

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 3.0



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



Analiza stanowi adaptację dostarczonego przez Zamawiającego modelu *Budget-impact Model for Letermovir as CMV Prophylaxis for HSCT 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 r.

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

[Redacted text block]

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 text block]

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 text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel	9
1.2. Stan aktualny	9
1.2.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2020.....	9
1.2.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	10
1.2.3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	10
1.2.4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	10
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	11
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	11
2.2. Forma analizy.....	12
2.3. Perspektywa analizy	12
2.4. Horyzont czasowy analizy	12
2.5. Populacja docelowa	12
2.6. Zużycie zasobów.....	14
2.6.1. Efektywność interwencji	14
2.6.2. Czas trwania profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV.....	15
2.6.3. Dawkowanie LTV	16
2.6.4. Śmiertelność pacjentów w okresie dłuższym niż rok po allo-HSCT	16
2.7. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej	17
2.8. Koszty.....	18
2.8.1. Koszty letermowiru i kwalifikacja do grupy limitowej	18
2.8.2. Pozostałe kategorie kosztowe.....	19
2.9. Analiza wrażliwości	20
2.10. Podsumowanie założeń analizy	20
3. WYNIKI ANALIZY	23
3.1. Populacja docelowa	23
3.2. Wydatki w scenariuszu istniejącym.....	23
3.2.1. Efektywność interwencji zgodnie z analizą ekonomiczną	23
3.2.2. Efektywność interwencji zgodnie z badaniem ankietowym	24
3.3. Wydatki w scenariuszu nowym	24
3.3.1. Efektywność interwencji zgodnie z analizą ekonomiczną	24

3.3.2.	Efektywność interwencji zgodnie z badaniem ankietowym	25
3.4.	Wydatki inkrementalne	25
3.4.1.	Efektywność interwencji zgodnie z analizą ekonomiczną	25
3.4.2.	Efektywność interwencji zgodnie z badaniem ankietowym	25
3.5.	Podsumowanie	26
4.	ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	27
4.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	27
4.2.	Aspekty etyczne i społeczne	27
5.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	29
6.	OGRANICZENIA.....	31
7.	DYSKUSJA	32
8.	BIBLIOGRAFIA	33
9.	SPIS ELEMENTÓW	35
10.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	37
ANEKS A.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	39
A.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	39
A.2.	Wyniki analizy wrażliwości	39
A.3.	Podsumowanie.....	41
ANEKS B.	POPULACJA DOCELOWA	42
B.1.	Źródła danych	42
B.2.	Analiza danych.....	44
B.2.1.	Liczba pacjentów, u których dokonano przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych.....	44
B.2.2.	Odsetek dorosłych pacjentów, u których dokonano przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych	46
B.2.3.	Odsetek dorosłych CMV-seropozytywnych pacjentów wśród biorców allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych	47

Indeks skrótów

allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CMV	Cytomegalowirus (<i>Cytomegalovirus</i>)
CMV(+)/(-)	Pacjent CMV-seropozytywny/seronegatywny
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
GBL	Główna Biblioteka Lekarska
GvHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>Graft versus host disease</i>)
HMRN	<i>Haematological Malignancy Research Network</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LTV	Letermowir
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PET	Leczenie wyprzedzające objawy (<i>Preemptive therapy</i>)
PL	Program lekowy
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych letermowiru (Prevymis®) 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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki inne niż letermowir). Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Populację docelową dla preparatu Prevymis® stanowią dorośli CMV(+) pacjenci, będący biorcami allo-HSCT. Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w ChPL Prevymis® i zapisami proponowanego programu lekowego dla LTV. Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o najbardziej aktualne, dostępne dane Poltransplant i wyniki badań ankietowych dotyczącej rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

Przedmiotem wniosku są dwa rodzaje opakowań LTV, zawierające 28 tabletek w dawce 240 mg lub 480 mg. Wielkość stosowanej dziennej dawki zależna jest od jednoczesnego stosowania cyklosporyny [REDACTED]

Efektywność profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV i braku profilaktyki CMV w zakresie odsetka pacjentów, u których występuje klinicznie istotna infekcja CMV, określono w analizie dla dwóch równoległych wariantów na podstawie wyników badania randomizowanego uwzględnionego w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego w wiodących ośrodkach wykonujących allogeniczne przeszczepienia komórek macierzystych w Polsce.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: profilaktyka z zastosowaniem LTV (w ramach PL), monitorowanie po przeszczepie oraz koszty związane z infekcją CMV.

W analizie przeprowadzono obliczenia dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Prevymis® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że preparat Prevymis® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

■ Wyniki

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

■ Wnioski końcowe

Zmiana sposobu postępowania u seropozytywnych względem CMV biorców allo-HSCT poprzez stosowanie profilaktyczne LTV zmniejsza śmiertelność ogólną w tej grupie pacjentów poprzez istotne obniżenie ryzyka lub opóźnienie w czasie wystąpienia reaktywacji wirusa CMV. Stosowanie LTV dodatkowo zmniejsza liczbę i długość hospitalizacji związanych z powikłaniami związanymi w bezpośredni lub pośredni sposób z zakażeniem CMV. Zmniejsza też częstość stosowania terapii wyprzedzającej z wykorzystaniem toksycznych analogów nukleotydów (walgancyklowir, gancyklowir).



1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel

Celem analizy wpływu na budżet (BIA, ang. *Budget Impact Analysis*) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych letermowiru (Prevymis®) 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.

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

1.2. Stan aktualny

Wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane przed wprowadzeniem letermowiru (LTV) na rynek, zgodnie wskazują, iż rutynowa profilaktyka za pomocą dostępnych na rynku leków (m.in. gancyklowir, walgancyklowir, acyklowir) w populacji pacjentów CMV(+) po allo-HSCT nie jest rekomendowana z uwagi na ich niekorzystny profil bezpieczeństwa. [REDACTED]

[REDACTED] Wytyczne europejskie ECIL 7 (*European Conference on Infections in Leukaemia*) opublikowane w 2019 roku wskazują, że profilaktyka CMV jest zalecana u wszystkich seropozytywnych biorców allo-HSCT [2]. Należy zaznaczyć, że rekomendacja LTV jest poparta dowodami o najwyższym poziomie wiarygodności (stopień AI). LTV jest lekiem innowacyjnym, który w Polsce nie ma odpowiednika w dotychczasowym postępowaniu i stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów [1].

1.2.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2020

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2020 roku przeprowadzono analogicznie do prognozy liczebności populacji docelowej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy (szczegóły w rozdziale 2.5). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w populacji docelowej w 2020 roku wynosi [REDACTED]

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów
Dorośli CMV(+) pacjenci wśród biorców allo-HSCT	■

1.2.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

LTV nie jest obecnie finansowany w rozważanym wskazaniu, w związku z czym obecnie płatnik publiczny nie ponosi wydatków związanych z jego stosowaniem u pacjentów z populacji docelowej. Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na CMV(+) pacjentów, będących biorcami allo-HSCT zostały wyznaczone z uwzględnieniem oszacowanej liczebności tej populacji w 2020 roku. Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań są analogiczne, jak w przypadku oszacowania wydatków w scenariuszu istniejącym BIA. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziałach 2.5 i 2.8.2. Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w populacji docelowej analizy wynoszą około ■

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej w 2020 roku	■

1.2.3. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

■
■

1.2.4. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), Prevymis® jest wskazany w zapobieganiu reaktywacji CMV i rozwojowi choroby u dorosłych CMV(+) pacjentów, którzy byli poddani zabiegowi allo-HSCT. W związku z tym populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje w całości populację wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana i oszacowanie wielkości obu tych populacji jest tożsame. Oszacowanie wielkości populacji docelowej w Polsce w 2020 roku przedstawiono w rozdziale 2.5. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, wynosi w 2020 roku ■

