

ANALIZA EKONOMICZNA



LIVTENCITY (MARIBAWIR) W LECZENIU ZAKAŻENIA WIRUSEM CYTOMEGALII U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDU LITEGO LUB KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Wersja 3.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 30 października 2023 r.

Analiza została zaktualizowana do zapisów uzgodnionych przez Zamawiającego z MZ w finalnym projekcie programu lekowego. Aktualizację zakończono dnia 28 maja 2024 roku.

W dniu 2 sierpnia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.40.2024.11.DR dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[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:

Takeda Pharma sp. z o.o.

ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE	10
1.1. Cel.....	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	11
2. METODYKA	12
2.1. Technika analityczna	12
2.2. Struktura modelu	13
2.3. Populacja docelowa.....	20
2.4. Porównywane interwencje	20
2.5. Perspektywa analizy	24
2.6. Horyzont czasowy analizy	25
2.7. Efekty zdrowotne	25
2.8. Koszty.....	25
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	26
2.10. Dyskontowanie	26
2.11. Korekta połowy cyklu.....	26
2.12. Próg opłacalności	27
2.13. Analiza wrażliwości.....	27
3. DANE ŹRÓDŁOWE	30
3.1. Charakterystyka populacji	30
3.2. Efektywność interwencji	31
3.3. Śmiertelność.....	35
3.4. Komplikacje związane z przeszczepem	48
3.5. Zdarzenia niepożądane	52
3.6. Użyteczności stanów zdrowia.....	52
3.7. Dawkowanie i czas trwania leczenia	60
3.8. Koszty.....	62
4. WYNIKI	81
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	81
4.2. Wyniki ekonomiczne.....	81
4.3. Analiza PSA.....	84
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	89

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	89
5.2. Wyniki.....	91
5.3. Podsumowanie.....	94
6. WALIDACJA	96
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	96
6.2. Walidacja konwergencji.....	96
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	98
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	99
8. OGRANICZENIA	101
9. DYSKUSJA	103
10. BIBLIOGRAFIA	105
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	109
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	113
ANEKS A.	116
A.1. Strategie wyszukiwania	116
A.2. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent.....	122
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	125

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</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>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMV	Wirus cytomegalii (<i>Cytomegalovirus</i>)
csCMV	Klinicznie istotna infekcja CMV (<i>Clinically significant CMV</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IAT	Terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir) (<i>Investigator-Assigned Therapy</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IPD	Indywidualne dane pacjenckie

(Individual Patients Data)

KLO	Krajowa Lista Oczekujących
LLOQ	Dolna granica oznaczalności <i>(Lower Limit of Quantification)</i>
MBV	Maribawir
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych <i>(National Institute for Health and Care Excellence)</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
n-csCMV	Brak klinicznie istotnej infekcji CMV <i>(Non clinically significant CMV)</i>
OR	Iloraz szans <i>(Odds Ratio)</i>
PL	Program Lekowy
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-Adjusted Life Years)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized Controlled Trial)</i>
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	Umowa podziału ryzyka <i>(Risk Sharing Scheme)</i>
SOT	Przeszczepienie narządu łitego <i>(Solid Organ Transplantation)</i>
TTO	Metoda handlowania czasem <i>(Time Trade-Off)</i>

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności maribawiru (Livtency®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foscarnet.

■ Metodyka

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foscarnet.

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego oraz analizą kliniczną. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii maribawirem (MBV) w porównaniu do opcjonalnego sposobu leczenia w warunkach polskich, który stanowi terapia konwencjonalna (IAT) tj. gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet i/lub cydofowir.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Adoptowany model umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą modelu Markowa. Model podzielono na dwa etapy od 0 do 78. tygodnia (etap 1) oraz od 78. tygodnia do końca życia (etap 2). Etap 1 rozpoczyna się w momencie wystąpienia infekcji CMV niereagującej na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, tj. gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet, cydofowir. Dla tego etapu wykorzystano model Markowa złożony z 3 stanów: klinicznie istotnej infekcji CMV, braku klinicznie istotnej infekcji CMV oraz zgonu. W etapie 2 zastosowano model Markowa złożony z 2 stanów: żyjący i zgon. Model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 47-letnim horyzoncie czasowym (utożsamianym z dożywotnim horyzontem), przy uwzględnieniu 4-tygodniowych cykli w pierwszych 3 latach oraz rocznych cykli w kolejnych latach.

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (skład komparatora zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych i progów opłacalności), wprowadzeniu polskich danych kosztowych oraz danych o zużyciu zasobów oraz śmiertelności, a także dostosowaniu danych dla użyteczności stanów zdrowia i uzupełnieniu arkuszy wynikowych (cena progowa).

Charakterystyki początkowe populacji docelowej przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania RCT dla MBV, tj. SOLSTICE. Podobnie, dane z tego badania wykorzystano dla określenia danych dotyczących skuteczności MBV i IAT. W celu modelowania pacjentów w okresie wykraczającym poza okres obserwacji badania SOLSTICE w zakresie występowania nawrotów wykorzystano dane z badania OTUS przeprowadzonego przez firmę Takeda. W celu określenia ryzyka wystąpienia utraty przeszczepu i choroby

przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) wykorzystano dane literaturowe. Śmiertelność w dłuższym horyzoncie (etap 2) określono w oparciu o dane o śmiertelności ogólnej w Polsce oraz dane dot. długookresowego przeżycia pacjentów po poszczególnych rodzajach SOT oraz po HSCT.

Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o badanie SOLSTICE oraz badanie winietowe przeprowadzone przez firmę Takeda. Uwzględniono także spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych uznanych przez ekspertów klinicznych za istotne klinicznie lub związane z leczeniem i występujące u $\geq 10\%$ pacjentów. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty leków (interwencji i komparatora), koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia reinfekcji CMV, koszty związane z utratą przeszczepu, koszty związane z GvHD oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty jednostkowe MBV określono na podstawie danych od Zamawiającego. Pozostałe koszty określono na podstawie zarządzeń NFZ, statystyk NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia, danych NFZ z serwisu IkarPro i przetargów szpitalnych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 190 380 zł. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki



Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

Pacjenci, u których po przeszczepie doszło do rozwoju zakażenia CMV, z brakiem odpowiedzi na leczenie (wal)gancyklowirem, cydofowirem lub foskarnetem, mają w znacznym stopniu ograniczoną liczbę dostępnych opcji terapeutycznych. Co więcej, występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wymienionymi lekami dodatkowo ogranicza zastosowanie tych substancji czynnych. Finansowanie maribawiru w ramach wnioskowanego programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w populacji docelowej, pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych dla tych pacjentów, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania.

Maribawir stanowi ważny krok w leczeniu zakażeń CMV. Jego skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa oraz wygoda podawania czynią produkt leczniczy niezastąpionym narzędziem w nowoczesnej terapii przeciwko CMV. Ma to niebagatelne znaczenie w kontekście ryzyka utraty przeszczepu lub nawet zgonu, jakie niesie ze sobą każda infekcja CMV dla pacjentów po przeszczepieniu.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności maribawiru (Livtency®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foscarnet.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foscarnet.

INTERWENCJA

Maribawir (MBV) w dawce zgodnej z ChPL.

KOMPARATORY

Terapia konwencjonalna (IAT, ang. *investigator-assigned therapy*) tj. gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet i/lub cydofowir stosowane w monoterapii lub skojarzeniu w dawkach zgodnych z CHPL.

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną [3], w ramach której odnaleziono badania randomizowane (RCT, ang. *randomized clinical trials*) SOLSTICE [4] dla porównania MBV względem terapii zaordynowanej przez badacza głównego (IAT) spośród gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu i cydofowiru, w populacji zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy. W badaniu tym wykazano wyższą skuteczność MBV w porównaniu z komparatorem w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. odpowiedzi na zastosowaną terapię, rozumianej jako ustąpienie wirerii poniżej progu oznaczalności (<137 IU/ml) w dwóch kolejnych próbach pobranych w odstępie co najmniej 5 dni po okresie *baseline*, w trakcie 8 tyg. przyjmowania interwencji (RR = 2,33 [1,65; 3,28], gdzie RR oznacza ryzyko względne).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*) lub analizy efektywności kosztów (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń w przypadku porównań MBV z IAT, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności i analizy kosztów-efektywności. Podejście to jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane SOLSTICE, w którym wykazano wyższość MBV nad IAT. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6] nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość i jednocześnie długość 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, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

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

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

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 [6], 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. 4).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

2.2.1. Ogólna struktura

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na dostarczonej przez Zamawiającego modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych wejściowych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Adoptowany model umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą modelu Markowa. Model podzielono na dwa etapy:

- od 0 do 78 tygodni,
- od 78. tygodnia do końca życia.

