00010	0,00007	58	0,01381	0,00576
8	0,00010	0,00007	59	0,01504	0,00639
9	0,00011	0,00008	60	0,01635	0,00702
10	0,00011	0,00009	61	0,01779	0,00765
11	0,00012	0,00011	62	0,01936	0,00827
12	0,00014	0,00013	63	0,02107	0,00893
13	0,00017	0,00014	64	0,02290	0,00965
14	0,00021	0,00015	65	0,02477	0,01049
15	0,00027	0,00017	66	0,02663	0,01143
16	0,00036	0,00020	67	0,02845	0,01248
17	0,00048	0,00023	68	0,03025	0,01365
18	0,00061	0,00027	69	0,03209	0,01492
19	0,00073	0,00028	70	0,03404	0,01628
20	0,00082	0,00028	71	0,03623	0,01776
21	0,00087	0,00027	72	0,03871	0,01938
22	0,00089	0,00025	73	0,04155	0,02115
23	0,00091	0,00024	74	0,04476	0,02312
24	0,00093	0,00023	75	0,04832	0,02532
25	0,00096	0,00025	76	0,05225	0,02782
26	0,00101	0,00026	77	0,05659	0,03071
27	0,00105	0,00028	78	0,06144	0,03419
28	0,00112	0,00029	79	0,06691	0,03849
29	0,00119	0,00031	80	0,07308	0,04380
30	0,00126	0,00033	81	0,07999	0,05021
31	0,00134	0,00035	82	0,08753	0,05770
32	0,00141	0,00038	83	0,09546	0,06595
33	0,00148	0,00042	84	0,10359	0,07460
34	0,00157	0,00046	85	0,11186	0,08343
35	0,00167	0,00051	86	0,12030	0,09236

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
36	0,00181	0,00056	87	0,12916	0,10162
37	0,00198	0,00062	88	0,13866	0,11151
38	0,00219	0,00068	89	0,14899	0,12234
39	0,00242	0,00075	90	0,16024	0,13427
40	0,00266	0,00082	91	0,17229	0,14748
41	0,00291	0,00090	92	0,18503	0,16158
42	0,00315	0,00100	93	0,19848	0,17659
43	0,00343	0,00112	94	0,21262	0,19251
44	0,00373	0,00127	95	0,22746	0,20934
45	0,00408	0,00143	96	0,24299	0,22707
46	0,00448	0,00160	97	0,25922	0,24568
47	0,00493	0,00178	98	0,27612	0,26516
48	0,00541	0,00197	99	0,29369	0,28547
49	0,00592	0,00218	100	0,31189	0,30658
50	0,00648	0,00240		–	

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

Dostosowywany model ekonomiczny uwzględnia zwiększoną śmiertelność pacjentów żyjących co najmniej rok po allo-HSCT, u których przeszczep wykonano z powodu poniższych jednostek chorobowych:

- 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 u 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 [18] (Tabela 12). W latach 2011-2018 w Polsce wykonanych było 4460 przeszczepów allo-HSCT. Wyróżniono wskazania uwzględnione w modelu, a pozostałe wskazania wymienione w biuletynach Poltransplantu zostały zakwalifikowane jako „inne”.

Tabela 12.
Rozkład allo-HSCT w Polsce ze względu na wskazanie

Jednostka chorobowa	AML	ALL	MDS	Chłoniak	SAA	CML	CLL	Mielo-fibroza	PCM	Inne
Liczba allo-HSCT	1733	900	323	350	287	190	87	155	84	351
% allo-HSCT	38,9%	20,2%	7,2%	7,8%	6,4%	4,3%	2,0%	3,5%	1,9%	7,9%

W celu odnalezienia współczynników RR dla śmiertelności po roku od allo-HSCT w odniesieniu do populacji ogólnej przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [14]. 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 [19], Atsuta 2016 [20], Bhatia 2007 [21], Goldman 2010 [22], Socie 1999 [23], Wingard 2011 [24]) oraz 2 badania, na podstawie których było możliwe wyznaczenie odpowiednich współczynników RR dla śmiertelności (Nivison-Smith 2009 [25], van Gelder 2017 [26]). Większość badań dotyczyła pacjentów, którzy przeżyli co najmniej 2 lata od przeszczepu, w tym do dwóch badań włączano pacjentów żyjących co najmniej 5 lat po przeszczepie (Goldman 2010, Nivison-Smith 2009). Nie odnaleziono badań dotyczących pacjentów żyjących bezpośrednio rok po otrzymanym przeszczepie.

Badanie Andersen 1999 [19] 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 pacjentów z AML i 729 pacjentów z 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 13.
Współczynniki regresji dla RR 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 4) 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 14). 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 4.

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

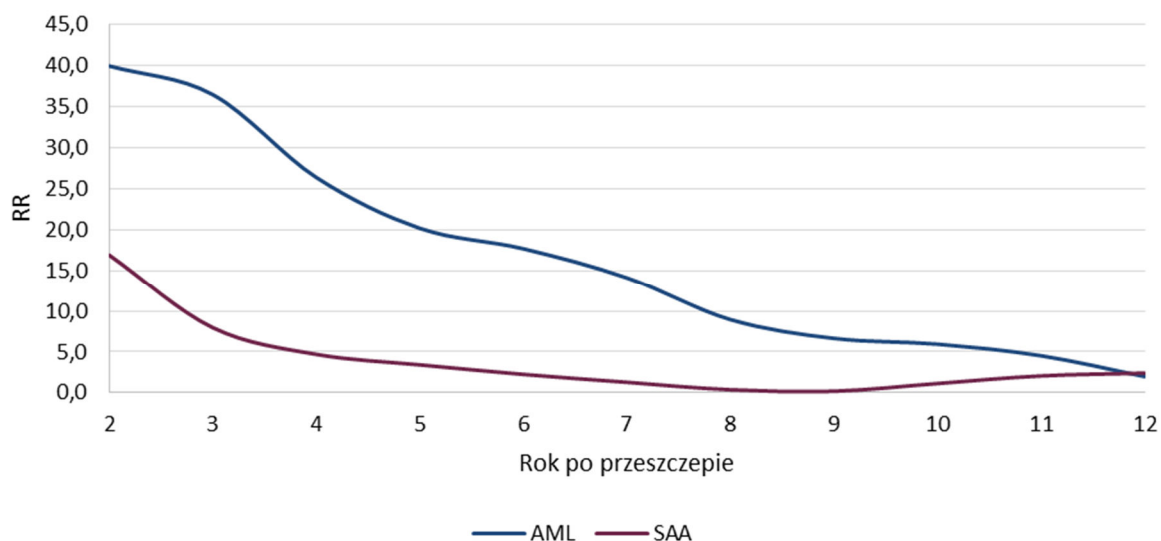


Tabela 14.

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 [23] 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 15).

Tabela 15.

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 [20] 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 16).

Tabela 16.

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 [21] 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 17). Wartość RR wynosząca poniżej 1 dla okresu powyżej 21 lat po przeszczepie wynika najprawdopodobniej z niewielkiej liczby pacjentów uwzględnionych w tym okresie.

Tabela 17.
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

Do badanie Goldman 2010 [22] włączono 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 18).

Tabela 18.
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 [24] 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 sczytane z wykresu z badania Wingard 2011 w latach 2-15 po allo-HSCT dla poszczególnych chorób pierwotnych (Tabela 19).

Tabela 19.
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 sczytane z wykresu

Badanie Nivison-Smith 2009 [25] 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 20).

Tabela 20.
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 21). Uzyskane wyniki charakteryzują się dużą wrażliwością na wartości sczytane z wykresu. Ze względu na możliwy błąd sczytania, wyznaczone wartości RR obarczone są niepewnością.

Tabela 21.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie 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 22).

Tabela 22.
Przeżycie całkowite w populacji ogólnej i wśród pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL – badanie van Gelder 2017

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

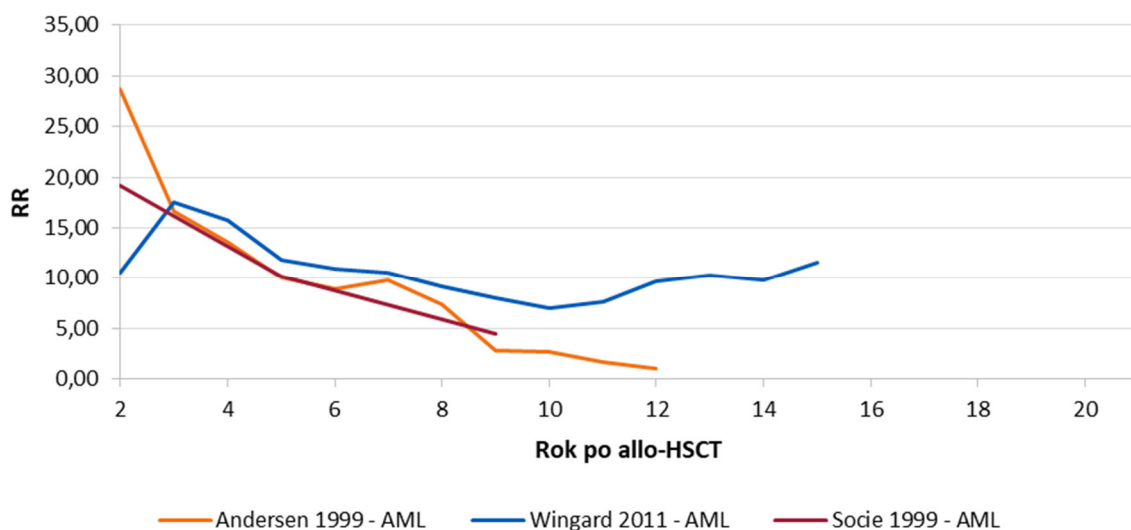
Na podstawie powyższych danych oraz przy uwzględnieniu, że 74% pacjentów w badaniu stanowili mężczyźni, wyznaczono współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL w porównaniu z populacją ogólną (Tabela 23). Uzyskane wyniki charakteryzują się dużą wrażliwością na wartości sczytane 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 23.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL w porównaniu z populacją ogólną – badanie van Gelder 2017