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Prevymis®: dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych dwóch latach refundacji.
3. W celu oszacowania wydatków związanych ze stosowaniem LTV i braku profilaktyki CMV w populacji docelowej uwzględniono dane z analizy ekonomicznej oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w wiodących ośrodkach wykonujących allogeniczne przeszczepienia komórek macierzystych w Polsce dotyczące prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń wpływających na powstawanie uwzględnionych kosztów. Uwzględniono koszty profilaktyki z zastosowaniem LTV (w ramach PL), monitorowania po przeszczepie oraz koszty związane z infekcją CMV.
4. Określono czas trwania terapii, schemat dawkowania i koszt terapii LTV stosowanej u pacjentów z populacji docelowej w ramach profilaktyki zakażeń CMV.
5. Założono, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej rozpowszechnienie LTV w populacji docelowej będzie kształtować się na poziomie 58% oraz 82% w kolejnych latach analizy.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych dwóch latach analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania LTV ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych dwóch latach analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu LTV ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny, umożliwiający obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń, stanowi adaptację modelu *Budget-impact Model for Letermovir as CMV Prophylaxis for HSCT Recipients* dostarczonego przez Zamawiającego. Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. W arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość przeprowadzenia jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3], analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent) 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.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2–letnim horyzoncie czasowym odpowiadającym okresowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [5], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Prevymis® stanowią dorośli pacjenci, będący biorcami allo-HSCT ze stwierdzoną seropozytywnością biorcy względem CMV. Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Prevymis® i zapisami proponowanego programu lekowego dla LTV.

Kolejne etapy oszacowań liczebności populacji docelowej przedstawiono w punktach poniżej.

1. Oszacowano liczbę osób, u których dokonano przeszczepu allo-HSCT w Polsce

W oparciu o dane publikowane w biuletynach Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant” z lat 2015-2018 dokonano prognozy liczby pacjentów, u których wykonane zostanie allo-HSCT [6]. Oszacowano, że liczba osób, u których wykonywany jest allo-HSCT rośnie średnio rok do roku o 4,8%. Szczegóły zamieszczono w aneksie (rozdz. B.2.1). Liczbę pacjentów, u których wykonane zostanie allo-HSCT, w I i II roku analizy oszacowano odpowiednio na 764 i 801 osób.

2. Określono odsetek dorosłych pacjentów wśród wszystkich pacjentów, u których dokonano przeszczepu allo-HSCT

Odsetek dorosłych pacjentów spośród wszystkich pacjentów, u których dokonano przeszczepienia allo-HSCT określono na podstawie danych raportowanych w biuletynie Poltransplant. Uwzględniono najbardziej aktualne dane, tzn. za 2018 rok. Przyjęto, że przeszczepienia dokonane w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu dzieci reprezentują populację pediatryczną, a w pozostałych ośrodkach dokonywane są przeszczepienia u dorosłych pacjentów. Należy mieć na uwadze, że alotransplantacje u dzieci mogły zostać wykonane zarówno w szpitalach i klinikach dziecięcych, jak również w pozostałych ośrodkach. Niemniej jednak przyjęte założenie ma charakter konserwatywny. Z danych Poltransplant wynika, że w roku 2018 dokonano przeszczepień u 147 dzieci i 549 dorosłych, co oznacza, że dorośli stanowili 78,9%. Szczegóły zamieszczono w aneksie (rozdz. B.2.2).

3. Wyznaczono odsetek CMV-seropozytywnych pacjentów wśród dorosłych biorców allo-HSCT

Odsetek CMV(+) pacjentów wśród biorców allo-HSCT wyznaczono na podstawie danych uzyskanych przez Wnioskodawcę pochodzących z dwóch polskich ośrodków transplantacyjnych. [REDACTED]

Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono kolejne etapy szacowania liczebności populacji docelowej.

Tabela 3.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów, u których dokonano allo-HSCT	764	801
Odsetek dorosłych pacjentów wśród pacjentów, u których dokonano allo-HSCT	78,9%	
Liczba dorosłych pacjentów, u których dokonano allo-HSCT	603	632
Odsetek CMV(+) pacjentów wśród dorosłych biorców allo-HSCT	[REDACTED]	
Liczba CMV(+) pacjentów wśród dorosłych biorców allo-HSCT	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów z populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów w przypadku wdrożenia profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV i braku profilaktyki CMV w populacji docelowej w analizie oszacowano, podobnie jak w analizie ekonomicznej, z uwzględnieniem danych dotyczących:

- efektywności interwencji w zakresie występowania zdarzeń wpływając na powstawanie kosztów,
- śmiertelności w okresie pierwszego roku i w dłuższym okresie po allo-HSCT,
- czasu trwania terapii, dawkowania i rozpowszechnienia LTV.

2.6.1. Efektywność interwencji

W modelu uwzględniono występowanie następujących zdarzeń wpływających na powstawanie kosztów:

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

Efektywność profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV i braku profilaktyki CMV w zakresie odsetka pacjentów, u których występują wymienione efekty zdrowotne, zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [7]. W analizie wykorzystano dane kliniczne z możliwie najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. 48 tygodni po przeszczepie. Dane dla 48. tygodnia z badania utożsamiane są z 52. tygodniem w analizie. W przypadku braku danych z 48. tygodnia przyjęto dane z 24. tygodnia od momentu wykonania przeszczepu (Tabela 4). Szczegóły dotyczące efektywności porównanych interwencji przedstawiono w analizie ekonomicznej.

Tabela 4.
Dane o efektywności profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV i braku profilaktyki CMV – zgodnie z analizą ekonomiczną

Parametr	Częstość występowania	
	LTV	Brak profilaktyki CMV
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) założono wartości takie jak w 24. tygodniu po przeszczepie ze względu na brak danych z 48. tygodnia.

Dodatkowo przeprowadzono równoległe obliczenia analizy BIA przy uwzględnieniu odsetka biorców allo-HSCT, u których wystąpiła klinicznie istotna infekcja CMV, uzyskanego z wiodących ośrodków wykonujących allogeniczne przeszczepienia komórek macierzystych w Polsce. [REDACTED]

[REDACTED] Odsetek pacjentów poddanych profilaktyce CMV za pomocą LTV, u których wystąpi klinicznie istotna infekcja CMV, dla tego wariantu obliczeń oszacowano przy uwzględnieniu współczynnika RR oszacowanego w opracowanej analizie klinicznej dla LTV vs brak profilaktyki CMV na poziomie 0,42. Szczegółowe parametry efektywności dla porównanych interwencji w dodatkowym wariantcie analizy BIA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Dane o efektywności profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV i braku profilaktyki CMV – zgodnie z badaniem ankietowym

Parametr	Częstość występowania	
	LTV	Brak profilaktyki CMV
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████

Zgodnie z oryginalną strukturą modelu koszty związane z infekcją CMV oraz monitorowania po przeszczepie naliczane są jako iloczyn liczby pacjentów poddanych allo-HSCT w danym roku, kosztu jednostkowego oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiednio klinicznie istotna infekcja CMV lub zgon z dowolnej przyczyny. W przypadku monitorowania po przeszczepieniu dodatkowo uwzględniono prawdopodobieństwo przeżycia kolejnych lat po przeszczepie. Szczegóły zamieszczono w rozdziale 2.6.4.

2.6.2. Czas trwania profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV

Zgodnie z ChPL stosowanie LTV należy rozpocząć po HSCT, a jego podawanie kontynuować przez 100 dni po przeszczepie [8].

████████████████████
 ██████████ W analizie wrażliwości (wariant A1) założono, że LTV będzie podawany przez 84 dni, co odpowiada zużyciu 3 pełnych opakowań leku, zgodnie z założeniem analizy złożonej do NICE (Tabela 6).