Etap 1 rozpoczyna się w momencie wystąpienia infekcji CMV niereagującej na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, tj. gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet, cydofowir i jest modelowany z uwzględnieniem modelu Markowa złożonego z 3 stanów:

- klinicznie istotna infekcja CMV (csCMV, ang. *clinically significant CMV*),
- brak klinicznie istotnej infekcji CMV (n-csCMV, ang. *non-clinically significant CMV*),
- zgon.

W etapie 2 zastosowano model Markowa złożony z 2 stanów:

- żyjący,
- zgon.

Czas trwania etapu 1 został skonsultowany z ekspertami klinicznymi przez autorów oryginalnego modelu oraz skonfrontowany z wynikami badania OTUS (*Multinational CMV Outcomes, Treatment Patterns and Healthcare Resource Utilization Study Following*) przeprowadzonego przez firmę Takeda. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted Header]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

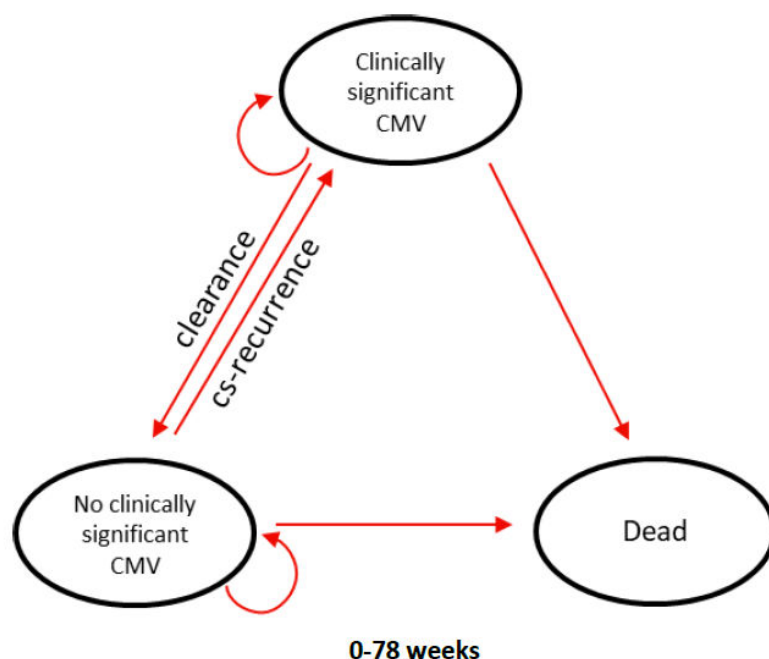
W modelu przyjęto cykle długości 4 tygodni w pierwszych 3 latach, a następnie roczne cykle. Przyjęcie 4-tygodniowego cyklu w początkowym okresie modelowania pozwala na bardziej precyzyjne odzwierciedlenie wyników badania SOLSTICE w zakresie przepływu pacjentów między stanami csCMV i n-csCMV. Pierwsze przejście następuje jednak po 8 tygodniach w celu odzwierciedlenia pierwszorzędnego punktu końcowego badania SOLSTICE (tj. eliminacja wirerii po 8 tygodniach). W dłuższym okresie nie ma potrzeby modelowania pacjentów w tak krótkich cyklach jako, że uwzględniane są jedynie przepływy między stanami „żyjący” i „zgon”.

Założono, że w pierwszych 8 tygodniach wszyscy pacjenci będą leczeni wcześniej przypisanym schematem tj. MBV lub IAT, a koszty leczenia zostaną skorygowane o parametr czasu trwania leczenia w celu uwzględnienia przerywania leczenia.

2.2.2. Etap 1 (0-78 tygodni)

Dla pierwszych 78 tygodni horyzontu czasowego (Etap 1) opracowano 3-stanowy model Markowa. Model składa się z trzech wymienionych wcześniej głównych stanów zdrowia (csCMV, n-csCMV, zgon). Strukturę modelu dla etapu 1 przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu – Etap 1 (0–78 tygodni)



Stan csCMV dotyczy pacjentów z CMV (stężenie CMV DNA w osoczu powyżej dolnej granicy oznaczalności [LLOQ, *lower limit of quantification*]), którzy wymagają leczenia, natomiast w stanie n-csCMV przebywają pacjenci, którzy mają stężenie CMV DNA w osoczu poniżej LLOQ lub mają stężenie CMV DNA w osoczu powyżej LLOQ i nie wymagają leczenia. Przyjmując takie definicje stanów zdrowia, uznano za właściwe nie tylko podzielenie pacjentów w modelu zgodnie z ich statusem CMV, ale także uwzględniając podział pacjentów według tych, którzy wymagali leczenia, gdy mieli CMV i tych, którzy tego nie wymagali. W niektórych przypadkach dzięki naturalnej odporności pacjenta dojdzie do eliminacji wirerii, w takich przypadkach zamiast natychmiastowego rozpoczęcia leczenia preferowanym postępowaniem leczenia jest obserwacja i czekanie.

Uwzględnione trzy stany zdrowia pozwoliły właściwie odzwierciedlić pierwszorzędowy punkt końcowy z badania klinicznego SOLSTICE (eliminacja wirerii CMV) oraz istotny drugorzędowy punkt końcowy (nawrót wirerii CMV).

Poniżej opisano sposób modelowania i możliwe przejścia między stanami:

- Stan csCMV: Wszyscy pacjenci wchodzą do modelu z klinicznie istotnym opornym/nawrotowym CMV, wymagającym leczenia. W tym stanie znajdują się pacjenci, u których nie uzyskano eliminacji wirerii (tzn. stężenie CMV DNA w osoczu < LLOQ) oraz pacjenci, którzy w poprzednim cyklu znajdowali się w stanie zdrowia n-csCMV, ale następnie doświadczyli klinicznie istotnego nawrotu (tj. stężenie CMV DNA w osoczu > LLOQ, które wymaga leczenia).
- Stan n-csCMV: W stanie tym znajdują się pacjenci, u których doszło do eliminacji wirerii CMV i nie doświadczyli klinicznie istotnego nawrotu.
- Zgon: Wszyscy pacjenci w każdym cyklu mogą przejść do stanu zgonu.

Poniżej opisano możliwe przejścia między stanami:

- csCMV → n-csCMV (eliminacja wirerii): pacjenci mogą uzyskać odpowiedź na leczenie i eliminację wirerii CMV – wówczas następuje przejście ze stanu csCMV do stanu n-csCMV,
- csCMV → csCMV (brak eliminacji wirerii): pacjenci mogą nie uzyskać odpowiedzi na leczenie i zostać w stanie zdrowia csCMV,
- n-csCMV → csCMV (klinicznie istotny nawrót wirerii): u pacjentów może wystąpić klinicznie istotny nawrót CMV, czyli sytuacja, kiedy pacjent najpierw osiągnął eliminację wirerii CMV, a następnie wystąpiło u niego stężenie DNA CMV > LLOQ, wymagające ponownej terapii anty-CMV,
- n-csCMV → n-csCMV (brak klinicznie istotnego nawrotu): pacjenci, którzy uzyskali eliminację wirerii i nie doświadczyli klinicznie istotnego nawrotu, pozostają w stanie zdrowia n-csCMV,
- csCMV → zgon lub n-csCMV → zgon: pacjenci w stanie zdrowia csCMV lub n-csCMV mogą przejść do stanu zgon.
- Zgon: pochłaniający stan końcowy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