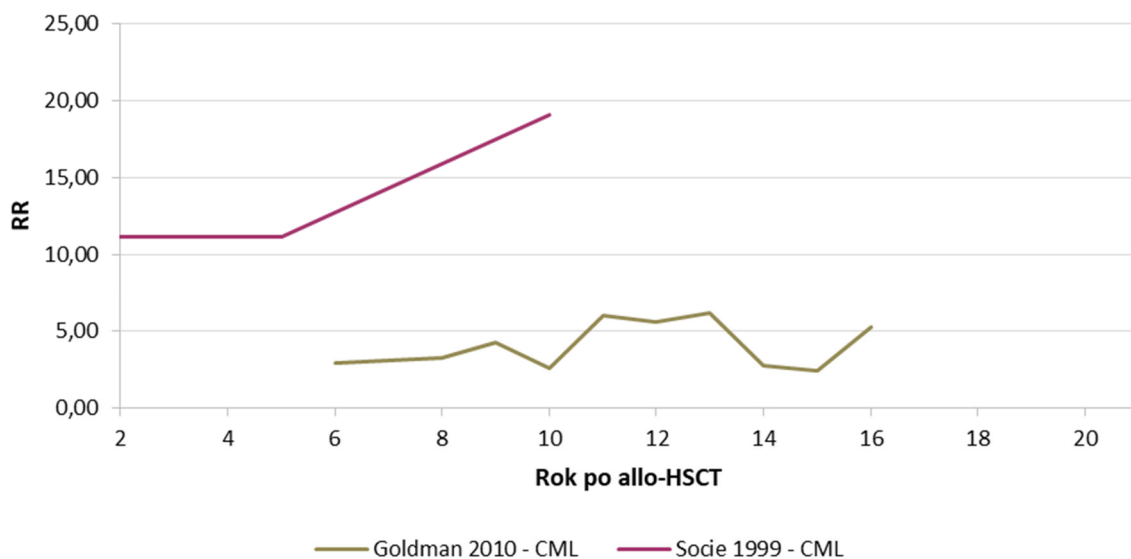
Rok po allo-HSCT	RR
2	5,0
3	7,2
4	10,0
5	19,7
6	5,2
7	3,0
8	4,3
9	5,2
10	2,3

Na wykresach poniżej zestawiono wartości RR w zależności od jednostki chorobowej będącej wskazaniem do allo-HSCT wyznaczone na podstawie odnalezionych publikacji (Wykres 5, Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9, Wykres 10, Wykres 11). Na wykresie przedstawiono również dane z badań prezentujących RR dla śmiertelności dla różnych chorób łącznie (Wykres 12).

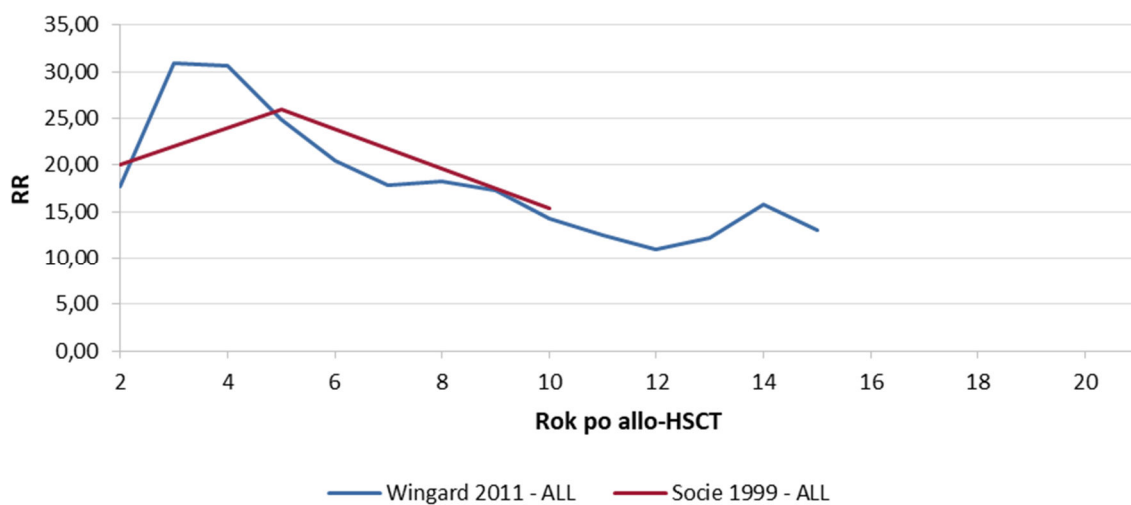
Wykres 5.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu AML w porównaniu z populacją ogólną



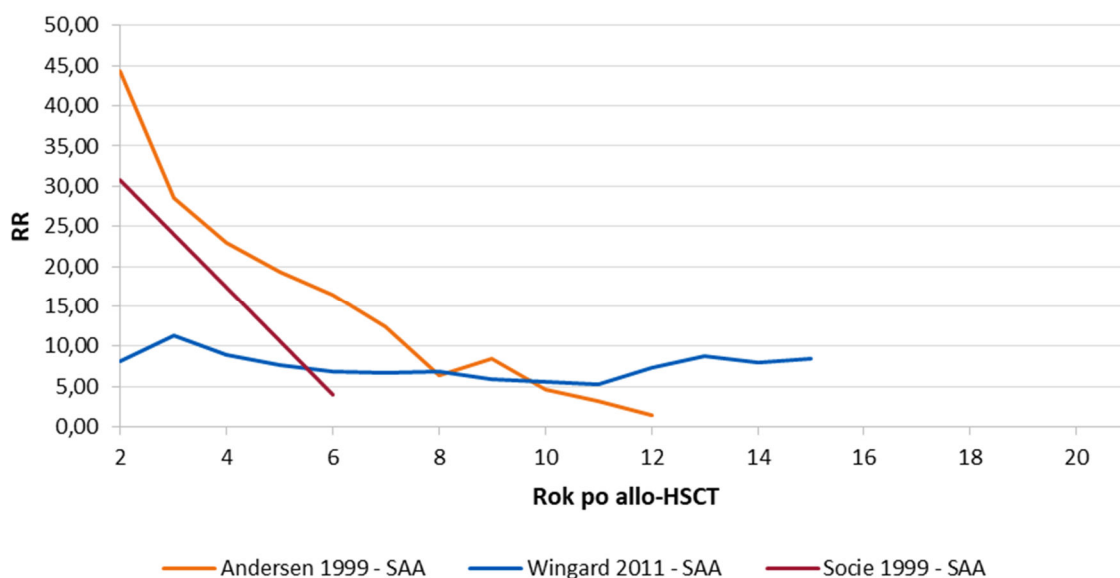
Wykres 6.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CML w porównaniu z populacją ogólną



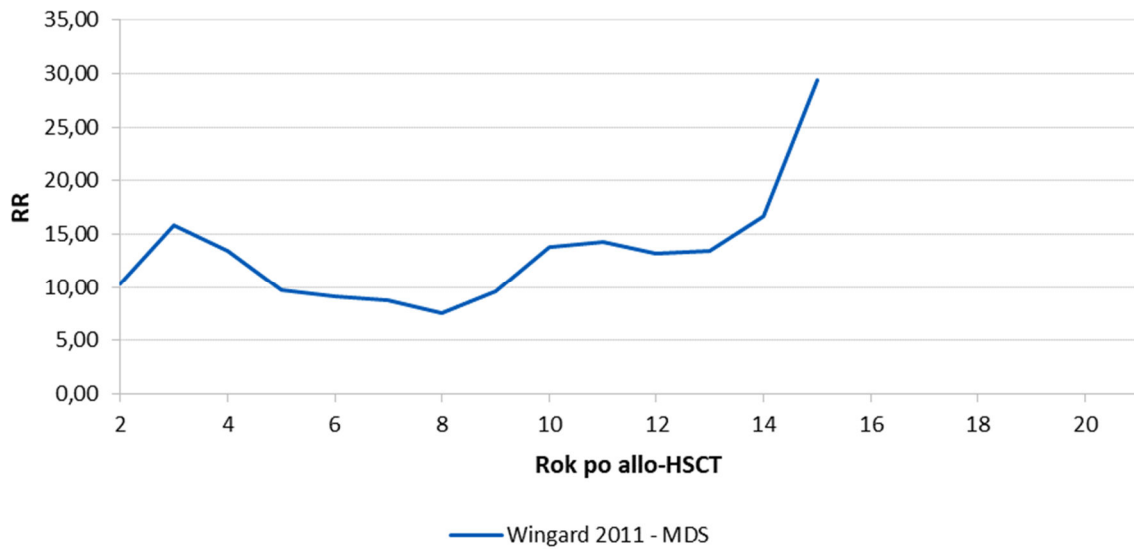
Wykres 7.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu ALL w porównaniu z populacją ogólną



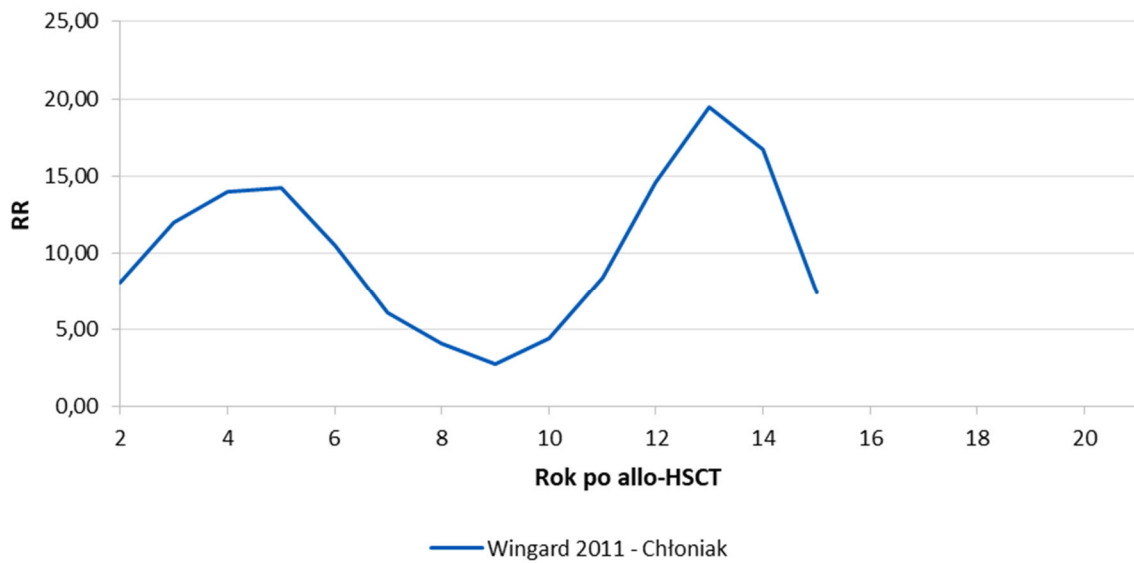
Wykres 8.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu SAA w porównaniu z populacją ogólną