Osiągnięcie maksymalnego czasu trwania profilaktyki z zastosowaniem LTV wynoszącego zgodnie z ChPL 100 dni jest mało prawdopodobne ze względu na informacje o momencie rozpoczęcia stosowania LTV w badaniu klinicznym Marty 2017, w którym pomimo kontrolowanych warunków postępowania podawanie LTV rozpoczynano średnio po 11 dniach od przeprowadzenia allo-HSCT oraz braku dostępności w Polsce dożylną postaci LTV, którą stosuje się u pacjentów w cięższym stanie, niemogących przyjąć leku doustnie (dotyczy 27% pacjentów rozpoczynających stosowanie LTV w badaniu Marty 2017 [9]). Ponadto uwzględnienie w analizie krótszego czasu trwania profilaktyki z zastosowaniem LTV jest uzasadnione brakiem uwzględnienia przerywania profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV z powodów innych niż wystąpienie klinicznie istotnej infekcji CMV lub zgonu, w tym np. nietolerancji leku.

Tabela 6.
Czas trwania profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV przyjęty w analizie

Parametr	Liczba dni
Wariant podstawowy	████
Wariant A1	84

2.6.3. Dawkowanie LTV

Produkt leczniczy Prevymis® jest dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (240 mg i 480 mg) oraz w postaci doustnej (tabletki powlekane 240 mg i 480 mg). Jednocześnie proponowany program lekowy dotyczy finansowania ze środków publicznych wyłącznie postaci doustnej.

Zgodnie z ChPL, Prevymis® zalecana dawka LTV to jedna tabletka 480 mg na dobę [8]. W przypadku równoczesnego stosowania produktu z cyklosporyną zaleca się zmniejszenie dawki do 240 mg raz na dobę. [REDACTED]

Tabela 7.
Dawkowanie LTV przyjęte w analizie

Wariant analizy	240 mg LTV raz na dobę	480 mg LTV raz na dobę
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6.4. Śmiertelność pacjentów w okresie dłuższym niż rok po allo-HSCT

W analizie zostały uwzględnione koszty wizyt monitorujących w okresie dłuższym niż rok po przeprowadzeniu allo-HSCT. Celem oszacowania tych kosztów oprócz śmiertelności pacjentów z dowolnej przyczyny dodatkowo uwzględniona została śmiertelność pacjentów w kolejnych latach po allo-HSCT. Prawdopodobieństwa zgonu w kolejnych latach po przeszczepie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [7]. W analizie podstawowej uwzględniono wartości ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną. W ramach analizy ekonomicznej otrzymane na podstawie współczynników RR prawdopodobieństwa zgonu po 2. roku od allo-HSCT porównano z opublikowanymi przez NICE danymi *Haematological Malignancy Research Network* (HMRN) w latach 2-5 po allo-HSCT [7]. Ponieważ wartości raportowane przez HMRN w 2. roku są wyższe od uzyskanych w modelu ekonomicznym, a horyzont czasowy niniejszej analizy obejmuje 2 lata, dane HMRN przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Wartości przyjęte w analizie podstawowej oraz wariantcie B1 analizy wrażliwości zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Prawdopodobieństwo zgonu i przeżycie w okresie do 2 lat po allo-HSCT

Rok po allo-HSCT	Analiza podstawowa		Wariant B1	
	Prawdopodobieństwo zgonu w ciągu roku	Przeżycie (dane na koniec roku)	Prawdopodobieństwo zgonu w ciągu roku	Przeżycie (dane na koniec roku)
■	■	■	■	■

2.7. Rozpowszechnienie interwencji w populacji docelowej

Obecnie w Polsce LTV nie jest finansowany ze środków publicznych w profilaktyce zakażeń CMV u pacjentów po allo-HSCT. Zgodnie z informacją otrzymaną od Wnioskodawcy aktualnie preparatem Prevymis leczonych jest około 6 osób. Jednakże liczba ta jest pomijalna z punktu widzenia analizy dlatego w scenariuszu istniejącym założono, że zużycie preparatu w populacji docelowej wynosi 0.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania LTV ze środków publicznych w populacji docelowej analizy rozpowszechnienie LTV w kolejnych latach analizy określono na podstawie danych z badania Marty 2017 [9].

Należy założyć, że w pierwszym roku profilaktyka LTV zostanie zastosowana z dużą pewnością u wszystkich CMV(+) pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka reaktywacji. LTV zostanie zastosowany zatem u pacjentów, których dawca jest CMV(-). Odpowiada to 39,12% (221/565) całej populacji seropozytywnych pacjentów włączonych do badania Marty 2017. Dodatkowo spośród pozostałych 60,88% CMV(+) dawców, LTV zostanie zastosowany u 30,97% (175/565) pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby CMV. Finalnie oszacowano, że rozpowszechnienie LTV w I roku analizy w populacji docelowej wyniesie $39,12\% + (60,88\% \times 30,97\%)$, co daje 57,97%.

Biorąc pod uwagę innowacyjność leku oraz brak odpowiednika na rynku, a także najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (ECIL 7) [2] należy spodziewać się wysokiego rozpowszechnienia LTV w drugim roku refundacji w populacji docelowej. Należy się spodziewać, że LTV zostanie zastosowany u wszystkich pacjentów posiadających wskazanie zgodne z ChPL z wyłączeniem tych pacjentów, którzy w momencie kwalifikacji do leczenia nie mogą go otrzymać ze względu na stwierdzoną u nich wiramię CMV lub konieczność otrzymania uprzednio leczenia wyprzedzającego za pomocą leku antywirusowego. W badaniu Marty 2017 spośród 738 pacjentów 117 miało wykrywalne CMV DNA przed randomizacją, natomiast 16 pacjentów otrzymało terapię wyprzedzającą. Stąd około 18,02% $((117+16)/738)$ pacjentów nie będzie kwalifikowało się do terapii z zastosowaniem LTV, zatem rozpowszechnienie LTV w II roku przyjęto na poziomie 81,98%.

W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz C1, w którym rozpowszechnienie LTV w I roku analizy odpowiada odsetkowi pacjentów z badania Marty 2017, których dawca jest CMV(-) tzn. 39%. W II roku przyjęto, że LTV zostanie zastosowany u wszystkich CMV(+) pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka reaktywacji z badania Marty 2017, tj. u 58%.

W scenariuszu C2 przyjęto, że już od I roku analizy profilaktyką CMV z zastosowaniem LTV zostaną objęci wszyscy pacjenci posiadający wskazanie zgodne z ChPL, za wyjątkiem pacjentów ze stwierdzoną wiremią CMV oraz pacjenci, którzy otrzymali wcześniej terapię wyprzedzającą, zatem 82%.

Tabela 9.
Rozpowszechnienie LTV w populacji docelowej w scenariuszu nowym

Wariant analizy	I rok	II rok
Wariant podstawowy	58%	82%
Wariant C1	39%	58%
Wariant C2	82%	82%

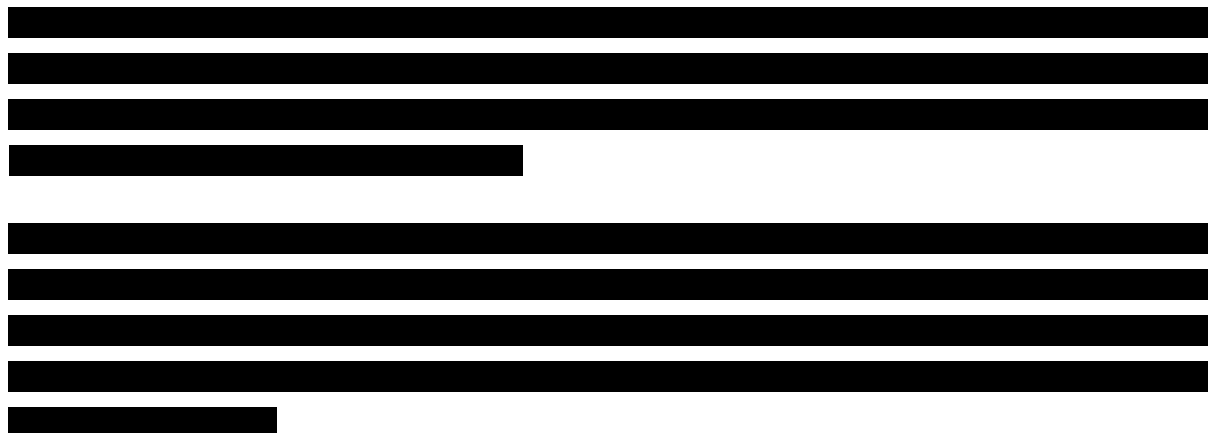
2.8. Koszty

2.8.1. Koszty letermowiru i kwalifikacja do grupy limitowej

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

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
2. podobnej skuteczności” [5].