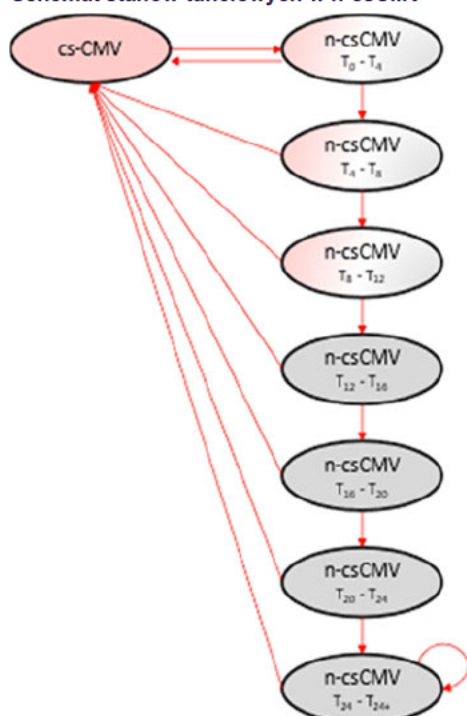
[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Wykorzystanie stanów tunelowych pozwala na odpowiednie uchwycenie zależności między czasem spędzonym w stanie n-csCMV a prawdopodobieństwem nawrotu. Pacjenci są śledzeni w 4-tygodniowych cyklach przez okres do 24 tygodni po eliminacji wirerii (tj. 24 tyg. od przejścia do stanu n-csCMV). Wraz z upływem czasu pobytu w stanie n-csCMV do 24 tygodnia ryzyko nawrotu zmniejsza się, a następnie od 24 tygodnia jest stałe. Schemat stanów tunelowych przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat stanów tunelowych w n-csCMV



- 1) Przejście ze stanu csCMV (czerwony) do n-csCMV ($T_0 - T_4$) wynika z badania SOLSTICE
- 2) Nawrót ze stanu n-csCMV (czerwono-szary) do csCMV (czerwony) jest określony na podstawie przejść z badania SOLSTICE lub OTUS w zależności od tego, czy u pacjentów występuje pierwszy, czy drugi epizod eliminacji wirerii – szczegóły w rozdz. 3.2.2
- 3) Przejście ze stanu n-csCMV (szary) do csCMV (czerwony) jest określone na podstawie danych z OTUS – szczegóły w rozdz. 3.2.2
- 4) Punkty czasowe $T_n - T_{n+4}$ odzwierciedlają czas w tygodniach spędzonych przez pacjentów w stanie zdrowia n-csCMV
- 5) Po wejściu do ostatniego stanu tunelowego n-csCMV $T_{24} - T_{24+}$ zakończone zostaje śledzenie czasu pobytu w stanie n-csCMV.

W przypadku wystąpienia nawrotu pacjenci rozpoczynają ponowne leczenie przeciwwirusowe.

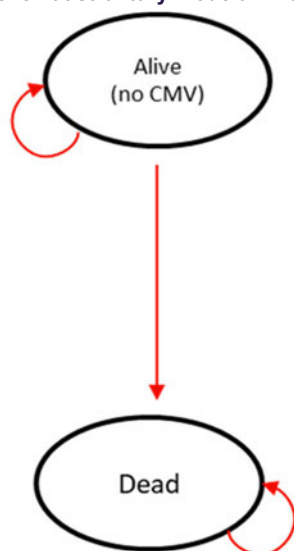
Wszyscy pacjenci, którzy wchodzi do modelu, zostają przydzieleni do ramienia MBV lub IAT. Pacjenci, którzy nie uzyskają odpowiedzi po 8 tygodniach terapii pozostają w stanie csCMV i rozpoczynają ponowne leczenie. Założono, że w przypadku konieczności zastosowania kolejnego leczenia od 8. tygodnia, wszyscy pacjenci w stanie csCMV otrzymają leczenie IAT (zarówno w ramieniu MBV, jak i IAT). Podejście to zapewnia odzwierciedlenie właściwych kosztów terapii związanych z modelowanymi efektami klinicznymi i jest zgodne z projektem programu lekowego.

Dodatkowo podczas etapu 1 możliwe jest modelowanie występujących powikłań, tj. utraty przeszczepu i choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host disease*, GvHD (jedynie w ramach analizy wrażliwości). Prawdopodobieństwa wystąpienia tych zdarzeń uwzględniane są do 78. tygodnia.

2.2.3. Etap 2 (po 78 tygodniach)

Od 78. tygodnia w modelu nie jest śledzony status CMV (tj. czy pacjenci są w stanie zdrowia csCMV czy n-csCMV). Model składa się z dwóch wymienionych wcześniej głównych stanów zdrowia: żyjący i zgon. Wszyscy pacjenci, którzy byli w stanie zdrowia csCMV lub n-csCMV po 78 tygodniach przechodzą do stanu „żyjący”. Schemat struktury modelu dla etapu 2 przedstawiono poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat struktury modelu – Etap 2 (po 78 tygodniach)



78 weeks - lifetime

Poniżej opisano możliwe przejścia między stanami:

- Żyjący → żyjący: pacjenci, którzy nie umierają (tj. 1- prawdopodobieństwo zgonu specyficzne dla przeszczepienia) pozostają w stanie „żyjący”,
- Żyjący → zgon: wszyscy pacjenci, którzy znajdują się w stanie „żyjący” narażeni są na ryzyko zgonu związanego z przeszczepieniem oraz śmiertelnością naturalną,
- Zgon: pochłaniający stan końcowy.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie interwencji ocenianej (MBV) stosowanej w ramach programu lekowego (PL) z terapią standardową (IAT), obejmującą walgancyklowir, gancyklowir, foskarnet i cydofowir, stanowiących aktualną praktykę postępowania w Polsce.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

Spośród wymienionych leków jedynie walgancyklowir finansowany jest w ramach wykazu leków refundowanych [8]. Jest on lekiem doustnym, więc może być stosowany przez pacjenta samodzielnie lub w ramach hospitalizacji. W przypadku gancyklowiru i foskarnetu założono, że są one stosowane i finansowane w ramach hospitalizacji (świadczenie *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*). Cydofowir nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce, więc założono, że jest sprowadzany w trybie importu docelowego i stosowany w ramach wyżej wymienionej hospitalizacji.

W celu określenia aktualnej praktyki klinicznej przeprowadzono badanie ankietowe m.in. w zakresie udziałów stosowanych leków oraz trybu leczenia pacjentów z populacji docelowej [9].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

2.5. Perspektywa analizy

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

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów są koszty walgancyklowiru. Uwzględnione koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać jako wyniki dodatkowe. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent przedstawiono w aneksie (rozd. A.2).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 47-letnim horyzoncie czasowym utożsamianym z horyzontem dożywotnim. Ze względu na konieczność zapewnienia uwzględnienia wszystkich kosztów i korzyści wynikających z zastosowanego leczenia, konieczne jest zastosowanie dożywotniego horyzontu czasowego. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [5].

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT przetestowano krótszy horyzont czasowy. Jako scenariusz alternatywnym przyjęto horyzont równy 20 lat.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji określono na podstawie wyników badania klinicznego SOLSTICE uwzględnionego w analizie klinicznej [3]. W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- eliminacja wirerii CMV w trakcie 8 tyg. przyjmowania interwencji,
- klinicznie istotny nawrót,
- śmiertelność,
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*).

Ponadto, uwzględniono komplikacje związane z przeszczepem, których ryzyko zależne jest od stanu zdrowia pacjenta, a zatem również od efektywności terapii rozumianej jako eliminacja wirerii CMV.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2, 3.3, 3.4 i 3.5.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badania SOLSTICE, badania winietowego oraz przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis założeń i przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.6 i A.1.2.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia reinfekcji CMV,
- koszty dodatkowych hospitalizacji (uwzględnione w ramach analizy wrażliwości),

- koszty związane z utratą przeszczepu,
- koszty związane z GvHD (uwzględnione w ramach analizy wrażliwości),
- koszty leczenia AE.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

2.10. Dyskontowanie

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 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili między stanami na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu w okresie pierwszych 3 lat (wynoszącej 4 tygodnie), uwzględniono korektę połowy cyklu od 12. tygodnia (po 3 pierwszych cyklach modelu). Korekty połowy cyklu nie uwzględniono przed 12. tygodniem w celu zachowania zgodności modelu z wynikami badania SOLSTICE w zakresie efektywności w okresie 8 tygodni leczenia.