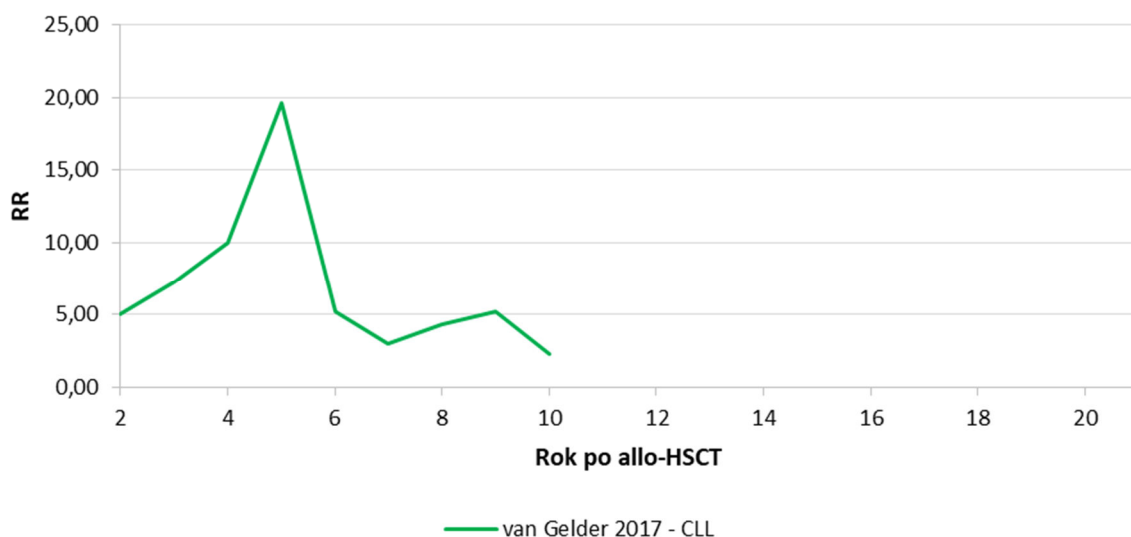
Wykres 9.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu MDS w porównaniu z populacją ogólną



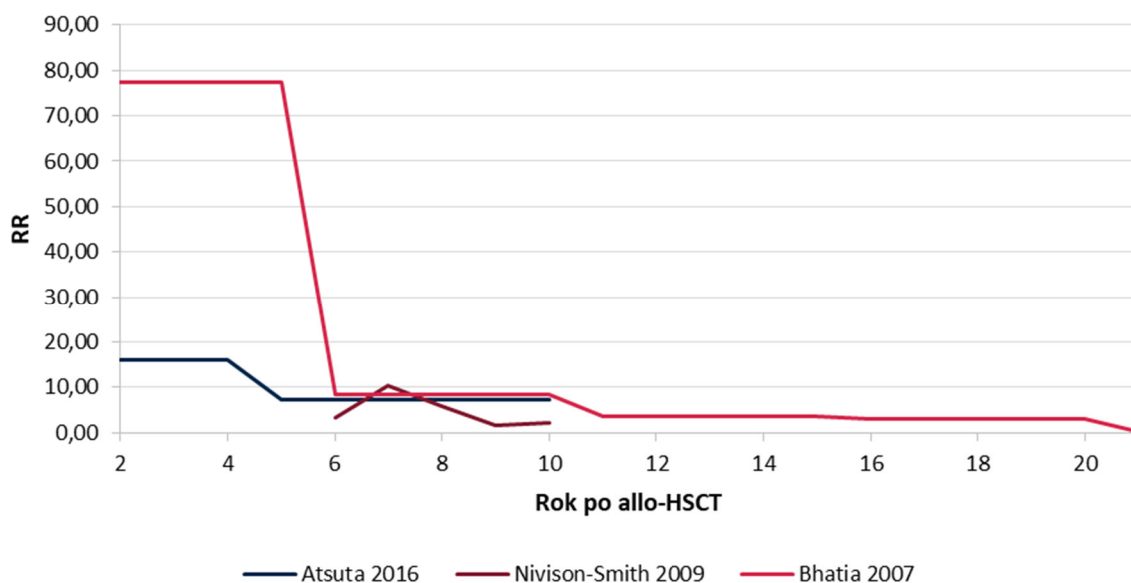
Wykres 10.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu chłoniaka w porównaniu z populacją ogólną



Wykres 11.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL w porównaniu z populacją ogólną



Wykres 12.
Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu różnych jednostek chorobowych łącznie w porównaniu z populacją ogólną



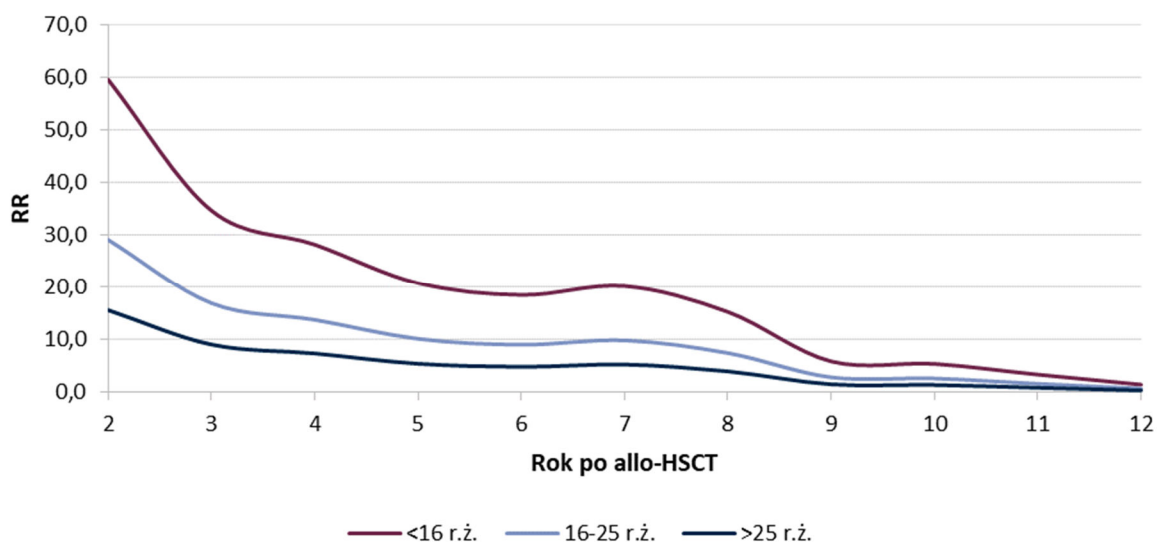
Ze względu na widoczne różnice w wartościach ryzyka względnego dla śmiertelności w zależności od choroby pierwotnej, w dalszych rozważaniach uwzględniono jedynie badania prezentujące oddzielnie współczynniki RR dla poszczególnych jednostek chorobowych.

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 19). 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 13, Wykres 14) [19]. 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.

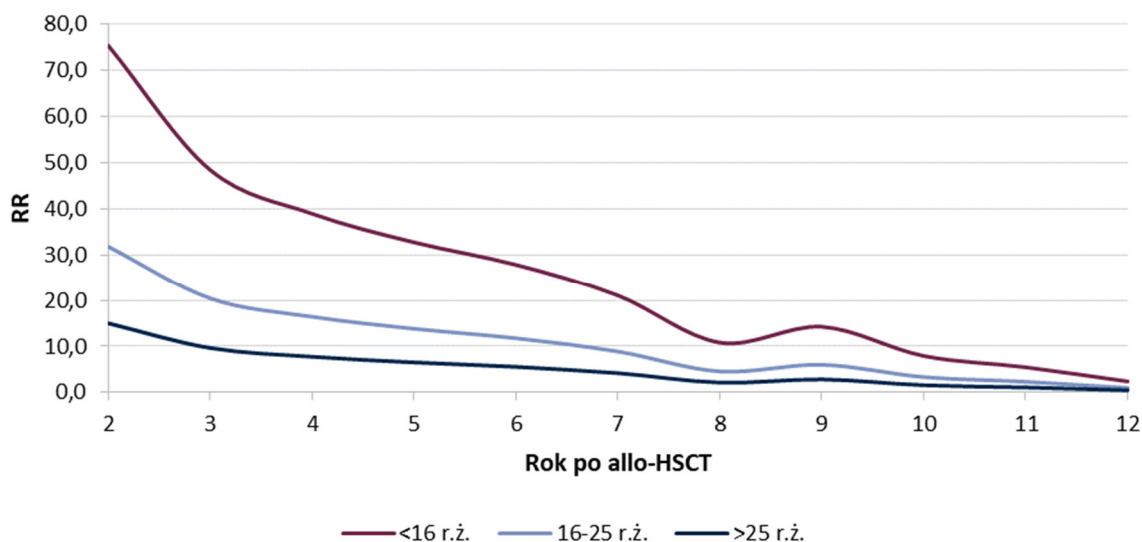
Wykres 13.

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 14.

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. W związku z tym 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 24, Tabela 25, Tabela 26). 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 24.
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 25.
Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – Atsuta 2016

Parametr	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 26.
Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – Bhatia 2007

Parametr	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 27). Dla SAA wykorzystano mnożnik wyznaczony na podstawie zestawu danych z badania Andersen 1999 dotyczącego tej jednostki chorobowej.

Tabela 27.
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 RR adekwatne do populacji pacjentów dorosłych (Tabela 28), które zastosowano w analizie podstawowej.

Tabela 28.
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 12) wyznaczono średnie ważone wartości RR (Tabela 29), 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 14). 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 7), 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 6). 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 29.
Ryzyko względne śmiertelności po allo-HSCT vs populacji ogólnej

Rok ^f	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	9,6
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 ^f	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	6,4
12	7,0	8,0	9,6	10,6	4,0	4,0	4,0	9,6	9,6	4,0	7,2
13	7,5	8,9	9,8	14,2	4,9	4,9	4,9	9,8	9,8	4,9	8,1
14	7,1	11,5	12,2	12,2	4,3	4,3	4,3	12,2	12,2	4,3	8,5
15	8,5	9,5	21,4	5,4	4,6	4,6	4,6	21,4	21,4	4,6	9,3
>15 ^a	6,8	9,5	12,2	8,6	4,0	4,0	4,0	12,2	12,2	4,0	7,6
Analiza wrażliwości – Wingard 2011 (nieskorygowane) – scenariusz 3a											
1	10,5	17,7	10,3	8,1	8,1	8,1	8,1	10,3	10,3	8,1	11,2
2	10,5	17,7	10,3	8,1	8,1	8,1	8,1	10,3	10,3	8,1	11,2
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	9,9
9	8,0	17,3	9,6	2,8	5,9	5,9	5,9	9,6	9,6	5,9	9,2
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	9,0
12	9,6	11,0	13,2	14,6	7,3	7,3	7,3	13,2	13,2	7,3	10,3
13	10,3	12,2	13,4	19,5	8,8	8,8	8,8	13,4	13,4	8,8	11,5
14	9,8	15,8	16,7	16,7	7,9	7,9	7,9	16,7	16,7	7,9	12,0
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	10,8
Analiza wrażliwości – alternatywne dane dla poszczególnych jednostek chorobowych – scenariusz 3b											
Zródło	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	16,7
2	19,7	12,9	7,5	5,9	24,5	11,2	5,0	7,5	7,5	24,5	15,8
3	11,5	22,6	11,5	8,8	15,7	11,2	7,2	11,5	11,5	15,7	14,0
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	10,4
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 ^f	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	4,5
13	1,0	8,9	9,8	14,2	1,0	6,2	2,3 ^e	9,8	9,8	1,0	5,0
14	1,0	11,5	12,2	12,2	1,0	2,8	2,3 ^e	12,2	12,2	1,0	5,5
15	1,0	9,5	21,5	5,4	1,0	2,4	2,3 ^e	21,5	21,5	1,0	5,7
>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, f) rozumiany jako kolejne lata po zakończeniu 1. roku po allo-HSCT

Zgodnie z danymi w tabeli powyżej (Tabela 29) 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 30).