Letermowir nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. W niniejszej analizie przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Prevymis® preparat będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL). Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w takim przypadku dla leku zostanie utworzona odrębna grupa limitowa.



2.8.2. Pozostałe kategorie kosztowe

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów. Wyodrębniono te same kategorie kosztowe co w analizie ekonomicznej:

- profilaktyka z zastosowaniem LTV (w ramach PL),
- monitorowanie po przeszczepie,
- koszty związane z infekcją CMV.

Oszacowanie pozostałych kategorii kosztowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [13]. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej przy szacowaniu tych kosztów są również założeniami tej analizy. Zestawienie wartości uwzględnionych w analizie BIA zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Pozostałe roczne koszty uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	Wariant analizy	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjenta
Koszty związane z infekcją CMV	Wariant podstawowy		
	Wariant D1		
Monitorowanie po przeszczepie	Wariant podstawowy	1 116,00 zł	1 116,00 zł

Zgodnie z oryginalną strukturą modelu koszty (za wyjątkiem kosztów monitorowania w okresie dłuższym niż rok po allo-HSCT) naliczane są jako iloczyn liczby pacjentów poddanych allo-HSCT w danym roku, kosztu jednostkowego oraz odpowiedniego odsetka pacjentów, których dotyczy koszt. Oznacza to, że koszty te w całości przypisane są w roku, w którym pacjent przechodzi allo-HSCT, nie zaś w momencie ich faktycznego wystąpienia. Nie uwzględniono zatem stopniowego włączania pacjentów do terapii ani przesunięcia momentu reaktywacji CMV w ciągu roku i przenoszenia części kosztów u pacjentów poddanych allo-HSCT w danym roku analizy na kolejny rok analizy. Założenie to ma charakter konserwatywny, gdyż biorąc pod uwagę dzienny koszt stosowania LTV (870 zł) oraz dzienne koszty przypisane do pozostałych kategorii uwzględnionych w obliczeniach [redacted] naliczenie kosztów w całości w roku przeprowadzenia allo-HSCT prowadzi do zawyżenia tych kosztów w większym stopniu w przypadku profilaktyki z zastosowaniem LTV niż braku profilaktyki CMV. W związku z tym podejście takie prowadzi do przeszacowania kosztów inkrementalnych w analizie.

W analizie zostały uwzględnione koszty monitorowania pacjentów w okresie dłuższym niż rok po allo-HSCT [13]. Celem oszacowania tych kosztów uwzględniona została śmiertelność pacjentów w kolejnych latach po allo-HSCT.

2.9. Analiza wrażliwości

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

- czas trwania terapii LTV,
- prawdopodobieństwo zgonu po 2. roku od allo-HSCT,
- rozpowszechnienie LTV w scenariuszu nowym,
- koszt hospitalizacji związanej z infekcją CMV.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. Aneks A). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

2.10. Podsumowanie założeń analizy

Założenia ogólne

- Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Założenia dotyczące szacowania liczebności populacji docelowej

- W oparciu o dane Poltransplant określono liczbę pacjentów, u których dokonano przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych.
- Na podstawie informacji dotyczącej liczby wykonanych allo-HSCT w poszczególnych ośrodkach transplantacyjnych w 2018 roku określono odsetek dorosłych pacjentów, u których przeprowadzono allo-HSCT.
- W oparciu o dane z 2018 roku pochodzące z dwóch polskich ośrodków transplantacyjnych oszacowano odsetek CMV(+) pacjentów wśród biorców allo-HSCT.

Założenia dotyczące zużycia zasobów

- Efektywność LTV i braku profilaktyki CMV rozważano w dwóch równoległych wariantach: na podstawie założeń analizy ekonomicznej oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego w wiodących ośrodkach wykonujących allogeniczne przeszczepienia komórek macierzystych w Polsce. Dla pierwszego wariantu wykorzystano dane kliniczne z 48 tygodni po przeszczepie, a w przypadku braku takich danych przyjęto dane z 24. tygodnia od momentu wykonania przeszczepu.
- Czas trwania terapii LTV przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej, w której oszacowano, że LTV podawany jest średnio przez [REDACTED]
- Dawkowanie LTV przyjęto zgodnie z ChPL Prevymis®. Uwzględniono odsetek pacjentów otrzymujących zmniejszoną dawkę LTV w związku z jednoczesnym przyjmowaniem cyklosporyny.
- W scenariuszu istniejącym sprzedaż preparatu Prevymis® w populacji docelowej będzie utrzymywać się na poziomie zerowym.
- Założono, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, rozpowszechnienie LTV w populacji docelowej będzie kształtować się na poziomie 58% oraz 82% w kolejnych latach analizy.
- Ze względu na fakt, iż w dostosowywanym modelu BIA uwzględnione zostały zdarzenia niepożądane związane z PET, dla których w badaniu klinicznym dla LTV nie zbierano danych, częstość występowania tego typu zdarzeń niepożądanych przyjęto na poziomie 0%.

Założenia dotyczące kosztów

- Kategorie kosztowe uwzględnione w analizie to: profilaktyka z zastosowaniem LTV (w ramach PL), monitorowanie po przeszczepie oraz koszty związane z infekcją CMV.
- Zgodnie z oryginalną strukturą modelu, koszty (za wyjątkiem kosztów monitorowania w okresie dłuższym niż rok po allo-HSCT) naliczane są w momencie przeprowadzenia allo-HSCT. Koszty monitorowania w okresie dłuższym niż rok po allo-HSCT wyznaczono z uwzględnieniem śmiertelności pacjentów w kolejnych latach po allo-HSCT.

W poniższej tabeli (Tabela 12) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 12.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów po allo-HSCT	Biuletyny Poltransplant	[6]
	Odsetek dorosłych pacjentów po allo-HSCT	Biuletyny Poltransplant	[6]
	Odsetek CMV(+) pacjentów wśród dorosłych biorców allo-HSCT	Dane z dwóch polskich ośrodków transplantacyjnych (dane Wnioskodawcy)	-
Zużycie zasobów	Efektywność LTV i braku profilaktyki CMV	Analiza ekonomiczna	[13]

	Parametr	Źródło	Referencje
	Śmiertelność pacjentów żyjących co najmniej rok po allo-HSCT	Analiza ekonomiczna	[13]
	Czas trwania terapii LTV	Analiza ekonomiczna	[13]
	Dawkowanie LTV	ChPL Prevymis®	[14]
	Odsetek pacjentów stosujących cyklosporynę	Badanie ankietowe	[12]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie LTV	Założenie	-
Koszty	Cena LTV	Dane Wnioskodawcy	-
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[13]

3. Wyniki analizy

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Prevymis® w warunkach szpitalnych może być podawany zarówno w formie dożylniej, jak i doustnej. Proponowany program lekowy dotyczy postaci doustnej. Podawanie produktu Prevymis® w tej postaci nie generuje dodatkowych kosztów (letermowir stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Obecnie profilaktyka CMV u pacjentów po allo-HSCT nie jest stosowana, ale standardem postępowania jest wdrażanie terapii wyprzedzającej u pacjentów, u których już wykryto wirus CMV. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania produktu Prevymis® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom, w których leczeni są pacjenci z wirusiem CMV. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie profilaktykę CMV-seropozytywnych pacjentów, będących biorcami allo-HSCT będą w stanie prowadzić również terapię letermowirem.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu Prevymis® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie produktu Prevymis® stosowanego w celu profilaktyki reaktywacji CMV w populacji dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych, będących biorcami allo-HSCT.