2.12. 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 z 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 190 380 zł [10].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 1 000 000 zł.

2.13. 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 (190 380 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 parametrów dotyczących charakterystyk kohorty tj. masa ciała i czas od transplantacji przyjęto rozkład normalny;
- dla parametrów dotyczących odsetków, tj. odsetek mężczyzn, 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 określających strukturę (np. odsetek chorych stosujących poszczególne leki wchodzące w skład IAT, typ przeszczepu), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów określających czas trwania leczenia, czas trwania dializoterapii, czas trwania zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład normalny;
- dla parametrów określających efektywność leczenia tj. nawrót CMV, eliminacja CMV, ryzyko utraty przeszczepu, prawdopodobieństwa zgonu, a także prawdopodobieństwa wystąpienia AE przyjęto rozkład beta;
- dla parametrów ryzyka względnego zgonu w przypadku utraty przeszczepu przyjęto rozkład log-normalny;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności oraz spadki użyteczności przyjęto rozkład beta.

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,
- struktury modelu,
- leczenia po nawrocie CMV,
- występowania GvHD,
- śmiertelności,
- użyteczności stanów zdrowia,
- czasu trwania leczenia,

- kosztów,
- charakterystyki populacji.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.1.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- średni wiek pacjentów oraz odsetek mężczyzn,
- masa ciała pacjentów,
- rozkład typu przeszczepienia,
- czas od przeszczepienia w zależności od typu przeszczepu.

Charakterystyki te określono na podstawie populacji pacjentów z badania SOLSTICE [4].

Tabela 12.
Charakterystyka początkowa pacjentów z populacji docelowej

Parametr		Wartość	
Średni wiek (SE)		████████	
Odsetek mężczyzn (SE)		61% (2,61%) ^b	
Masa ciała (SE)		████████	
Odsetek pacjentów w populacji docelowej	po SOT	59,9%	
	po HSCT	40,1%	
Czas od przeszczepienia	Analiza podstawowa – mediana (SE)	pacjenci po SOT	████████
		pacjenci po HSCT	████████
	Analiza wrażliwości (wariant TranspTime) – średnia	pacjenci po SOT	████████
		pacjenci po HSCT	████████

SE – błąd standardowy (*standard error*)

a) SE obliczono jako $\frac{SD}{\sqrt{n}}$, gdzie n odzwierciedla całkowitą liczbę pacjentów w badaniu SOLSTICE, natomiast wartość SD (odchylenie standardowe, *standard deviation*) pozyskano z badania SOLSTICE,

b) SE obliczono jako $\sqrt{\frac{p*(1-p)}{n}}$, gdzie p oznacza prawdopodobieństwo, natomiast n to całkowita liczba pacjentów w badaniu SOLSTICE

Ponadto, również w oparciu o dane z badania SOLSTICE, określono udziały poszczególnych typów SOT według przeszczepianych narządów.

Tabela 13.
Rozkład typu przeszczepu pacjentów z populacji docelowej (pacjenci po SOT)

Przeszczepiany narząd	Udział wśród SOT średnia (SE ^a)
Serce	████████
Nerka	████████

Przeszczepiany narząd	Udział wśród SOT średnia (SE ^{a)})
Płuco	██████
Wątroba	██████
Inne	██████

a) SE równe 20% wartości średniej

3.2. Efektywność interwencji

Prawdopodobieństwa przejścia w modelu zdefiniowane są przez trzy kluczowe parametry kliniczne: eliminację wirerii CMV, nawrót i śmiertelność.

Eliminacja wirerii jest podstawowym parametrem skuteczności leczenia anty-CMV (i pierwszorzędnym punktem końcowym badania SOLSTICE) i określa przejście od stanu csCMV do n-csCMV. Wyniki w zakresie eliminacji wirerii CMV są zależne od zastosowanego leczenia (MBV vs IAT) i zostały opisane w rozdz. 3.2.1.

Klinicznie istotny nawrót choroby definiuje przejście ze stanu n-csCMV do csCMV. Wyniki w zakresie wystąpienia nawrotu są zależne od zastosowanego leczenia (MBV vs IAT) i zostały opisane w rozdz. 3.2.2.

Wszyscy pacjenci narażeni są na ryzyko zgonu. Zgodnie z metodyką przyjętą w analizie prawdopodobieństwa przejścia do stanu „zgon” nie zależą bezpośrednio od zastosowanego leczenia, ale od rodzaju transplantacji (SOT vs HSCT, w okresie do 8 tyg.) lub stanu zdrowia (csCMV vs n-csCMV, w okresie od 8 do 78 tyg.). W etapie 2 śmiertelność jest zależna od rodzaju transplantacji (ryzyko określone oddzielnie dla poszczególnych narządów i dla HSCT).

3.2.1. Eliminacja wirerii CMV – prawdopodobieństwa przejścia csCMV → n-csCMV

Prawdopodobieństwo eliminacji wirerii dla MBV określono na podstawie wyników badania SOLSTICE. W modelu pierwsze przejście między stanami występuje w 8. tygodniu i wyznaczone jest na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego z badania SOLSTICE (potwierdzona eliminacja wirerii CMV po 8 tygodniach). W przypadku MBV odsetek pacjentów, u których nastąpiła eliminacja wirerii wyniósł 55,74%, natomiast w przypadku IAT – 23,93% (szczegóły przedstawiono w analizie klinicznej [3]). Powyższe wartości uwzględniono jako prawdopodobieństwa przejścia ze stanu csCMV do stanu n-csCMV po 8 tygodniach.

W analizie przyjęto, że w okresie od 8. do 78. tygodnia pacjenci, którzy są w stanie zdrowia csCMV otrzymają ponowne leczenie IAT (zarówno w przypadku ramienia MBV, jak i IAT, por. rozdz. 2.2.2). W związku z powyższym prawdopodobieństwo uzyskania eliminacji wirerii (i przejścia ze stanu csCMV

do stanu n-csCMV) w tym okresie oszacowano na podstawie danych dla ramienia IAT z badania SOLSTICE. Mianowicie, odpowiedź zaobserwowana w 8. tygodniu w grupie IAT (23,93%) została przeliczona na 4-tygodniowe prawdopodobieństwo i zastosowana dla cykli w okresie od 8. do 78. tygodnia.

Począwszy od 78. tygodnia, w modelu nie jest śledzony status CMV (etap 2, struktura modelu w tym okresie obejmuje jedynie stany „żyjący” i „zgon”), zatem prawdopodobieństwo eliminacji wirerii nie jest w tym okresie rozważane.

Podsumowanie przyjętych założeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14).

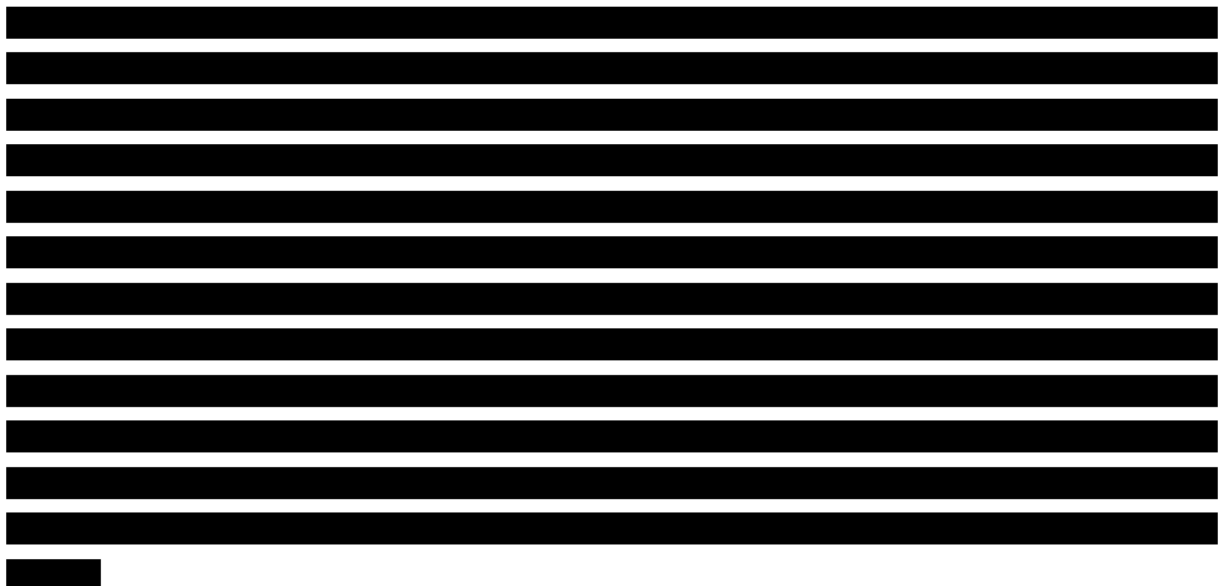
Tabela 14.
Prawdopodobieństwa przejścia z csCMV do n-csCMV (prawdopodobieństwa wystąpienia eliminacji wirerii CMV)