Tabela 30.
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	7,6
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	8,4

Otrzymane na podstawie współczynników RR prawdopodobieństwa zgonu po 1. roku od allo-HSCT porównano z:

- danymi Poltransplant [18] dotyczącymi przeżycia biorców allo-HSCT w latach 2015-2016 – dane dot. przeszczepień od dawcy niespokrewnionego lub haploidentycznego, nie raportowano danych dla przeszczepień od dawcy rodzinnego (Tabela 31, Tabela 32),
- opublikowanymi przez NICE danymi *Haematological Malignancy Research Network* (HMRN) w latach 1-5 po przeszczepie allo-HSCT [12] (Tabela 32),
- danymi z publikacji Styczyński 2020 [27] zidentyfikowanej w ramach niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu dotyczącej śmiertelności po HSCT wraz z przyczynami zgonów (Tabela 33).

Tabela 31.
Przeżycie biorców allo-HSCT – dane Poltransplant

Czas od allo-HSCT [miesiące]	Dawca niespokrewniony		Dawca haploidentyczny	
	2015	2016	2015	2016
0	100%	100%	100%	100%
6	78%	84%	50%	58%
12	67%	73%	30%	54%
24	58%	63%	28%	46%
36	54%	bd	28%	bd

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

Rok ^a	Dane w analizie uzyskane na podstawie RR (analiza podstawowa)	Dane Poltransplant		Dane HMRN
		Dawca niespokrewniony	Dawca haploidentyczny	
1	4,2%	13%	15%	19%
2	4,6%	7%	0%	11%
3	8,4%	bd	bd	5%
4	8,6%	bd	bd	6%
5	7,5%	bd	bd	8%

a) rozumiany jako kolejne lata po zakończeniu 1. roku po allo-HSCT

Tabela 33.
Prawdopodobieństwo zgonu po 1. roku od allo-HSCT – porównanie danych w modelu z wynikami badania Styczyński 2020

Rok ^a	Dane w analizie uzyskane na podstawie RR (analiza podstawowa)	Styczyński 2020
1	4,2%	bd
2	4,6%	bd
3	8,4%	bd
4	8,6%	bd
Skumulowane ryzyko zgonu w okresie kolejnych 4 lat po 1. roku od HSCT	23,48%	22,7% ^a
Średnioroczne ryzyko zgonu w okresie kolejnych 4 lat po 1. roku od HSCT	6,5%	6,2%

a) śmiertelność po 5 latach od allo-HSCT u pacjentów przeżywających 1. rok po allo-HSCT

Prawdopodobieństwa zgonu w latach 3-5 po allo-HSCT przyjęte w analizie podstawowej i wynikające z danych HMRN są porównywalne, natomiast wartości raportowane przez Poltransplant oraz HMRN w latach 1-2 są wyższe od uzyskanych w modelu, przy czym najwyższe wartości raportowano w HMRN. W konsekwencji w ramach analizy wrażliwości w latach 1-2 po allo-HSCT zamiast prawdopodobieństw zgonu uzyskanych na podstawie RR zaimplementowano dane HMRN (Tabela 34). Dane przyjęte w analizie podstawowej dla kolejnych 4 lat po 1. roku od HSCT są spójne z

wynikami analizy Styczyński 2020, co potwierdza zasadność uwzględnienia ich w ramach analizy podstawowej.

Tabela 34.
Śmiertelność pacjentów po 1. roku od allo-HSCT – analiza wrażliwości (dane HMRN)

Rok ^a	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; b) rozumiany jako kolejne lata po zakończeniu 1. roku po allo-HSCT

W poniższej tabeli podsumowano warianty dotyczące śmiertelności pacjentów po 1. roku od allo-HSCT uwzględnione w analizie (Tabela 35).

Tabela 35.
Ryzyko względne śmiertelności po allo-HSCT vs populacji ogólnej – dane przyjęte w analizie

Rok ^a	Analiza podstawowa	Scenariusz 3a	Scenariusz 3b	Scenariusz 4a	Scenariusz 4b	Scenariusz 5
1	7,9	11,2	16,7	7,9	7,9	Uwzględniono ryzyko zgonu zgodnie z Tabelą 34
2	7,9	11,2	15,8	7,9	7,9	
3	12,9	18,3	14,0	12,9	12,9	12,9
4	12,0	16,9	12,7	12,0	12,0	12,0
5	9,6	13,5	10,4	9,6	9,6	9,6
6	8,3	11,7	8,4	8,3	8,3	8,3
7	7,5	10,7	7,6	7,5	7,5	7,5
8	7,0	9,9	6,3	7,0	7,0	7,0
9	6,5	9,2	5,3	6,5	6,5	6,5
10	6,2	8,8	4,8	6,2	6,2	6,2
11	6,4	9,0	4,6	6,4	6,4	6,4
12	7,2	10,3	4,5	7,2	7,2	7,2
13	8,1	11,5	5,0	8,1	8,1	8,1
14	8,5	12,0	5,5	8,5	8,5	8,5
15	9,3	13,1	5,7	9,3	9,3	9,3
>15 ^a	7,6	10,8	4,8	1,0	8,4	7,6

a) rozumiany jako kolejne lata po zakończeniu 1. roku po allo-HSCT

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 [10] (Tabela 36). Jakość życia pacjentów oceniono przy użyciu kwestionariusza EQ-5D z uwzględnieniem norm brytyjskich użyteczności.

Tabela 36.
Użyteczności z badania klinicznego

Punkt czasowy	Wartość początkowa	Zmiana względem wartości początkowej	
		LTV	PLC
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 37).

Tabela 37.
Wartości użyteczności w 1. roku po allo-HSCT

Punkt czasowy	Wartość użyteczności	
	LTV	PLC
48 tydzień	■	■

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

Założono, że jakość życia pacjentów po 1. roku od allo-HSCT nie zależy od zastosowania profilaktyki CMV. W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów CMV-seropozytywnych po 1. roku od procedury allo-HSCT, dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [14]. Strategię przeszukania i szczegóły dotyczące selekcji odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.2). Ponadto przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie 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 [7]. Ostatecznie w ramach analizy rozważono dwa badania analizy włączono 2 badania opisane w 3 publikacjach: Kurosawa 2015 [28], Kurosawa 2016 [29] oraz Leunis 2014 [30].

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 38). Średnia wartość użyteczności po 1 roku od allo-HSCT z tego badania wynosi 0,75.

Tabela 38.
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 AML oraz jej metod leczenia na jakość życia pacjentów poprzez porównanie wartości użyteczności określonych za pomocą kwestionariuszy: EQ-5D i QLQ-C30 dla grupy pacjentów z AML i populacji ogólnej (Holandia). Wśród 92 pacjentów z AML 54 (59%) jako ostatnią zastosowaną metodę leczenia miało allo-HSCT. Średni czas od momentu zakończenia 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 39).

Tabela 39.
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 40). 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 40.
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 LTV

Dawkowanie

Zalecana dawka LTV to 480 mg raz na dobę. Jeśli LTV 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 LTV należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę.
- Jeśli po wdrożeniu terapii produktem leczniczym Prevymis®, leczenie cyklosporyną zostało przerwane, następną dawkę LTV 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 LTV.

Zgodnie z przeprowadzonym badaniem ankietowym [REDAKT] dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych po allo-HSCT otrzymuje leczenie cyklosporyną (Tabela 41).

Tabela 41.
Odszetek pacjentów stosujących cyklosporynę po allo-HSCT – badanie ankietowe

Odszetek pacjentów stosujących cyklosporynę 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 odpowiedźią eksperci wskazali, że [REDAKT]



Tabela 42.
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	■	■
Ekspert 2		■
Ekspert 3		■
Ekspert 4		■
Ekspert 5		■
Ekspert 6		■

Tabela 43.
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 LTV 240 mg raz na dobę przez cały okres jego przyjmowania, a pozostałe ■■■■■ pacjentów będzie otrzymywać pełną dawkę 480 mg dziennie (Tabela 44).

Tabela 44.
Dawkowanie LTV przyjęte w analizie

Dawkowanie LTV	Odsetek pacjentów
240 mg raz na dobę	■■■■■
480 mg raz na dobę	■■■■■

Koszt

Koszty LTV uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]

[REDACTED] Założono, że w przypadku objęcia refundacją LTV lek finansowany będzie w ramach osobnej grupy limitowej (uzasadnienie przedstawiono w analizie wpływu na budżet [31]). Ze względu na sposób finansowania (program lekowy) lek będzie w 100% finansowany przez NFZ (brak odpłatności pacjenta).

W poniższej tabeli (Tabela 45) 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%.

Tabela 45.
Cena LTV

Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Limit finansowania
Prevymis®, 28 x 240 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prevymis®, 28 x 480 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.8.2. Koszty związane z infekcją CMV

W przypadku wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV u pacjentów wdrażana jest terapia wyprzedzająca PET, która jest podawana zarówno w trybie leczenia szpitalnego, jak i w trybie ambulatoryjnym. W celu oszacowania zużycia zasobów w leczeniu infekcji CMV uwzględniono wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych oraz dane uzyskane z ośrodków transplantologicznych.

3.8.2.1. Leczenie szpitalne

Zgodnie z odpowiedziami ekspertów, w ramach leczenia szpitalnego związanego z infekcją CMV stosuje się [REDACTED] (Tabela 46).

Tabela 46.
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]

	Częstość stosowania						Średnia ważona
	Ekspert 1 ^a	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	
Suma	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

a) pierwotne odpowiedzi przeskalowano do 100%

Wystąpienie klinicznie istotnej infekcji CMV może nastąpić:

- podczas hospitalizacji przeszczepowej i skutkować wydłużeniem tej hospitalizacji,
- po zakończeniu hospitalizacji przeszczepowej i skutkować koniecznością ponownej hospitalizacji pacjenta.

Koszty przedłużonej hospitalizacji przeszczepowej

Zgodnie z opinią uzyskaną od eksperta klinicznego w przypadku wystąpienia infekcji CMV podczas hospitalizacji przeszczepowej, hospitalizacja ta ulega wydłużeniu o średnio [REDACTED]. Koszt dodatkowego dnia hospitalizacji określono na podstawie opinii eksperta i przyjęto, że wynosi [REDACTED] za każdy dodatkowy dzień hospitalizacji. Szczegółowe zestawienie składowych kosztu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47).

Tabela 47.
Koszt przedłużonej hospitalizacji przeszczepowej w związku z wystąpieniem infekcji CMV

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

IV – dożylnie

Zgodnie z informacją uzyskaną od Zamawiającego w oparciu o wywiady przeprowadzone w szpitalach rzeczywisty koszt hospitalizacji w przypadku wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV jest wyższy niż wynika to ze statystyk JGP. Średni rzeczywisty koszt jednego dnia hospitalizacji oszacowano na [REDACTED], co uwzględniono w analizie wrażliwości.