Obecnie w polskiej praktyce klinicznej w zdecydowanej większości ośrodków hematologicznych profilaktyka CMV u pacjentów po allo-HSCT nie jest stosowana. Wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane przed wprowadzeniem letermowiru na rynek, zgodnie wskazują, iż rutynowa profilaktyka za pomocą dostępnych na rynku leków (m.in. gancyklowir, walgancyklowir, acyklowir) w populacji pacjentów CMV(+) po allo-HSCT nie jest rekomendowana z uwagi na ich niekorzystny profil bezpieczeństwa. Wytyczne europejskie ECIL 7 opublikowane w 2019 roku wskazują, że profilaktyka CMV jest zalecana u wszystkich seropozytywnych biorców allo-HSCT [2]. Należy zaznaczyć, że rekomendacja LTV jest poparta dowodami o najwyższym poziomie wiarygodności (stopień AI). LTV jest lekiem innowacyjnym, który nie ma w Polsce odpowiednika w dotychczasowym postępowaniu i stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów.

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, zwiększyłby spektrum terapeutyczne dostępne dla pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 23.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu letermowiru ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono analizy w podgrupach.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie letermowiru pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w celu profilaktyki zakażenia CMV u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych, będących biorcami allo-HSCT.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na wysoką skuteczność wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewie kie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Brak
Możliwość wywoływania lęku	Brak
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Brak
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Brak
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Brak
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Brak
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Brak
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Brak

5. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

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

The table is completely redacted with black bars. It appears to have 3 columns and 6 rows. The first row is a solid black bar. The second row has a black bar in the first column. The third row has a grey background and contains three black bars, one in each column. The fourth, fifth, and sixth rows each contain three black bars, one in each column.

Wnioski

Zmiana sposobu postępowania u seropozytywnych względem CMV biorców allo-HSCT poprzez stosowanie profilaktyczne LTV zmniejsza śmiertelność ogólną w tej grupie pacjentów poprzez istotne obniżenie ryzyka lub opóźnienie w czasie wystąpienia reaktywacji wirusa CMV. Stosowanie LTV dodatkowo zmniejsza liczbę i długość hospitalizacji związanych z powikłaniami związanymi w bezpośredni lub pośredni sposób z zakażeniem CMV. Zmniejsza też częstość stosowania terapii wyprzedzającej z wykorzystaniem toksycznych analogów nukleotydów (terapia wyprzedzająca PET, w tym walgancyklowir, gancyklowir).

The table is completely redacted with black bars. It appears to have 1 column and 5 rows. Each row is a solid black bar.

6. Ograniczenia

- Założenia niniejszej analizy w zakresie zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej we wspomnianym zakresie są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Koszty w analizie (za wyjątkiem kosztów monitorowania pacjentów w okresie dłuższym niż rok po allo-HSCT) naliczane są całościowo w roku, w którym pacjent rozpoczął terapię. Nie uwzględniono zatem stopniowego włączania pacjentów w ciągu roku i przenoszenia części kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku analizy na kolejny rok analizy. Założenie to ma charakter konserwatywny (szczegóły w rozdziale 2.8.2).
- Rozpowszechnienie LTV w scenariuszu nowym ustalono na podstawie danych z badania Marty 2017, co może nie odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

7. Dyskusja

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych letermowiru (Prevymis®) w profilaktyce reaktywacji CMV i rozwoju choroby u dorosłych pacjentów CMV(+), będących biorcami allo-HSCT.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie najbardziej aktualnych dostępnych danych Poltransplant i wyników badań ankietowych dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

Rozpowszechnienie LTV w kolejnych latach analizy przyjęto na poziomie 58% oraz 82%. Biorąc pod uwagę innowacyjność leku, brak odpowiednika na rynku oraz najnowsze wytyczne dotyczące profilaktyki CMV u chorych poddanych allo-HSCT, należy spodziewać się wysokiego rozpowszechnienia LTV w populacji docelowej.

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego oraz płatnika i pacjentów po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla letermowiru w populacji docelowej. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej, LTV jest lekiem innowacyjnym, który nie ma odpowiednika w dotychczasowym postępowaniu i stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów. Wniosek ten potwierdzono również w ramach badania ankietowego, przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy, którego rezultaty wskazują, że w polskiej praktyce klinicznej w zdecydowanej większości ośrodków profilaktyka CMV u pacjentów po allo-HSCT nie jest stosowana. 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. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2020.
2. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN, 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. (2019) Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 19(8):e260–e272.
3. 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 wskazaniami. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
4. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (2.3.2018).
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf> (2.3.2018).
6. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” 2007-2018. Dostęp: <http://www.poltransplant.org.pl/publikacje.html> (5.9.2018).
7. ██████████ Analiza ekonomiczna. Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2020.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Prevymis (letermowir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004536/WC500241678.pdf (2.3.2018).
9. 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) Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine* 377(25):2433–2444.
10. Ankieta dotycząca CMV-seropozytywnych pacjentów po allo-HSCT. HTA Consulting 2018.
11. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (2.3.2018).
12. Główna Biblioteka Lekarska. Dostęp: <http://gbl.edu.pl/cgi-bin/gblbase.pl/pbld09> (2.3.2018).
13. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (2.3.2018).
14. Jaskula E, Lange A, Kyrzcz-Krzemień S, Markiewicz M, Dzierżak-Mietła M, Jędrzejczak WW, Czajka P, Mordak-Domagala M, Lange J, Gronkowska A, Nowak J, Warzocha K, Hellmann A, Kowalczyk J, Drabko K, i in. (2014) NOD2/CARD15 single nucleotide polymorphism 13 (3020insC) is associated with risk of sepsis and single nucleotide polymorphism 8 (2104C>T) with herpes viruses reactivation in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 20(3):409–414.
15. Zielińska P, Wiczorkiewicz-Kabut A, Dzierżak-Mietła M, Białas K, Kocłęga A, Jagoda K, Karolczyk A, Helbig G, Kyrzcz-Krzemień S. (2017) Analysis of mixed population of erythrocytes (chimerism of erythrocytes) by flow cytometry in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Postępy Nauk Medycznych*.
16. Zawilinska B, Kopec J, Szostek S, Piatkowska-Jakubas B, Skotnicki AB, Kosz-Vnenchak M. (2011) Lymphotropic herpesvirus DNA detection in patients with active CMV infection - a possible role in the course of CMV infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Med. Sci. Monit.* 17(8):CR432-441.

17. Grabarczyk P, Brojer E, Nasiłowska B, Mariańska B. (2006) [Quantitative real-time PCR--usefulness in detection and monitoring of CMV infection after hematopoietic stem cells transplant]. *Pol. Merkur. Lekarski* 21(123):227–231.
18. Jaskuła E, Bocheńska J, Kocwin E, Tarnowska A, Lange A. (2012) CMV Serostatus of Donor-Recipient Pairs Influences the Risk of CMV Infection/Reactivation in HSCT Patients. *Bone Marrow Res* 2012:.
19. Jaskuła E, Dlubek D, Duda D, Bogunia-Kubik K, Mlynarczewska A, Lange A. (2009) Interferon gamma 13-CA-repeat homozygous genotype and a low proportion of CD4(+) lymphocytes are independent risk factors for cytomegalovirus reactivation with a high number of copies in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 15(10):1296–1305.
20. Kaniuka-Jakubowska S, Piekarska A, Grabarczyk P, Prejzner W, Bieniaszewska M, Kisielewska J, Brojer E, Zaucha J. (2009) Identification of cut-off value of CMV copies number in real time PCR indicating an active viral replication in patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Acta Haematologica Polonica* 40:659–671.
21. Zawilińska B, Kosz-Vnenchak M, Piatkowska-Jakubas B, Kopeć J, Daszkiewicz E, Skotnicki AB. (2008) [Herpesviruses mixed infections in allogeneic steam cell recipients (allo-HSCT)]. *Przeegl Epidemiol* 62(1):39–46.
22. Dzieciatkowski T, Przybylski M, Torosian T, Sulowska A, Łuczak M. (2007) Cytomegalovirus (HHV-5, CMV) infection in allogeneic hematopoietic stem cells recipients in Department of Hematology, Oncology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw in years 2004-2006. *Acta haematologica Polonica* 3:325–330.