Parametr	MBV: średnia (SE)	IAT: średnia (SE)
Prawdopodobieństwo przejścia po 8 tygodniach	0,56 (0,03)	0,24 (0,04)
4-tygodniowe prawdopodobieństwo przejścia w tygodniach 8–78	0,13 (0,03) ^a	0,13 (0,03) ^a
Prawdopodobieństwo przejścia po 78 tygodniach	nie dotyczy	nie dotyczy

a) średnia 23,9% została przeliczona na 4-tygodniowe prawdopodobieństwo, SE – błąd standardowy (*standard error*), oszacowany zgodnie ze wzorem $\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$, gdzie p – odsetek, n – liczba pacjentów w ramieniu badania

3.2.2. Klinicznie istotny nawrót – prawdopodobieństwa przejścia n-csCMV → csCMV

Klinicznie istotne nawroty wirerii (tj. nawroty CMV wymagające leczenia) uwzględniono w modelu przy uwzględnieniu zmniejszającego się prawdopodobieństwa nawrotu w zależności od czasu od eliminacji wirerii (tj. od czasu pobytu w stanie n-csCMV). W tym celu uwzględniono stany tunelowe (por. rozdz. 2.2.2).



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

a) różnica sąsiednich wierszy z poprzedniej kolumny

Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnego nawrotu dla terapii MBV i IAT na potrzeby analizy zaczerpnięto z badań SOLSTICE i OTUS. W analizie podstawowej założono, że w przypadku pacjentów, u których uzyskano eliminację wirerii w 8. tygodniu, ryzyko wystąpienia pierwszego istotnego klinicznie nawrotu zależy od pierwotnie zastosowanego leczenia. Ryzyko wystąpienia nawrotu zróżnicowane ze względu na rodzaj terapii zastosowane jest w modelu w ciągu pierwszych 12 tygodni po eliminacji wirerii (od 8. do 20. tygodnia) i zaczerpnięte jest z badania SOLSTICE. Należy zaznaczyć, że w modelu uwzględnione są niezależnie śmiertelność i ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego nawrotu. W konsekwencji, w celu uniknięcia niedoszacowania ryzyka wystąpienia nawrotu, ryzyko to skorygowano o śmiertelność (szczegóły przedstawiono w Tabeli 19). Skorygowane wartości przeliczono na 4-tygodniowe prawdopodobieństwo, a następnie uwzględniono w modelu.

Tabela 19.
Prawdopodobieństwo nawrotu między 8. a 20. tygodniem – dane z badania SOLSTICE oraz oszacowane wartości

Parametr	IAT	MBV	Uwagi
Liczba pacjentów, u których wystąpiła eliminacja wirerii po 8 tyg., w tym:			
Liczba pacjentów Z klinicznie istotnym nawrotem do 20. tyg.			
Liczba pacjentów BEZ klinicznie istotnego nawrotu do 20. tyg.			
Liczba zgonów ^a			
Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu (nieskorygowane o śmiertelność)			
Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu (skorygowane o śmiertelność)			

a) liczba pacjentów, których wystąpiła eliminacja wirerii po 8 tyg. i zmarli do 20. tygodnia

Jak wspomniano wyżej, ryzyko wystąpienia nawrotu zależne od zastosowanego leczenia uwzględniono jedynie między 8. a 20. tygodniem i tylko dla pierwszego nawrotu po eliminacji wirerii w 8. tygodniu, jako że tylko dla takiego okresu dostępne są dane z badania SOLSTICE pozwalające na opisane zróżnicowanie ryzyka. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono różnic między MBV i IAT w zakresie ryzyka nawrotu (scenariusz RelapseRisk).

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.3. Śmiertelność

3.3.1. Śmiertelność w tygodniach 0–8

Z analizy indywidualnych danych pacjenckich (IPD, *individual patients data*) z badania SOLSTICE wynika, że rodzaj terapii, typ przeszczepienia i stan zdrowia nie miały istotnego statystycznie wpływu

[REDACTED]

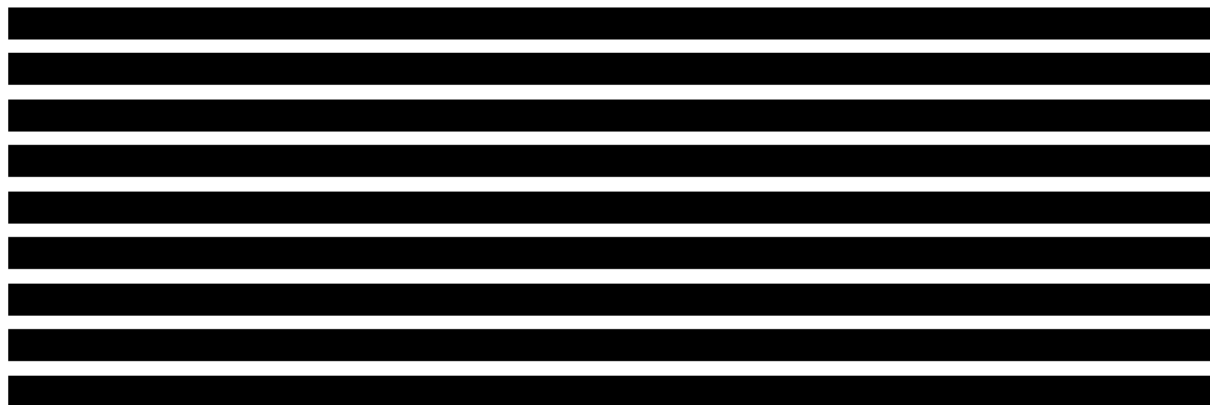
Ostatecznie prawdopodobieństwa zgonu dla okresu od 8. tygodnia do końca Etapu 1 zostały zaczerpnięte z badania SOLSTICE na podstawie analizy IPD. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



W ramach analizy wrażliwości (scenariusz Mort) wykorzystano dane literaturowe w zakresie śmiertelności. W przypadku pacjentów po HSCT skorzystano z publikacji Camargo 2018 [11], natomiast w przypadku SOT z Hakimi 2017 [12]. Camargo 2018 to retrospektywna analiza pacjentów, u których wykonano przeszczepienie HSCT i u których badano wpływ obecności wirusa CMV na śmiertelność. W badaniu Hakimi 2017 badano wpływ choroby CMV na odrzucenie przeszczepu, niewydolność przeszczepu, śmiertelność po przeszczepieniu SOT. Oba badania wykazały związek pomiędzy statusem CMV a śmiertelnością, zarówno w przypadku HSCT, jak i SOT (wyższa śmiertelność obserwowana u pacjentów z obecnością CMV). Dane raportowane we wspomnianych badaniach przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 24, Tabela 25).

Należy zaznaczyć, że prawdopodobieństwo zgonu w badaniu Hakimi 2017 reprezentuje heterogeniczną populację, która może nie odpowiadać charakterystyce populacji z badania SOLSTICE. Niemniej jednak, badanie to dostarcza dowody na to, że status wirerii CMV ma znaczący wpływ na śmiertelność, a zatem uzasadnia zróżnicowanie prawdopodobieństwa zgonu dla stanów zdrowia wykorzystanych w niniejszym modelu.