Biorąc pod uwagę perspektywę niniejszej analizy (NFZ i NFZ + pacjent) w analizie podstawowej uwzględniono koszt ponoszony przez NFZ. Ewentualne wyższe koszty ponoszone są przez szpital, zatem wykraczają ponad uwzględnioną perspektywę analizy. Niemniej jednak w celu oszacowania rzeczywistych kosztów leczenia pacjentów w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt hospitalizacji z uwzględnieniem rzeczywistych wydatków szpitala, przy czym uzyskane wyniki należy rozumieć jako wyniki z poszerzonej perspektywy NFZ i świadczeniodawcy.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Na podstawie powyższych danych dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej oraz danych Poltransplant [18] oszacowano, że liczba dorosłych pacjentów CMV(+) z klinicznie istotną infekcją CMV w 2018 roku wyniosła [REDACTED] (Tabela 49).

Tabela 49.
Liczba dorosłych pacjentów CMV(+) z klinicznie istotną infekcją CMV w 2018 roku

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

W celu określenia liczby infekcji CMV występujących podczas hospitalizacji przeszczepowej (do 30 dni od allo-HSCT) i skutkującej jej przedłużeniem przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie Pubmed (szczegóły przedstawiono w Aneksie w rozdz. A.1.4). W ramach przeszukania zidentyfikowano 2 badania, w których raportowano krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od allo-HSCT do wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV: Teira 2016 [33] i Cohen 2015 [34].

W ramach badania Teira 2016 przeanalizowano dane 9 469 pacjentów (w tym 5 860 pacjentów CMV(+)) z bazy CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*), u których przeprowadzono allo-HSCT w latach 2003-2010.

W badaniu Cohen 2015 przeanalizowano dane 121 pacjentów z jednego ośrodka transplantacyjnego, u których przeprowadzono allo-HSCT w latach 2007-2012.

W analizie uwzględniono dane z badania Teira 2016 ze względu na znacznie większą liczebność badania oraz bardziej czytelny sposób przedstawienia krzywej Kaplana-Meiera (umożliwiający bardziej precyzyjne sczytanie odsetka pacjentów z infekcją CMV po 30 dniach od allo-HSCT). Na podstawie badania Teira 2016 przyjęto zatem, że odsetek pacjentów, u których infekcja CMV wystąpi w okresie 30 dni od allo-HSCT wynosi 35,4%.

Ostatecznie, w celu określenia liczby przedłużonych hospitalizacji przeszczepowych w związku z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV wykorzystano:

- dane ze statystyk JGP za 2018 rok [35] odnośnie liczby hospitalizacji związanych z przeprowadzeniem allo-HSCT (grupy S22 i S23) ,
- dane populacyjne odnośnie odsetka pacjentów dorosłych zaczerpnięte z analizy wpływu na budżet [31],
- [REDACTED],
- odsetek pacjentów, u których klinicznie istotna infekcja CMV występuje w okresie pierwszych 30 dni po allo-HSCT na podstawie badania Teira 2016.

Szczegóły obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 50).

Tabela 50.
Liczba przedłużonych hospitalizacji przeszczepowych w związku z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji (2018)			
	Ogółem	Dorośli	Dorośli z infekcją CMV	Dorośli z infekcją CMV w okresie 30 dni
S23	513	405	[REDACTED]	[REDACTED]
S22	167	132	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	680	537	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Źródło	Statystyki JGP	Analiza wpływu na budżet	[REDACTED]	Teira 2016

[REDACTED]

Tabela 51.
Koszty przedłużonej hospitalizacji przeszczepowej w związku z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Tabela 50
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Koszty ponownej hospitalizacji

W przypadku wystąpienia infekcji CMV po zakończeniu hospitalizacji przeszczepowej założono, że ponowne hospitalizacje rozliczane są w ramach świadczenia *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*. Koszt świadczenia został określony na podstawie statystyk JGP [35]. Ze względu na sposób rozliczania grup JGP przyjęto, że w kosztach hospitalizacji uwzględnione są również koszty leków (Tabela 52).

Tabela 52.
Koszty ponownej hospitalizacji związanej z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV

Świadczenie	Średnia wartość hospitalizacji
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	30 151,57 zł

Zgodnie z informacją uzyskaną od Zamawiającego w oparciu o wywiady przeprowadzone w szpitalach rzeczywisty koszt hospitalizacji w przypadku wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV jest wyższy niż wynika to ze statystyk JGP. Średni koszt jednego dnia hospitalizacji oszacowano na [REDACTED], podczas gdy średni koszt jednego dnia ponownej hospitalizacji w oparciu o statystyki JGP wynosi 1 586,93 zł (koszt 30 151,57 zł przypada średnio na 19 dni hospitalizacji).

Biorąc pod uwagę perspektywę niniejszej analizy (NFZ i NFZ + pacjent) w analizie uwzględniono koszt ponoszony przez NFZ i raportowany w ramach statystyk JGP. Ewentualne wyższe koszty ponoszone są przez szpital, zatem wykraczają ponad uwzględnioną perspektywę analizy. Niemniej jednak w celu oszacowania rzeczywistych kosztów leczenia pacjentów w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt hospitalizacji z uwzględnieniem rzeczywistych wydatków szpitala, przy czym uzyskane wyniki należy rozumieć jako wyniki z poszerzonej perspektywy NFZ i świadczeniodawcy.

W celu określenia całkowitego kosztu hospitalizacji ponoszonego z perspektywy świadczeniodawcy konieczne jest określenie średniej jej długości. Średni czas hospitalizacji w ramach uwzględnionego świadczenia wyznaczony na podstawie histogramów raportowanych przez NFZ wynosi 19 dni (Tabela 53), natomiast zgodnie z opinią ekspertów średnia liczba dni stosowania terapii PET w ramach leczenia szpitalnego wynosi [REDACTED] (Tabela 54).

Tabela 53.
Średnia długość ponownej hospitalizacji związanej z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV – statystyki JGP

Świadczenie	Liczba dni hospitalizacji (średnia)
Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szp ku, wymagające intensywnego leczenia przeciwwirusowego i/lub przeciwgrzybiczego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni	19

Tabela 54.
Długość terapii PET w ramach leczenia szpitalnego

Brak jest możliwości rozstrzygnięcia przyczyn różnic w zakresie długości hospitalizacji w danych NFZ i opinii ekspertów.

Ostatecznie w analizie uwzględniono długość hospitalizacji na podstawie danych NFZ, gdyż są to dane kompletne i obiektywne.

Dodatkowo, w analizie uwzględniono możliwość wystąpienia konieczności wielokrotnego wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV i związanej z nią hospitalizacji.

Tabela 55.
Liczba infekcji CMV w ankietowanych ośrodkach transplantologicznych

W poniższej tabeli podsumowano założenia odnośnie kosztu hospitalizacji w przypadku wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt ponownej hospitalizacji związanej z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV

Parametr	Średni koszt ponownej hospitalizacji / dzień	Średnia długość ponownej hospitalizacji	Koszt pojedynczej hospitalizacji	Liczba infekcji na pacjenta	Całkowity koszt ponownych hospitalizacji na pacjenta
Analiza podstawowa	1 586,93 zł	19	30 151,57 zł	■	■
Analiza wrażliwości	■	■	■	■	■

3.8.2.2. Leczenie ambulatoryjne

■

Tabela 57.
Leki stosowane w ramach leczenia PET w trybie ambulatoryjnym – badanie ankietowe

■							
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Schematy dawkowania walgancyklowiru oraz długość jego stosowania zgodnie z opinią ekspertów zestawiono poniżej (Tabela 58).

Tabela 58.
Schematy dawkowania walgancyklowiru – badanie ankietowe

■							
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Najczęściej stosowanym schematem dawkowania walgancyklowiru jest 900 mg podawane 2 razy dziennie, co zostało uwzględnione w analizie podstawowej. Średnią liczbę dni stosowania tej terapii przypadającą na pojedynczą infekcję CMV wyznaczono na podstawie odpowiedzi ekspertów dla tego dawkowania (Tabela 59).

Tabela 59.
Średnia długość stosowania walgancyklowiru 2 x 900 mg / dobę przypadająca na jedną infekcję CMV

Tabela 60.
Średnia długość stosowania walgancyklowiru przypadająca na jednego pacjenta – dane przyjęte w analizie

Średni koszt dziennej dawki walgancyklowiru określono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 [36]) oraz na podstawie danych refundacyjnych NFZ raportowanych w komunikatach DGL zaczerpniętych z serwisu IkarPro [37]. W ramach perspektywy płatnika publicznego oszacowano koszty, jakie ponosi NFZ za DDD poszczególnych leków, na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Najbardziej aktualne dane dotyczące całkowitych kwot refundacji oraz wielkości sprzedaży raportowane są do września 2019 roku. W związku z powyższym do obliczeń uwzględniono dane za okres 10.2018 do 09.2019. Uzyskane wartości porównano z kosztami wyznaczonymi na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia jako średnie ceny za DDD substancji czynnej ważone liczbą sprzedanych jednostek (DDD) danej substancji we wzmiankowanym okresie. Porównano następnie obie wartości – wyznaczoną wyłącznie w oparciu o komunikaty DGL oraz na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia – przyjmując w analizie podstawowej mniejszą z nich. W analizie uwzględniono jedynie koszty walgancyklowiru w postaci tabletek, jako że z danych NFZ [35] wynika, że walgancyklowir w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest stosowany niemal jedynie u dzieci.

W poniższej tabeli zestawiono koszty walgancyklowiru przyjęte w analizie (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszt dziennej dawki walgancyklowiru

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt dziennej dawki	
		NFZ	NFZ + pacjent ^a
Walgancyklowir	2 x 900 mg / dobę	31,62 zł	32,12 zł

a) Koszt z perspektywy NFZ + pacjent przedstawiono w celu poglądowym oraz w celu umożliwienia wygenerowania wyników z tej perspektywy w modelu ekonomicznym. W dokumencie nie przedstawiono wyników z perspektywy NFZ + pacjent ze względu na znikomy udział pacjentów w wydatkach ponoszonych w rozważanym wskazaniu (por. rozdz. 2.5).

3.8.2.3. Podsumowanie

W tabelach poniżej zestawiono parametry dotyczące kosztów związanych z infekcją CMV uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 62, Tabela 63).

Tabela 62.
Parametry dot. kosztów leczenia klinicznie istotnej infekcji CMV uwzględnione w analizie

Tabela 63.
Całkowity koszt leczenia klinicznie istotnej infekcji CMV na jednego pacjenta z infekcją – dane przyjęte w analizie

a) Koszt z perspektywy NFZ + pacjent przedstawiono w celu poglądowym oraz w celu umożliwienia wygenerowania wyników z tej perspektywy w modelu ekonomicznym. W dokumencie nie przedstawiono wyników z perspektywy NFZ + pacjent ze względu na znikomy udział pacjentów w wydatkach ponoszonych w rozważanym wskazaniu (por. rozdz. 2.5).