9. Spis elementów

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku	10
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku	10
Tabela 3.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej	13
Tabela 4.	Dane o efektywności profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV i braku profilaktyki CMV – zgodnie z analizą ekonomiczną	14
Tabela 5.	Dane o efektywności profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV i braku profilaktyki CMV – zgodnie z badaniem ankietowym	15
Tabela 6.	Czas trwania profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV przyjęty w analizie	15
Tabela 7.	Dawkowanie LTV przyjęte w analizie	16
Tabela 8.	Prawdopodobieństwo zgonu i przeżycie w okresie do 2 lat po allo-HSCT	17
Tabela 9.	Rozpowszechnienie LTV w populacji docelowej w scenariuszu nowym	18
Tabela 10.	Cena preparatu Prevymis®	19
Tabela 11.	Pozostałe roczne koszty uwzględnione w analizie	19
Tabela 12.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	21
Tabela 13.	Liczebność populacji docelowej	23
Tabela 14.	Liczba pacjentów objętych profilaktyką CMV	23
Tabela 15.	Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym – efektywność interwencji zgodnie z analizą ekonomiczną	24
Tabela 16.	Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym – efektywność interwencji zgodnie z badaniem ankietowym	24
Tabela 17.	Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym - efektywność interwencji zgodnie z analizą ekonomiczną	24
Tabela 18.	Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym - efektywność interwencji zgodnie z badaniem ankietowym	25
Tabela 19.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego - efektywność interwencji zgodnie z analizą ekonomiczną	25
Tabela 20.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego - efektywność interwencji zgodnie z badaniem ankietowym	26
Tabela 21.	Podsumowanie wyników analizy – liczebność populacji docelowej	26
Tabela 22.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki	26
Tabela 23.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu leitemowiru ze środków publicznych	28
Tabela 23.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	37
Tabela 24.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	39
Tabela 25.	Wydatki płatnika publicznego, efektywność interwencji zgodnie z analizą ekonomiczną – analiza wrażliwości, scenariusz nowy	39
Tabela 26.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, efektywność interwencji zgodnie z analizą ekonomiczną – analiza wrażliwości	40
Tabela 27.	Wydatki płatnika publicznego, efektywność interwencji zgodnie z badaniem ankietowym – analiza wrażliwości, scenariusz nowy	40
Tabela 28.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, efektywność interwencji zgodnie z badaniem ankietowym – analiza wrażliwości	40
Tabela 29.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	42
Tabela 30.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed	43
Tabela 31.	Przeszczepienia allogeniczne komórek krwiotwórczych – dane Poltransplant i statystyki JGP	44
Tabela 32.	Liczba allo-HSCT wykonanych w 2018 roku	46
Tabela 33.	Podział liczby hospitalizacji rozliczonych grupami S22 i S23 ze względu na wiek pacjentów	47
Tabela 34.	Liczba CMV(+) pacjentów wśród biorców allo-HSCT w 2018 roku	47
Tabela 35.	Zestawienie polskich publikacji, w których raportowano odsetek CMV(+) pacjentów wśród dorosłych biorców allo-HSCT	49

Rysunek 1. Schemat selekcji publikacji dotyczących charakterystyki populacji	43
Wykres 1. Przeszczepienia allogeniczne komórek krwiotwórczych – dane Poltransplant i ze statystyk JGP	45
Wykres 2. Liczba przeszczepień allogenicznych komórek krwiotwórczych w latach 2006-2021.....	46

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

Tabela 24.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2	str. 11
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.2.4	str. 10
b. docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5	str. 12
c. w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.3	str. 10
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)		
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.2	str. 10
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3	str. 23
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3	str. 23
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3	str. 23
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Aneks A	str. 39
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2.9	str. 20
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2.9	str. 20
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załączono	
§ 6.2		

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 12
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. Aneks A	str. 39
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.8.1	Str. 18
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy		Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 8	str. 33
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 8	str. 33

Aneks A. Analiza wrażliwości

A.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 25.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Opcja w modelu	Uzasadnienie
Czas trwania terapii LTV	A0	■	Arkusz <i>Primary</i> Komórka H71	Rozdział 2.6.2
	A1	84		
Prawdopodobieństwo zgonu po 2. i 3. roku od allo-HSCT	B0	Na podstawie współczynników RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną	Arkusz <i>Cost-offset</i> Komórka G85	Rozdział 2.6.4
	B1	Dane HMRN		
Rozpowszechnienie LTV w scenariuszu nowym ^{a)}	C0	58% / 82%	Arkusz <i>Primary</i> Komórki J41-L41	Rozdział 2.7
	C1	39% / 58%		
	C2	82% / 82%		
Koszt związany z infekcją CMV	D0	■	Arkusz <i>Cost-offset</i> Komórka F44	Rozdział 2.8.2
	D1	■		

a) wartości w I roku / II roku

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

■

■

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

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Aneks B. Populacja docelowa

B.1. Źródła danych

Biuletyny Poltransplant

W oparciu o dane Poltransplant z lat 2015-2018 dokonano prognozy liczby pacjentów, u których dokonano przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych [6].

Na podstawie informacji dotyczącej liczby wykonanych allo-HSCT w poszczególnych ośrodkach transplantacyjnych w 2018 roku określono odsetek dorosłych pacjentów, u których przeprowadzono allo-HSCT [6].

Dane z ośrodków transplantacyjnych

Na podstawie danych z 2018 roku pochodzących z dwóch polskich ośrodków transplantacyjnych oszacowano odsetek CMV(+) pacjentów wśród biorców allo-HSCT (dane uzyskane przez Zamawiającego).

Statystyka JGP

Na podstawie danych raportowanych w statystykach JGP z lat 2009-2018 określono średni ważony odsetek dorosłych pacjentów wśród pacjentów, u których dokonano przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych [11].

Badania epidemiologiczne

W celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających odsetka dorosłych CMV(+) pacjentów wśród biorców allo-HSCT przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznych: Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [12] oraz PubMed [13]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 30, Tabela 31).