Tabela 24.
Śmiertelność ogólna u pacjentów po HSCT – dane literaturowe Camargo 2018 – analiza wrażliwości

Parametr	100 dni po HSCT		200 dni po HSCT		365 dni po HSCT	
	Obecność wirerii CMV do 35. dnia	Brak obecności wirerii do 35. dnia	Obecność wirerii CMV do 35. dnia	Brak obecności wirerii do 35. dnia	Obecność wirerii CMV do 35. dnia	Brak obecności wirerii do 35. dnia
Śmiertelność	22%	7%	30%	12%	49%	22%
4. tyg. prawd. zgonu	6,72%	2,01%	2,22%	1,39%	3,17%	1,68%

Tabela 25.
Śmiertelność ogólna u pacjentów po SOT – dane literaturowe Hakimi 2017 - analiza wrażliwości

Parametr	Zakażenie występujące po 3+ miesiącach po przeszczepie	
	Obecność wirerii CMV	Brak obecności wirerii
Śmiertelność	4,10%	0,96%
4. tyg. prawdopodobieństwo zgonu	0,32%	0,07%

3.3.3. Śmiertelność po 78 tygodniach

Prawdopodobieństwo przejścia w Etapie 2 modelu determinowane jest przez długoterminowe wskaźniki śmiertelności. Ze względu na brak danych z badania SOLSTICE lub danych z rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzono analizę dostępnych publikacji w zakresie długoterminowych wskaźników śmiertelności specyficznych dla typu przeszczepienia.

3.3.3.1. PACJENCI PO SOT

Dla pacjentów po SOT śmiertelność po 78 tygodniach oszacowano na podstawie danych zaczerpniętych z Biuletynu Poltransplantu 2019 [13] stanowiących najnowsze dostępne dane, w których raportowano pełny zakres lat niezbędny w modelu oraz odpowiadają sytuacji sprzed pandemii COVID-19, pozwalając tym samym na uniknięcie przeszacowania śmiertelności spowodowanego zgonami z powodu koronawirusa. Dane raportowane przez Poltransplant dotyczą pacjentów z Polski, dla których wskazano 12-miesięczne, 5- i 10-letnie wskaźniki przeżycia biorców w zależności od typu narządu, który uległ przeszczepieniu.

Tabela 26.
Wskaźniki przeżycia biorców – dane Poltransplant 2019

Przeszczepiany narząd	Typ dawcy	1-roczone przeżycie (%)	5-letnie przeżycie (%)	10-letnie przeżycie (%)
Nerka	Zmarły	95	87	74
	Żywy	99	94	88
Serce	-	74	63	56
Płuco	-	64	49	30
Wątroba	Zmarły	85	73	68
	Żywy	92	87	86

Powyższe prawdopodobieństwa przeżycia zostały przekształcone w roczne warunkowe prawdopodobieństwa zgonu. W celu uwzględnienia przeżycia dla lat, w których nie ma dostępnych opublikowanych danych, założono stały wskaźnik śmiertelności wynikający z danych dla poprzedzającego i kolejnego punktu czasowego, np. w celu uzyskania rocznego prawdopodobieństwa zgonu dla roku 6, 7, 8, i 9 określane jest średnioroczne prawdopodobieństwo zgonu w okresie między 5. i 10. rokiem od przeszczepu.

Tabela 27.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu po SOT

Przeszczepiany narząd	Typ dawcy	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		
		w 1. roku po SOT	od 2. do 5. roku po SOT	od 6. roku po SOT
Nerka	Zmarły	0,05	0,02	0,03
	Żywy	0,01	0,01	0,01
Serce	-	0,26	0,04	0,02
Płuco	-	0,36	0,06	0,19
Wątroba	Zmarły	0,15	0,04	0,01
	Żywy	0,08	0,01	0,002
Średnia (arytmetyczna)		0,16	0,03	0,04

Określając ryzyko zgonu w kolejnych cyklach uwzględniono czas, który upłynął od przeszczepu narządu (wynoszący 258 dni dla populacji SOT, por. rozdz. 3.1). W konsekwencji ryzyko w danym cyklu określa się jako ryzyko dla punktu czasowego będącego sumą 258 dni i czasu, jaki upłynął od startu modelowania do tego cyklu. Następnie odpowiednie prawdopodobieństwa zgonu porównywane są z prawdopodobieństwami zgonu w populacji ogólnej Polski (por. rozdz. 3.3.4) i wybierana jest wyższa wartość.

3.3.3.2. PACJENCI PO HSCT

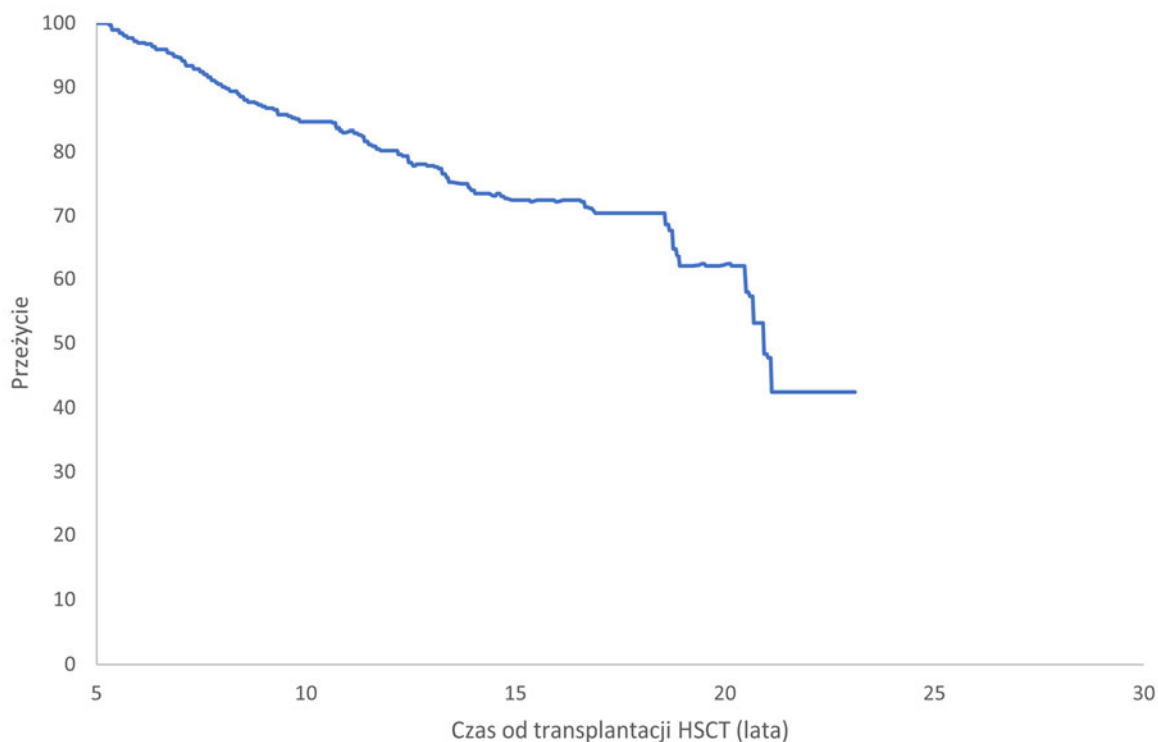
W związku z brakiem danych dotyczących śmiertelności długoterminowej u pacjentów po HSCT w Biuletynie Poltransplantu (omawiane dane obejmują okres wyłącznie do 36. miesiąca) oraz w innych źródłach, parametr ten przyjęto zgodnie z założeniami modelu oryginalnego. Autorzy modelu w celu wyznaczenia przewidywanej śmiertelności wykorzystali dane pochodzące z rejestru *Haematological Malignancy Research Network* (HMRN), co było również sugerowanym podejściem proponowanym przez *Evidence Review Group* (ERG) w ramach analizy dla letermowiru przekładanej w NICE w 2019 roku [14] oraz analizie dla tego samego produktu leczniczego przekładanej w AOTMiT w 2020 roku [15]. Ponadto zgodnie z podejściem zastosowanym w cytowanej analizie, odstąpiono od uwzględniania danych z HMRN w okresie dłuższym niż 5 lat po HSCT, ze względu na duże braki w raportowanych danych. Wskaźniki śmiertelności zostały przeliczone na roczne prawdopodobieństwo zgonu i zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Wskaźnik śmiertelności dla pacjentów po HSCT oraz roczne prawdopodobieństwo zgonu