3.8.3. Koszty monitorowania

Założono, że niezależnie od udziału w programie lekowym pacjent w populacji docelowej poddany jest monitorowaniu po allo-HSCT. W ramach monitorowania pacjenci wykonywane są standardowo również badania diagnostyczne wymagane w ramach proponowanego programu lekowego dla LTV.

W konsekwencji koszty monitorowania w pierwszym roku po allo-HSCT stanowią koszt nieróżniący i nie zostały uwzględnione w analizie.

W kolejnych latach po przeszczepie przyjęto, że pacjenci odbywają średnio 4 wizyty na rok (na podstawie danych z analizy ekonomicznej do zlecenia 134/2016 [38]).

Koszt wizyty monitorującej po przeszczepie wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ [39] (Tabela 64).

Tabela 64.
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	279	1,00 zł	279,00 zł	finansowanie obejmuje koszty monitorowania poziomu leków immunosupresyjnych oraz pozostałe niezbędne badania

Roczny koszt monitorowania po 1. roku wynosi zatem 1 116,00 zł (Tabela 65).

Tabela 65.
Koszt monitorowania po 1. roku od allo-HSCT

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt wizyty monitorującej	279,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 88/2019/DSOZ
Liczba wizyt / rok	4	Analiza ekonomiczna do zlecenia 134/2016
Roczny koszt monitorowania po 1. roku	1 116,00 zł	

4. Wyniki

4.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4.2. Wyniki ekonomiczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]
I	[Redacted]

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 71.
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)	■	Mediana przeżycia w ramieniu LTV
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
7	Koszty hospitalizacji w przypadku klinicznie istotnej infekcji CMV (1 586,92 zł dziennie w dla ponownych hospitalizacji 1 852,40 zł dla przedłużonych hospitalizacji przeszczepowych)	■	Rzeczywiste koszty związane z leczeniem pacjentów z poszerzonej perspektywy NFZ i świadczeniodawcy
8	Całkowite zużycie LTV (■)	■	Wariant maksymalny, zgodny z analizą ocenianą przez NICE

5.2. Wyniki

[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 73).

Tabela 73.
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]

Scenariusz	Perspektywa NFZ
Optymistyczny	
Pesymistyczny	

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 [7].

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 (rozd. A.1.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 5 analiz ekonomicznych dla LTV (NICE 2018 [12], CADTH 2018 [40], Ferreria 2018 [41], Restelli 2019 [42] i SMC 2018 [43]). W poniższej tabeli porównano wyniki uwzględnionych analiz (Tabela 74).

Tabela 74.
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
SMC 2018	6,41	6,00	0,41
Stopa dyskontowa dla efektów = 1,5%			
Niniejsza analiza	■	■	■
CADTH 2018	7,88	7,36	0,52
Stopa dyskontowa dla efektów = 3,0%			
Niniejsza analiza	■	■	■

Analiza ekonomiczna	QALY		
	LTV	PLC	LTV vs PLC
Restelli 2019	6,90	6,45	0,45
Stopa dyskontowa dla efektów = 5,0%			
Niniejsza analiza	■	■	■
Ferreira 2018	bd	bd	0,41

Struktura modelu oraz większość danych wejściowych w zidentyfikowanych analizach 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 2018, NICE 2018, Ferreira 2019 i SMC 2018 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 allo-HSCT; w niniejszej analizie przyjęto dane charakterystyczne dla polskiej populacji.

Wyniki niniejszej analizy są najbardziej konserwatywne spośród zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla LTV.

Dodatkowo, profilaktyka z zastosowaniem LTV była już przedmiotem oceny AOTMiT w 2019 roku [44]. W przedłożonej wówczas analizie ekonomicznej zastosowano ten sam model ekonomiczny, przy czym w ramach niniejszej analizy zmodyfikowano część założeń, w szczególności:

- sposób finansowania LTV (program lekowy zamiast wykazu otwartego),
- uwzględnione efekty zdrowotne (w niniejszej analizie nie uwzględniono części efektów, por. rozdz. 3.2),
- ryzyko zgonu (w związku z publikacją badania Ljungman 2019, por. rozdz. 3.2.2)

Uzyskana wartość inkrementalna QALY w analizie ocenianej przez AOTMiT w 2019 roku wyniosła ■■■■■, zatem była zbliżona do wartości uzyskanej w niniejszej analizie.

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. W toku prac nad analizą nie

odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

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 LTV oraz opcjonalnych sposobów postępowania.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT.

Profilaktyka CMV z zastosowaniem LTV została porównana z brakiem profilaktyki (placebo, PLC).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowana aplikacja wykorzystuje strukturę drzewa decyzyjnego, w ramach którego przeprowadzono symulację częstości reaktywacji i postępu infekcji CMV, efektów terapii zakażenia oraz powiązanych efektów zdrowotnych u pacjentów CMV-seropozytywnych po allo-HSCT. W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, dane o śmiertelności naturalnej i dane związane z efektywnością terapii zgodne z badaniem klinicznym uwzględnionym w przeprowadzonej analizie klinicznej (Marty 2017 / Ljungman 2019 dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni) oraz dostosowano pozostałe parametry modelu zgodnie z polskimi wymogami opracowywania analiz ekonomicznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo w pliku obliczeniowym istnieje możliwość obliczenia wyników z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty monitorowania i koszty terapii wyprzedzającej. Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ. Ponadto wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych w ramach badań ankietowych obrazujących rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce w analizowanej populacji pacjentów. Dane dotyczące

użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania literatury oraz wyników badania Marty 2017 / Ljungman 2019. Dane dotyczące charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z badania Marty 2017 / Ljungman 2019.

Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje oczekiwane dalsze przeżycie (LY), oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (ICUR, ICER/LY) oraz ceny progowe dla LTV. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 147 024 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Wyniki analizy wskazują na [REDACTED] Aktualna praktyka kliniczna w Polsce, nie obejmuje profilaktyki reaktywacji CMV ze względu na brak możliwości bezpiecznego stosowania obecnie dostępnych i finansowanych leków przeciwwirusowych w profilaktyce u pacjentów po allo-HSCT. Leki te ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa nie są zarejestrowane we wskazaniu tożsamym dla LTV, nie są również zalecane w aktualnych wytycznych (ECIL 7) do stosowania w profilaktyce reaktywacji CMV u pacjentów po allo-HSCT w populacji docelowej dla LTV. W związku z tym istnieje dostrzegalna potrzeba, aby rozszerzyć dostępne możliwości profilaktyki reaktywacji CMV o skuteczną opcję, którą można będzie stosować w szerokiej grupie biorców CMV(+) już od pierwszych dni od przeszczepu, bez obaw o profil bezpieczeństwa tego postępowania czy pogorszenie jakości życia pacjentów. Letermowir, po wprowadzeniu do polskiej praktyki, pozwoliłby wypełnić tę lukę.

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 [24], 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.
- 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 CMV-seropozytywnych po 1. roku od procedury allo-HSCT, w analizie uwzględniono wartość użyteczności z badania Leunis 2014 [30] przeprowadzonego wśród pacjentów będących co najmniej 1 rok po allo-HSCT bez względu na występowanie CMV-seropozytywności.
- 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 LTV w profilaktyce reaktywacji wirusa CMV i rozwoju choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych, będących biorcami allo-HSCT, czyli zgodnie ze wskazaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

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, LTV w ramach analiz ekonomicznej został porównany jedynie z brakiem aktywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniu klinicznym. 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, w tym ocenianych przez NICE, CADTH i SMC.

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. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych.

Efektywność LTV 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. Dla uwzględnionych w analizie zdarzeń w badaniu klinicznym dostępne były krzywe Kaplana-Meiera, zatem 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 zawiąza ono odsetek pacjentów, u których wystąpiło rozważane zdarzenie.

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 CMV-seropozytywnych 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 [24] 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 ilorzaz 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 odsetka pacjentów otrzymujących niższą dawkę LTV (240 mg) oraz określenia aktualnej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia infekcji CMV. Koszt leczenia infekcji CMV wyznaczono na podstawie danych z badania ankietowego, aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. [REDACTED]

[REDACTED] Dane te wykorzystano również w analizie wpływu na budżet płatnika.

W celu wyznaczenia kosztów klinicznie istotnej infekcji CMV wykorzystano wycenę odpowiednich świadczeń z zarządzeń Prezesa NFZ oraz statystyki JGP raportowane przez NFZ [35]. Z informacji uzyskanych bezpośrednio ze szpitali wynika jednak, że rzeczywisty koszt hospitalizacji pacjentów, u których wystąpi infekcja CMV jest znacznie wyższy niż wartość świadczenia finansowana przez NFZ. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant stanowiący poszerzoną perspektywę NFZ i świadczeniodawcy w celu odzwierciedlenia realnych wydatków związanych z leczeniem pacjentów w populacji docelowej.

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce, ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa dostępnych terapii, nie stosuje się rutynowo wczesnej profilaktyki CMV. W związku z tym istnieje dostrzegalna potrzeba, aby rozszerzyć dostępne możliwości profilaktyki reaktywacji CMV o skuteczną opcję, którą można będzie stosować w szerokiej grupie biorców CMV(+) już od pierwszych dni od przeszczepu, bez obaw o profil bezpieczeństwa tego postępowania czy pogorszenie jakości życia pacjentów. Letermowir, po wprowadzeniu do polskiej praktyki, pozwoliłby wypełnić tę lukę.