Tabela 30.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

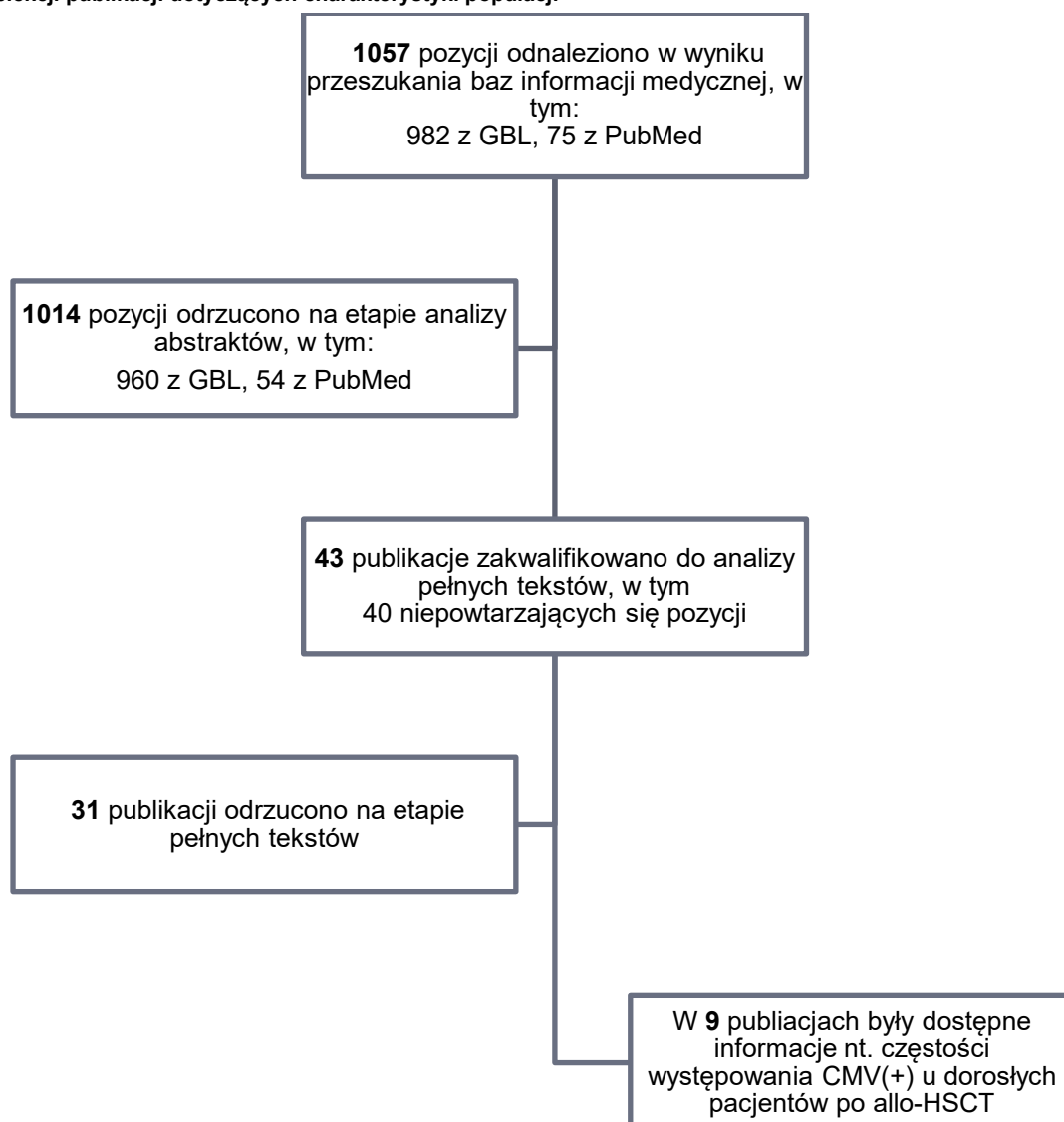
Treść zapytania	Liczba rekordów
PRZESZCZEPIANIE KOMÓREK MACIERZYSTYCH KRWIOTWÓRCZYCH	749
CYTOMEGALOWIRUS	245
Niepowtarzające się tytuły	982
Data wyszukiwania: 3 stycznia 2020 r.	

Tabela 31.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#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	CMV OR cytomegalovirus OR "CMV-seropositive recipient" OR CMV serostatus OR CMV IgG OR herpes virus	149 053
#3	Polish or Poland	349 058
#4	#1 AND #2 AND #3	75
Data wyszukiwania: 3 stycznia 2020 r.		

Selekcję badań, w tym liczbę badań wykluczonych w poszczególnych etapach przeglądu systematycznego zamieszczono na poniższym diagramie (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji publikacji dotyczących charakterystyki populacji



B.2. Analiza danych

B.2.1. Liczba pacjentów, u których dokonano przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych

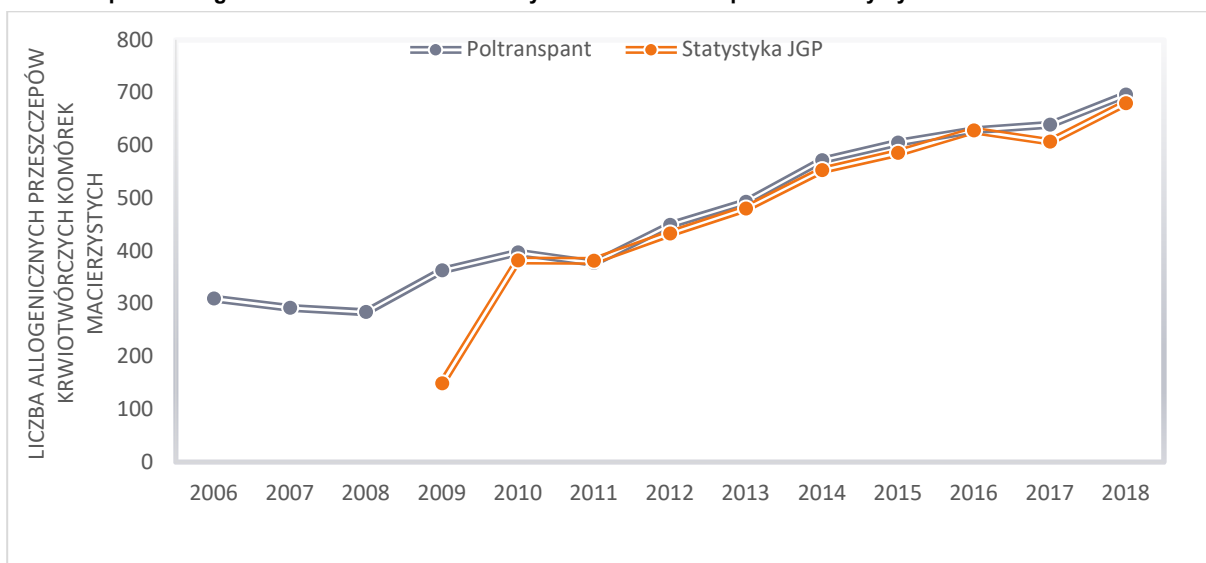
Zidentyfikowano 2 źródła prezentujące dane dotyczące liczby wykonywanych w Polsce przeszczepień komórek krwiotwórczych: statystyki JGP [11] oraz biuletyny Poltransplant [6]. Statystyki JGP raportowane przez NFZ dostarczają danych odnośnie przeszczepień wykonanych w latach 2009-2018. Alotransplantacje w zależności od rodzaju dawcy rozliczane są grupami: S22 – *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* oraz S23 – *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*. W biuletynach Poltransplant przedstawiono dane dla przeszczepień wykonanych w latach 2006-2018. Przeszczepienia wykonywane były w 18 polskich ośrodkach transplantacyjnych. Dane zaczerpnięte z obu źródeł przedstawiono poniżej (Tabela 32, Wykres 1).

Tabela 32.
Przeszczepienia allogeniczne komórek krwiotwórczych – dane Poltransplant i statystyki JGP

Rok	Liczba przeszczepień komórek krwiotwórczych	
	Statystyki JGP ^a	Dane Poltransplant
2006	Brak danych	310
2007	Brak danych	292
2008	Brak danych	284
2009	149 (79/70)	363
2010	382 (238/144)	397
2011	381 (253/128)	377
2012	433 (262/171)	449
2013	480 (329/151)	493
2014	553 (400/153)	572
2015	586 (422/164)	605
2016	628 (460/168)	629
2017	607 (446/161)	639
2018	680 (513/167)	696

a) dane łączne (grupy S23/S22)

Wykres 1.
Przeszczenia allogeniczne komórek krwiotwórczych – dane Poltransplant i ze statystyk JGP



Wartości raportowane przez Poltransplant i NFZ różnią się od siebie nieznacznie. Wyjątkiem są dane dla roku 2009, tj. pierwszego roku, dla którego dostępne są statystyki JGP, a prawdopodobną przyczyną rozbieżności są niepełne dane w statystykach JGP ze względu na wdrażanie raportowania. Przedstawione dane wskazują na wzrost liczby wykonywanych w Polsce alotransplantacji w kolejnych latach, a dane raportowane przez Poltransplant są prawdopodobnie bardziej kompletne niż dane ze statystyk JGP (nieznacznie wyższa liczba alotransplantacji niż w statystykach JGP).