Czas po HSCT	Wskaźnik śmiertelności	Roczne prawdopodobieństwo zgonu
2 lata	0,19	0,173
3 lata	0,11	0,104
4 lata	0,05	0,049
5 lat	0,06	0,058

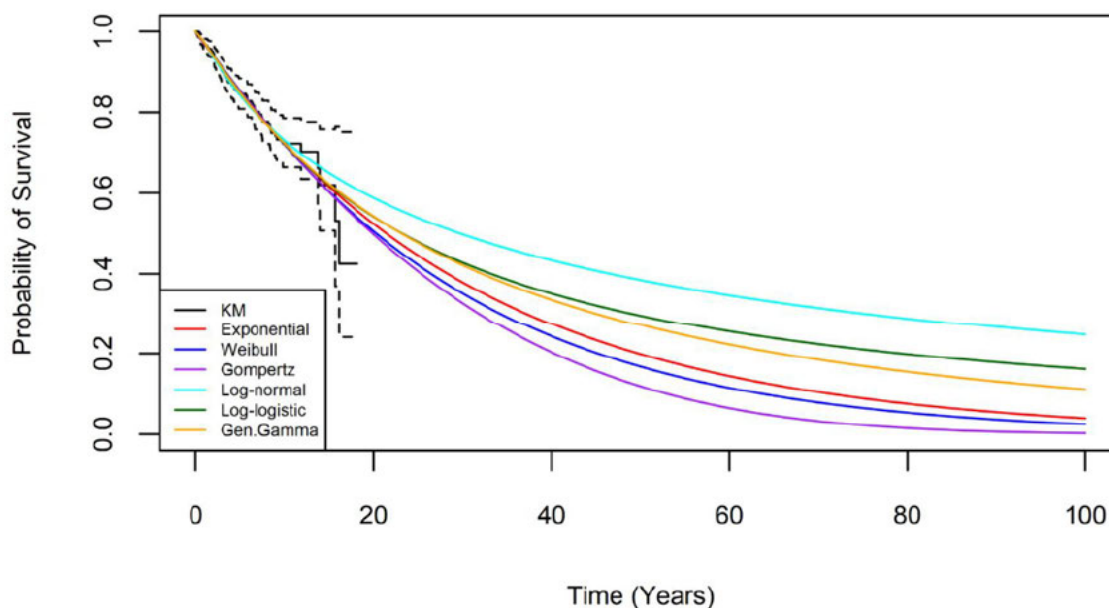
W celu modelowania przeżycia pacjentów po HSCT w okresie wykraczającym poza dostępne 5 lat danych z HMRN, w modelu skorzystano z danych z badania Martin 2010 [16]. Celem tej publikacji była ocena śmiertelności, przewidywanej dalszej długości życia oraz przyczyn zgonu w kohorcie 2574 amerykańskich pacjentów, u których przeprowadzono HSCT i którzy przeżyli bez nawrotu choroby przez co najmniej 5 lat (dane dotyczą okresu od 1970 do 2002 roku). W cytowanym badaniu przedstawiono wykres KM dla przeżycia od 5 lat po HSCT w podziale na trzy grupy wiekowe tj.: <18 r.ż., od 18 do 45 r.ż. oraz >45 r.ż. Ostatnia podgrupa pacjentów reprezentuje wiek najbardziej zbliżony do charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania SOLSTICE, dlatego też dane te są zostały uznane za najbardziej odpowiednie do wykorzystania w modelu. Krzywą KM dla pacjentów >45 r.ż. z badania Martin 2010 przedstawiono poniżej.

Wykres 2.
Krzywa KM dla przeżycia w zależności od czasu od HSCT dla grupy wiekowej >45 r.ż. - Martin 2010



W celu ekstrapolacji krzywej na okres wykraczający poza horyzont badania Martin 2010 dokonano dopasowania krzywych parametrycznych do zaprezentowanej powyżej krzywej KM. Krzywe dopasowane do krzywej KM przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3.
Dopasowane krzywe przeżycia do krzywej KM dla pacjentów >45 r.ż.



W tabeli poniżej przedstawiono parametry AIC i BIC dla dopasowanych krzywych parametrycznych do krzywej KM dla pacjentów >45 r.ż. z badania Martin 2010.

Tabela 29.
Ocena dopasowania funkcji parametrycznych do krzywej KM dot. śmiertelności pacjentów >45 r.ż. po przeszczepie HSCT z badania Martin 2010

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	728,71	732,90
Weibulla	730,42	738,79
Gompertza	730,57	738,94
Log-logistyczny	730,49	738,87
Log-normalny	731,18	739,56
Uogólniony Gamma	732,03	744,58

Biorąc pod uwagę parametry AIC i BIC najlepszym dopasowaniem cechuje się krzywa wykładnicza, choć w zakresie parametru AIC pozostałe krzywe wykazują podobnie dobre dopasowanie. Dodatkowo dokonano również oceny wizualnej dopasowanych krzywych i ostatecznie krzywa wykładnicza została wykorzystana w ramach analizy podstawowej. Ponadto w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym wykorzystano ekstrapolację przy wykorzystaniu rozkładu Gompertza (scenariusz Mort2), aby przedstawić wpływ dopasowania, które odzwierciedla najwyższą śmiertelność (przy akceptowalnych wartościach parametrów AIC i BIC).

Tabela 30.
Typy krzywych parametrycznych przyjętych do modelowania śmiertelności po HSCT w dłuższym horyzoncie

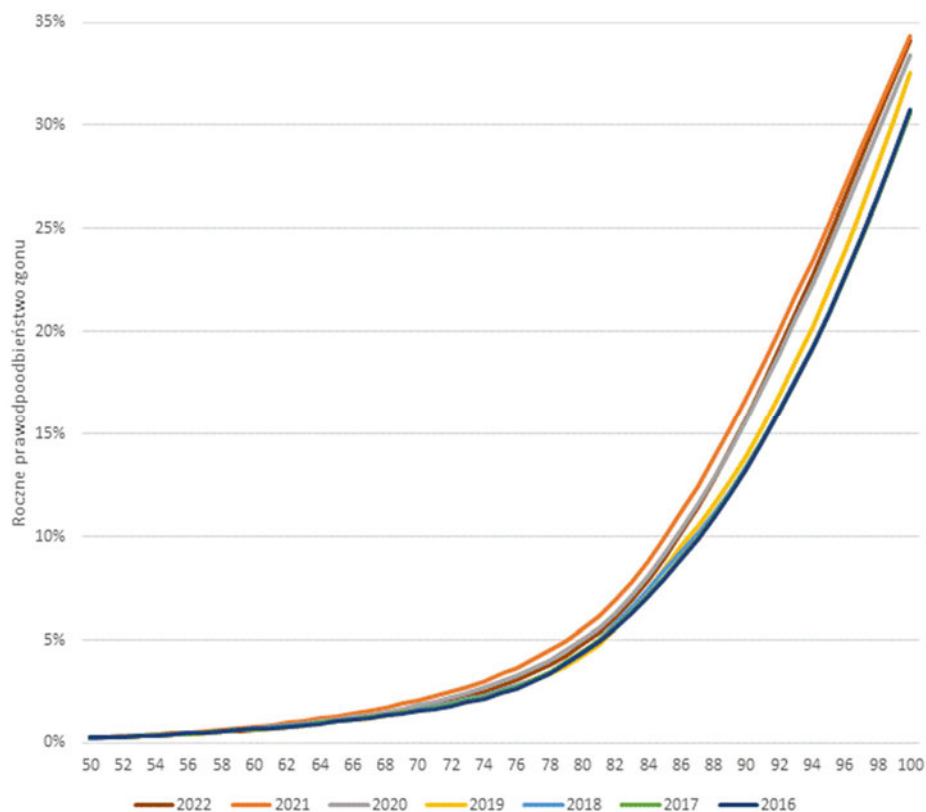
Scenariusz	Typ krzywej
Analiza podstawowa	Wykładniczy
Scenariusz Mort2	Gompertza

3.3.4. Śmiertelność ogólna

W celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z populacji ogólnej skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2019 roku [17].