10. Bibliografia

1. ██████████ Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Wan H, Teal VL. MK-8228 (Letermowir) Week 48 Mortality Statistical Report (Including Post-Study Information).
6. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, Butterson JR, Wan H, Teal VL, Sarratt K, Murata Y, Leavitt RY, Badshah C. (2019) A Mortality Analysis of Letermowir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-Seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *Clin. Infect. Dis.*
7. (2016) Wytuczne oceny technologii medycznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytuczne_hta/2016/20160913_Wytuczne_AOTMiT.pdf (19.4.2018).
8. 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).
9. 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>.
10. 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.
11. Prevymis - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004536/WC500241678.pdf.
12. 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>.
13. Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza problemu decyzyjnego. MSD 2020.
14. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (3.1.2020).
15. Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Projekt programu lekowego.
16. Komunikat w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – AOTMiT. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wys-progu/> (22.1.2020).
17. GUS. Główny Urząd Statystyczny - Trwanie życia w 2018 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-,2,13.html> (22.1.2020).
18. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant”. Dostęp: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (7.6.2018).
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, Biezen A van, Werf S van der, Mikulska M, Gil L, Cordonnier C, Ljungman P, Averbuch D, Cesaro S, Camara R de la, Baldomero H, Bader P, i in. (2020) Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant.* 55(1):126–136.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. ██████████ Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting 2020.
32. Badanie ankietowe - styczeń 2020 r.
33. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, Green JS, Saad A, Antin JH, Savani BN, Lazarus HM, Seftel M, Saber W, Marks D, Aljurf M, i in. (2016) Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 127(20):2427–2438.
34. Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, Ram R. (2015) Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 17(4):510–517.
35. Statystyki JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (10.12.2019).
36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>.
37. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (19.7.2018).
38. 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.
39. Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-882019dsoz,6966.html> (10.12.2019).
 40. Letermovir (Prevymis) - Pharmacoeconomic Review Report. CADTH 2018 Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0545_Prevymis_PE_Report.pdf.
 41. Ferreira J, Pereira R, Schelfhout J, Jiang Y. ECONOMIC EVALUATION OF LETERMOVIR AS PROPHYLAXIS OF CLINICALLY SIGNIFICANT CYTOMEGALOVIRUS REACTIVATION AND DISEASE ON CMV-SEROPOSITIVE RECEPTORS OF ALLOGENEIC HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT IN THE PORTUGUESE SETTING. *ISPOR Europe 2018*; 2018; Barcelona, Spain. 21:.
 42. Restelli U, Croce D, Pacelli V, Ciceri F, Girmenia C. (2019) Cost-effectiveness analysis of the use of letermovir for the prophylaxis of cytomegalovirus in adult cytomegalovirus seropositive recipients undergoing allogenic hematopoietic stem cell transplantation in Italy. *Infect Drug Resist* 12:1127–1138.
 43. (2018) SMC No 1338/18 - letermovir 240mg film-coated tablets (Prevymis®). Scottish Medicines Consortium.
 44. Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2019 Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/213/AW/213_AW_OT_4330_20_2018_Prevymis_AE.pdf.
 45. Home | Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (3.1.2020).
 46. CEA Registry Website. Dostęp: <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARRegistry/SearchtheCEARRegistry.aspx> (3.1.2020).
 47. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/Homepage.asp> (3.1.2020).
 48. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (3.1.2020).
 49. CADTH.ca. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (3.1.2020).
 50. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (3.1.2020).
 51. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (3.1.2020).
 52. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (3.1.2020).
 53. Brown C, Mayes A, Schelfhout J, Jiang Y, Glover M, Taymor E. COST EFFECTIVENESS OF LETERMOVIR AS PROPHYLAXIS OF CLINICALLY SIGNIFICANT CYTOMEGALOVIRUS REACTIVATION AND DISEASE IN ADULT CMV-SEROPOSITIVE ALLOGENEIC HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT- AN ENGLISH PAYER PERSPECTIVE. *ISPOR Europe 2018*; 2018; Barcelona, Spain. 21:.
 54. Working with SMC – A Guide for Manufacturers. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2776/working-with-smc.pdf>.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyki początkowe.....	18
Tabela 2.	Występowanie klinicznie istotnej infekcji CMV – dane przyjęte w analizie	20
Tabela 3.	Wartości HR dla śmiertelności w badaniu Marty 2017 / Ljungman 2019.....	21
Tabela 4.	Ryzyko zgonu w badaniu Marty 2017 / Ljungman 2019.....	22
Tabela 5.	Ryzyko zgonu wśród pacjentów bez klinicznie istotnej infekcji CMV – uśrednione wyniki	23
Tabela 6.	Ryzyko zgonu z dowolnego powodu – dane przyjęte w analizie	23
Tabela 7.	Efektywność interwencji – dane przyjęte w analizie	24
Tabela 8.	Zużycie LTV przyjęte w analizie	25
Tabela 9.	Odsetek pacjentów z SAE w badaniu klinicznym	26
Tabela 10.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z PET przyjęta w analizie	26
Tabela 11.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2018).....	27
Tabela 12.	Rozkład allo-HSCT w Polsce ze względu na wskazanie.....	29
Tabela 13.	Współczynniki regresji dla RR śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu do śmiertelności ogólnej – badanie Andersen 1999.....	30
Tabela 14.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Andersen 1999	31
Tabela 15.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Socie 1999.....	32
Tabela 16.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Atsuta 2016.....	32
Tabela 17.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Bhatia 2007.....	33
Tabela 18.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CML w porównaniu z populacją ogólną – badanie Goldman 2010.....	33
Tabela 19.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Wingard 2011	34
Tabela 20.	Przeżycie pacjentów po allo-HSCT – badanie Nivison-Smith 2009.....	34
Tabela 21.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – badanie Nivison-Smith 2009.....	35
Tabela 22.	Przeżycie całkowite w populacji ogólnej i wśród pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL – badanie van Gelder 2017.....	35
Tabela 23.	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL w porównaniu z populacją ogólną – badanie van Gelder 2017	36
Tabela 24.	Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – badanie Andersen 1999.....	42
Tabela 25.	Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – Atsuta 2016	43
Tabela 26.	Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – Bhatia 2007	43
Tabela 27.	Mnożnik do wyznaczenia RR wśród dorosłych pacjentów – podsumowanie	44
Tabela 28.	Współczynniki RR dla śmiertelności dorosłych pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną – skorygowane dane z badania Wingard 2011	44
Tabela 29.	Ryzyko względne śmiertelności po allo-HSCT vs populacji ogólnej.....	45
Tabela 30.	RR dla śmiertelności w latach >15 po allo-HSCT	47
Tabela 31.	Przeżycie biorców allo-HSCT – dane Poltransplant	48
Tabela 32.	Prawdopodobieństwo zgonu po 1. roku od allo-HSCT – porównanie danych w modelu z danymi Poltransplant i HMRN	48
Tabela 33.	Prawdopodobieństwo zgonu po 1. roku od allo-HSCT – porównanie danych w modelu z wynikami badania Styczyński 2020.....	48
Tabela 34.	Śmiertelność pacjentów po 1. roku od allo-HSCT – analiza wrażliwości (dane HMRN).....	49

Tabela 35.	Ryzyko względne śmiertelności po allo-HSCT vs populacji ogólnej – dane przyjęte w analizie	49
Tabela 36.	Użyteczności z badania klinicznego	50
Tabela 37.	Wartości użyteczności w 1. roku po allo-HSCT	50
Tabela 38.	Użyteczności stanów zdrowia – Kurosawa 2015 / Kurosawa 2016	51
Tabela 39.	Użyteczność stanu zdrowia – Leunis 2014.....	51
Tabela 40.	Jakość życia pacjentów po 1. roku od allo-HSCT – wartości przyjęte w analizie	52
Tabela 41.	Odsetek pacjentów stosujących cyklosporynę po allo-HSCT – badanie ankietowe	52
Tabela 42.	Doba, w której włączana jest cyklosporyna w związku z allo-HSCT – badanie ankietowe	53
Tabela 43.	Średni czas trwania terapii cyklosporyną – badanie ankietowe	53
Tabela 44.	Dawkowanie LTV przyjęte w analizie	53
Tabela 45.	Cena LTV	54
Tabela 46.	Leki stosowane w ramach leczenia PET w trybie szpitalnym – badanie ankietowe	54
Tabela 47.	Koszt przedłużonej hospitalizacji przeszczepowej w związku z wystąpieniem infekcji CMV	55
Tabela 48.	Odsetek pacjentów CMV(+) z klinicznie istotną infekcją CMV – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej	56
Tabela 49.	Liczba dorosłych pacjentów CMV(+) z klinicznie istotną infekcją CMV w 2018 roku	56
Tabela 50.	Liczba przedłużonych hospitalizacji przeszczepowych w związku z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV	57
Tabela 51.	Koszty przedłużonej hospitalizacji przeszczepowej w związku z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV	57
Tabela 52.	Koszty ponownej hospitalizacji związanej z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV	58
Tabela 53.	Średnia długość ponownej hospitalizacji związanej z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV – statystyki JGP.....	59
Tabela 54.	Długość terapii PET w ramach leczenia szpitalnego	59
Tabela 55.	Liczba infekcji CMV w ankietowanych ośrodkach transplantologicznych	59
Tabela 56.	Koszt ponownej hospitalizacji związanej z wystąpieniem klinicznie istotnej infekcji CMV	60
Tabela 57.	Leki stosowane w ramach leczenia PET w trybie ambulatoryjnym – badanie ankietowe	60
Tabela 58.	Schematy dawkowania walgancyklowiru – badanie ankietowe	60
Tabela 59.	Średnia długość stosowania walgancyklowiru 2 x 900 mg / dobę przypadająca na jedną infekcję CMV	61
Tabela 60.	Średnia długość stosowania walgancyklowiru przypadająca na jednego pacjenta – dane przyjęte w analizie	61
Tabela 61.	Koszt dziennej dawki walgancyklowiru	61
Tabela 62.	Parametry dot. kosztów leczenia klinicznie istotnej infekcji CMV uwzględnione w analizie	62
Tabela 63.	Całkowity koszt leczenia klinicznie istotnej infekcji CMV na jednego pacjenta z infekcją – dane przyjęte w analizie	62
Tabela 64.	Koszt wizyty monitorującej po przeszczepie.....	63
Tabela 65.	Koszt monitorowania po 1. roku od allo-HSCT	63
Tabela 66.	Wyniki oceny klinicznej.....	64
Tabela 67.	Wyniki analizy kosztów	64
Tabela 68.	Współczynniki ICUR, ICER	65
Tabela 69.	Ceny progowe (ceny zbytu netto).....	65
Tabela 70.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności	66
Tabela 71.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	67
Tabela 72.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości	68
Tabela 73.	Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]	69
Tabela 74.	Porównanie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla LTV z niniejszą analizą	70
Tabela 75.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	86
Tabela 76.	Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych poprzez wyszukiwarke PubMed.....	89
Tabela 77.	Strategia przeszukania w bazie Cochrane	90

Tabela 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	90
Tabela 79. Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów po allo-HSCT w bazie PubMed.....	91
Tabela 80. Charakterystyka badań wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia.....	93
Tabela 81. Strategie przeszukania współczynników RR po 1. roku po allo-HSCT w odniesieniu do populacji ogólnej	93
Tabela 82. Strategie przeszukania współczynników RR po 1. roku po allo-HSCT w odniesieniu do populacji ogólnej	94
Tabela 83. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	95

Spis wykresów

Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera – czas do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej PET	20
Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera – śmiertelność pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV	21
Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera – śmiertelność pacjentów bez klinicznie istotnej infekcji CMV.....	22
Wykres 4. RR dla śmiertelności wśród pacjentów <16 r.ż. bez wystąpienia GVHD ze wczesnym stadium choroby w porównaniu z populacją ogólną – badanie Andersen 1999	31
Wykres 5. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu AML w porównaniu z populacją ogólną.....	37
Wykres 6. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CML w porównaniu z populacją ogólną.....	37
Wykres 7. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu ALL w porównaniu z populacją ogólną	38
Wykres 8. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu SAA w porównaniu z populacją ogólną.....	38
Wykres 9. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu MDS w porównaniu z populacją ogólną.....	39
Wykres 10. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu chłoniaka w porównaniu z populacją ogólną.....	39
Wykres 11. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu CLL w porównaniu z populacją ogólną	40
Wykres 12. Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT z powodu różnych jednostek chorobowych łącznie w porównaniu z populacją ogólną	40
Wykres 13. 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	41
Wykres 14. 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	41
Wykres 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	65
Wykres 16. Krzywa opłacalności względem QALY	66

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu	13
Rysunek 2. Schemat selekcji opublikowanych analiz ekonomicznych dot. LTV we wnioskowanej populacji docelowej	91
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów po allo-HSCT	92

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 75.