W związku z powyższym w celu oszacowania liczebności populacji docelowej zdecydowano się na wykorzystanie danych Poltransplant (założenie konserwatywne). Od 2015 roku zauważalna jest wyraźna zmiana trendu. W związku z tym prognozę liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane z lat 2015-2018, wyznaczając średni przyrost liczby pacjentów rok do roku na poziomie 1,048. Liczbę pacjentów, u których zostanie wykonane allo-HSCT w latach 2020-2021 oszacowano odpowiednio na 764 oraz 801 osób (Wykres 2).

Wykres 2.
Liczba przeszczepień allogenicznych komórek krwiotwórczych w latach 2006-2021



[Redacted content]

Odsetek dorosłych pacjentów wśród biorców allo-HSCT oszacowano również na podstawie danych NFZ. Hospitalizacje związane z przeszczepem allogenicznych komórek krwiotwórczych rozliczane są w ramach wspomnianych w rozdziale B.2.1 grup z katalogu JGP: S22 – *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* oraz S23 – *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego* [7]. Liczba hospitalizacji raportowana jest z podziałem na następujące przedziały wiekowe: poniżej 1. roku życia, 1 – 6 lat, 7 – 17 lat, 18 – 40 lat, 41 – 60 lat, 61 - 80 lat oraz 81 lat i więcej. W tabeli poniżej zestawiono liczby hospitalizacji rozliczonych grupami S22 i S23 z podziałem na pacjentów dorosłych i pediatrycznych (Tabela 34). Średni ważony liczbą hospitalizacji odsetek dorosłych pacjentów wśród biorców allo-HSCT oszacowano na 77,4%.

Tabela 34.
Podział liczby hospitalizacji rozliczonych grupami S22 i S23 ze względu na wiek pacjentów

Rok	Odsetek dorosłych ^a		
	Grupa JGP S22	Grupa JGP S23	Razem
2009	78,6% (55/70)	72,2% (57/79)	75,2% (112/149)
2010	81,3% (117/144)	63,0% (150/238)	69,9% (267/382)
2011	78,1% (100/128)	67,6% (171/253)	71,1% (271/381)
2012	83,6% (143/171)	71,8% (188/262)	76,4% (331/433)
2013	81,5% (123/151)	73,9% (243/329)	76,3% (366/480)
2014	83,0% (127/153)	76,5% (306/400)	78,3% (433/553)
2015	84,8% (139/164)	78,0% (329/422)	79,9% (468/586)
2016	83,3% (140/168)	77,6% (357/460)	79,1% (497/628)
2017	84,5% (136/161)	78,9% (352/446)	80,4% (488/607)
2018	82,0% (137/167)	79,3% (407/513)	80,0% (544/680)
Średni ważony liczbą hospitalizacji odsetek dorosłych pacjentów			77,4%

a) w nawiasach: dorośli / ogół pacjentów

B.2.3. Odsetek dorosłych CMV-seropozytywnych pacjentów wśród biorców allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych



Dodatkowo dokonano systematycznego wyszukiwania w GBL oraz PubMed (por. rozdz. B.1). Zestawienie danych z odnalezionych publikacji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 36).

Spośród odnalezionych publikacji jedynym wieloośrodkowym badaniem jest Jaskula 2014 [14]. Populację badania stanowili pacjenci, u których dokonano przeszczepienia allo-HSCT w latach 2000 – 2012. Dane pochodziły z sześciu polskich ośrodków we Wrocławiu, Katowicach, Krakowie, Gdańsku, Lublinie i Warszawie. Badaniem objęto 464 pacjentów, ale serostatus CMV określono dla 443 z nich. Pacjentów podzielono na dwie grupy wiekowe: dzieci do 16 lat włącznie oraz dorosłych (powyżej 16. roku życia), przy czym pacjenci w wieku powyżej 16 lat stanowili około 92% badanych. Pozostałe publikacje zawierają dane pacjentów z pojedynczych ośrodków, a liczebność populacji jest znacznie mniejsza niż w badaniu Jaskula 2014. W badaniu Zielińska 2017 [15] grupę badaną stanowiło łącznie 65 dorosłych pacjentów poddanych allo-HSCT w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2012-2014. W badaniu Zawilińska 2011 [16] analizowaną grupę pacjentów stanowiło 55 biorców w wieku od 17 do 58 lat. Przeszczepów dokonano na Oddziale Klinicznym Hematologii w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie (dawniej Katedra Hematologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego) w latach 2002 – 2008. Badaniem Grabarczyk 2006 [17] objęto 16 pacjentów z Instytutu Hematologii i Transfuzji po przeszczepie allo-HSCT dokonany między czerwcem 2001 roku a marcem 2005 roku. Nie przedstawiono danych na temat wieku pacjentów oraz rodzaju dawcy.

Polskie dane odnaleziono również w publikacjach: Jaskula 2012 [18], Jaskula 2009 [19], Kaniuka-Jakubowska 2009 [20], Zawilińska 2008 [21], Kaniuka-Jakubowska 2009 [20] i Dzieciatkowski 2007 [22]. Jednakże dane z tych publikacji z dużym prawdopodobieństwem zawierają się w badaniu Jaskula 2014 lub Zawilińska 2011, stąd średni (ważony liczebnością publikacji) odsetek CMV(+) pacjentów wśród biorców allo-HSCT wynosi 77,20%.

Tabela 36.
Zestawienie polskich publikacji, w których raportowano odsetek CMV(+) pacjentów wśród dorosłych biorców allo-HSCT

Publikacja	Źródło danych pacjentów	Okres zbierania danych	Wiek pacjentów	Rodzaj dawcy	Liczba pacjentów po allo-HSCT	Odsetek pacjentów CMV(+)
Zielińska 2017 [15]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpitala Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	2012-2014	19-67 lat	Rodziny, niespokrewniony	65	61,54%
Jaskuła 2014 [14]	1) Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku we Wrocławiu; 2) Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku – Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach; 3) Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM – Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie; 4) Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne - Szpital Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku; 5) Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie - Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie; 6) Ośrodek Transplantacji – Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie	2002-2012	0,6-60 lat Pacjenci >16 r.ż 92%	Rodziny, niespokrewniony	443	78,78%
Jaskuła 2012 [18]	Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku we Wrocławiu	2002-2011	1-60 lat; pacjenci >16 r.ż 87%	Rodziny, niespokrewniony	200	84,00%
Zawilińska 2011 [16]	Oddział Kliniczny Hematologii – Szpital Uniwersytecki w Krakowie ^{a)}	2002-2008	17-58 lat	Rodziny	55	81,82%
Jaskuła 2009 [19]	Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku we Wrocławiu	2004-2008	1-60 lat; pacjenci >16 r.ż 87%	Rodziny, niespokrewniony	92	88,04%
Kaniuka-Jakubowska 2009 [20]	Klinika Hematologii i Transplantologii – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne - Szpital Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku ^{b)}	2004-2005	bd	Rodziny, niespokrewniony	25	84,00%
Zawilińska 2008 [21]	Szpital Uniwersytecki w Krakowie ^{a)}	bd	31 lat (średnia)	Rodziny	35	82,86%
Dzieciatkowski 2007 [22]	Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM – Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie ^{c)}	2004-2006	bd	Rodziny, niespokrewniony	52	76,92%
Grabarczyk 2006 [17]	Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie	2001-2006	bd	bd	16	81,25%

a) dawniej Katedra Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie; b) dawniej Akademia Medyczna; c) dawniej Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie
 bd – brak danych