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, 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 CMV(+) po allo-HSCT z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed [14],
- Cochrane [45],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* – rejestr analiz ekonomicznych) [46],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects; wyszukanie przez CRD, Centre for Reviews and Dissemination*) [47],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [48],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [49],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [50],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [51],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [52].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 3 stycznia 2020 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 76, Tabela 77, Tabela 78).

Tabela 76.
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"	118 022
#2	letermovir OR Prevymis OR letermowir OR MK-8228	138
#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"	1 216 396
#4	#1 AND #2 AND #3	3
Data ostatniego przeszukania: 3 stycznia 2020		

Tabela 77.
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"	7 424
#2	letermovir OR Prevymis OR letermowir OR MK-8228	31
#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"	58 265
#4	#1 AND #2 AND #3	2

Data ostatniego przeszukania: 3 stycznia 2020

Tabela 78.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

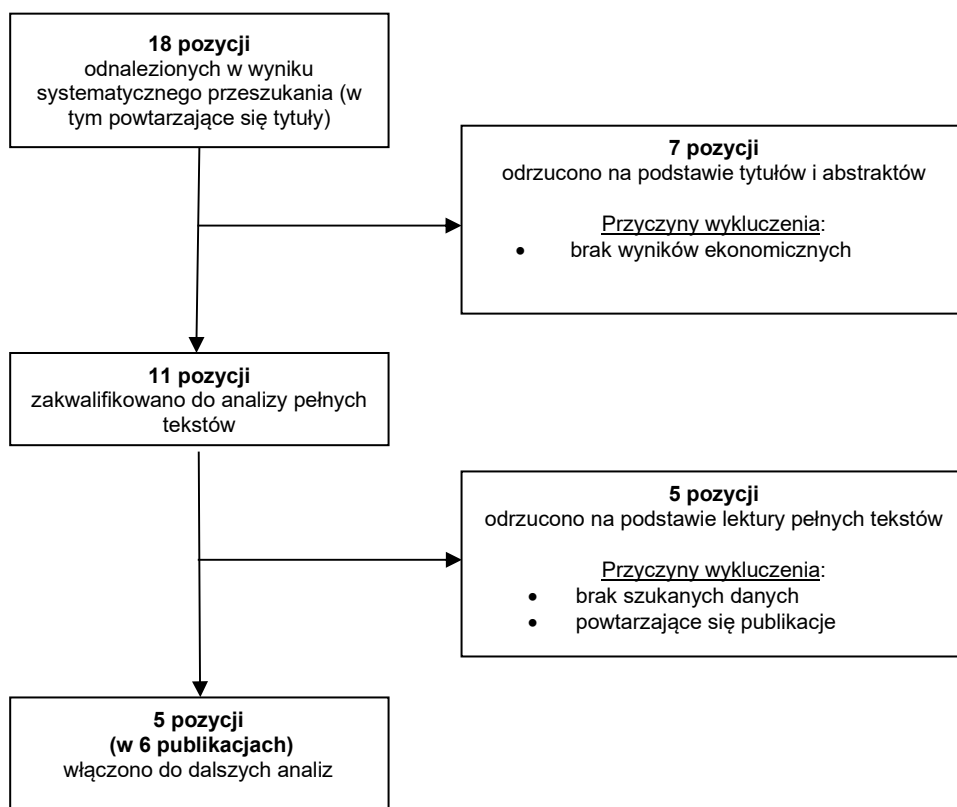
L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	letermovir	4	1
PBAC	letermovir	2	0
SMC	letermovir	2	1
DARE	Any field: letermovir	1	0
CEAR	letermovir	0	0
ISPOR	letermovir	2	2
CADTH	letermovir	2	1

Data ostatniego przeszukania: 3 stycznia 2020

W ramach przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono 18 pozycji. Do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 11 pozycji. Ostatecznie w wyniku przeprowadzonej selekcji uwzględniono 5 analiz opisanych w 6 publikacjach dokumentów zawierających wyniki analiz ekonomicznych dla LTV.

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 przeszukiwanie bazy PubMed [14]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 2 stycznia 2020 roku. W wyniku zawężenia przeszukania do grupy CMV-seropozytywnych biorców nie odnaleziono danych o jakości życia pacjentów, dlatego przeprowadzono szersze przeszukiwanie, tj. wśród wszystkich pacjentów po allo-HSCT. Zastosowaną strategię wyszukiwania zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 79)

Tabela 79.
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"	118 022
#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	54 014
#3	CMV OR cytomegalovirus OR "CMV-seropositive recipient" OR "CMV-seropositive" OR "CMV infection" OR "CMV disease"	55 597

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	3
#5	#1 AND #2	240

Data ostatniego przeszukania: 2 stycznia 2020

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 240 publikacji. Po dokonaniu selekcji odnalezionych tekstów na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy włączono 55 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 80).

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

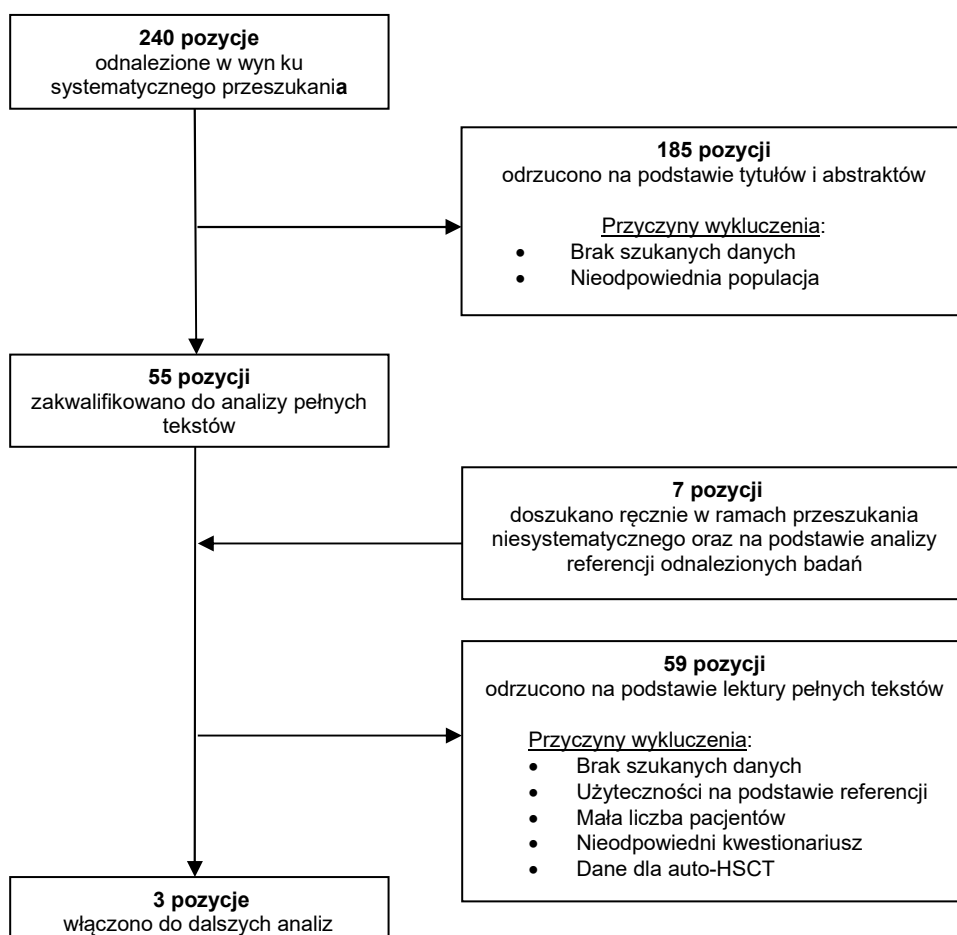


Tabela 80.
Charakterystyka badań wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia

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 [14]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 3 stycznia 2020 roku. Zastosowaną strategię przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 81).

Tabela 81.
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"	118 023
#2	general population	239 066
#3	survival or mortality	1 998 546
#4	long-term or longitudinal	1 046 589
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	95

Data ostatniego przeszukania: 3 stycznia 2020

A.1.4. Występowanie klinicznie istotnej infekcji CMV w okresie pierwszych 30 dni od allo-HSCT

W celu odnalezienia odsetka / liczby pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV występującą w okresie do 30 dni po allo-HSCT spośród wszystkich pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV po allo-HSCT przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [14]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 4 marca 2020 roku. Zastosowaną strategię przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 82).

Tabela 82.
Strategie przeszukania współczynników RR po 1. roku po allo-HSCT w odniesieniu do populacji ogólnej

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	"allogeneic hematopoietic cell transplantation" OR "allogeneic hematopoietic stem cell transplantation"	9 332
#2	cytomegalovirus	49 432
#3	reactivation OR infection	3 118 455
#4	"kaplan-meier" OR "kaplan meier"	113 883
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	22
Data ostatniego przeszukania: 4 marca 2020		

A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 83.
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 [12], Brown 2018 [53]	Dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT	LTV vs PLC	Drzewo decyzyjne	Dożywotni, 1 rok	UK, Płatn ka publicznego	QALY: LTV: 7,19 PLC: 6,73 LTV vs PLC: 0,36 ICUR: 10 904 GBP / QALY	3,5%
CADTH 2018 [40]	Dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT	LTV vs PLC	Drzewo decyzyjne	Dożywotni, 1 rok	Kanada, Płatn ka publicznego	QALY: LTV: 7,88 PLC: 7,36 LTV vs PLC: 0,52 ICUR: \$27 990 / QALY	1,5%
Restelli 2019 [42]	Dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT	LTV vs bez LTV	Drzewo decyzyjne	Dożywotni, 1 rok	Włochy, Płatn ka publicznego	QALY: LTV: 6,90 bez LTV: 6,45 LTV vs bez LTV: 0,45 ICUR: 22 564 – 23 861 EUR / QALY	3,0%
Ferreira 2018 [41]	Dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT	LTV vs SoC	-	-	Portugalia, Społeczna (nie uwzględnia kosztów dotyczących utraty produktywności)	Różnica QALY: LTV vs ScC: 0,41 ICUR: 35 604 EUR / QALY	5,0%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 2018 [43]	Dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT	LTV vs PLC	Drzewo decyzyjne	Dożywotni, 1 rok	Szkocja, Płatn ka publicznego	QALY: LTV: 6,41 PLC: 6,00 LTV vs PLC: 0,41 ICUR: 12 665 GBP / QALY	3,5% ^a

a) brak danych w raporcie SMC 2018, przyjęto zgodnie z ogólnymi wytycznymi [54]