W analizie odstąpiono od uwzględnienia danych z lat 2020-2022 ze względu na niestandardową sytuację związaną z pandemią COVID-19 i jej wpływem na wskaźniki śmiertelności ogólnej w populacji. Analiza danych GUS dotyczących prawdopodobieństwa zgonu z lat 2016-2022 dla populacji w wieku 50-100 lat (średni wiek pacjentów w analizie to 53 lata) wskazuje, że śmiertelność populacji w latach 2016-2019 utrzymywała się na podobnym poziomie, natomiast od roku 2020 zauważyć można znacznie wyższe prawdopodobieństwa zgonu (niezależnie od płci i grupy wiekowej, por. Wykres 4, Wykres 5). W szczególności w 2021 r. średnie ryzyko zgonu w grupie wiekowej 60-100 wzrosło o 22,3% w porównaniu do roku 2019. W 2022 r. prawdopodobieństwa zgonu zmniejszyły się względem 2021 r., co może wskazywać na stopniowy powrót wskaźników śmiertelności do stanu sprzed pandemii.

Wykres 4.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2022 – dane GUS



Wykres 5.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2022 – dane GUS

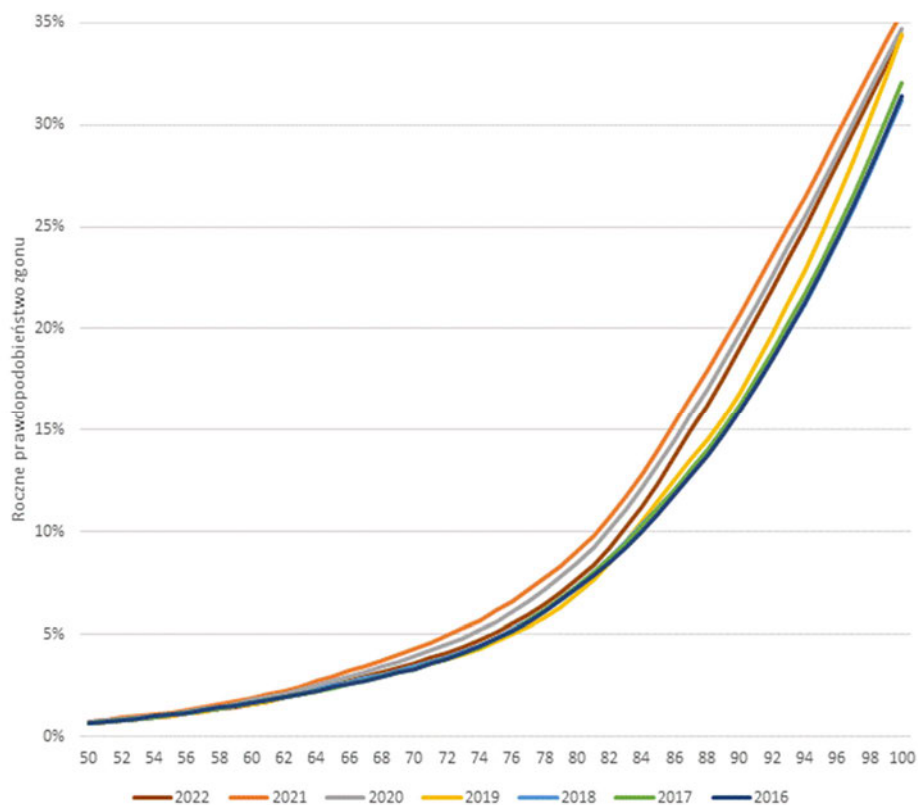


Tabela 31.
Procentowa zmiana prawdopodobieństwa zgonu w populacji polskiej w latach 2021-2022 względem 2019 r.

Wiek	2021 vs 2019		2022 vs 2019	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
60	15,8%	16,2%	-0,6%	-2,7%
61	16,9%	17,9%	0,0%	-1,6%
62	17,9%	19,8%	0,7%	-0,1%
63	18,8%	21,9%	1,2%	1,3%
64	19,6%	23,7%	1,7%	2,4%
65	20,6%	25,1%	2,3%	3,1%
66	21,8%	26,1%	3,2%	3,5%
67	23,4%	27,0%	4,2%	3,8%
68	25,1%	27,9%	5,4%	4,3%
69	26,7%	28,7%	6,6%	5,0%
70	28,0%	29,3%	7,5%	5,6%
71	29,1%	29,7%	8,1%	6,3%
72	30,0%	29,9%	8,6%	6,9%
73	30,9%	30,3%	9,0%	7,6%
74	31,6%	30,5%	9,3%	8,3%
75	32,3%	31,0%	9,7%	9,1%
76	32,7%	32,0%	10,0%	10,5%
77	32,8%	33,1%	10,4%	12,1%
78	32,6%	33,8%	10,7%	13,4%
79	31,7%	33,4%	10,7%	14,0%
80	30,0%	31,5%	10,3%	13,5%
81	27,9%	28,3%	9,4%	11,8%
82	25,4%	24,2%	8,2%	9,1%
83	23,2%	20,5%	7,3%	6,9%
84	21,9%	18,2%	7,1%	5,8%
85	21,7%	17,3%	7,7%	5,9%
86	22,2%	17,6%	9,1%	7,2%
87	23,1%	18,7%	10,7%	9,1%
88	23,6%	19,7%	12,1%	10,9%
89	23,6%	20,3%	12,9%	12,4%
90	22,9%	20,4%	13,0%	13,4%
91	21,3%	19,5%	12,3%	13,4%
92	19,6%	18,4%	11,3%	13,1%

Wiek	2021 vs 2019		2022 vs 2019	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
93	17,8%	17,3%	10,3%	12,8%
94	15,9%	16,0%	9,1%	12,2%
95	13,9%	14,6%	7,9%	11,5%
96	11,9%	13,0%	6,5%	10,5%
97	9,8%	11,3%	5,0%	9,4%
98	7,6%	9,5%	3,5%	8,1%
99	5,5%	7,6%	1,8%	6,6%
100	3,3%	5,5%	0,1%	4,9%

Na wzrost śmiertelności w latach 2020-2022 niewątpliwie wpłynęła sytuacja pandemiczna i wzrost zachorowań spowodowanych zakażeniem koronawirusem. Obecnie w związku z dostępnością szczepień i możliwością prowadzenia polityki ograniczającej występowanie zakażeń należy oczekiwać, że liczba zgonów (i co za tym idzie ich prawdopodobieństwo) powróci do stanu sprzed 2020 r. W związku z powyższym, nieuzasadnionym byłoby przyjęcie w niniejszej analizie danych GUS za lata 2020-2022, gdyż prowadziłoby to do zawyżenia śmiertelności w populacji docelowej.

W poniższej tabeli zestawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu przyjęte w analizie.

Tabela 32.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej – dane przyjęte w analizie

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,39%	0,37%	50	0,64%	0,24%
1	0,03%	0,02%	51	0,70%	0,26%
2	0,02%	0,01%	52	0,77%	0,29%
3	0,01%	0,01%	53	0,84%	0,32%
4	0,01%	0,01%	54	0,92%	0,35%
5	0,01%	0,01%	55	1,01%	0,39%
6	0,01%	0,01%	56	1,12%	0,43%
7	0,01%	0,01%	57	1,23%	0,49%
8	0,01%	0,01%	58	1,35%	0,54%
9	0,01%	0,01%	59	1,48%	0,61%
10	0,01%	0,01%	60	1,61%	0,67%
11	0,01%	0,01%	61	1,75%	0,74%
12	0,01%	0,01%	62	1,91%	0,81%
13	0,01%	0,01%	63	2,08%	0,88%
14	0,02%	0,01%	64	2,26%	0,96%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
15	0,03%	0,02%	65	2,44%	1,04%
16	0,04%	0,02%	66	2,63%	1,14%
17	0,05%	0,02%	67	2,80%	1,24%
18	0,06%	0,02%	68	2,98%	1,35%
19	0,07%	0,02%	69	3,16%	1,47%
20	0,08%	0,02%	70	3,34%	1,60%
21	0,08%	0,02%	71	3,55%	1,75%
22	0,09%	0,02%	72	3,78%	1,92%
23	0,09%	0,02%	73	4,03%	2,11%
24	0,10%	0,02%	74	4,31%	2,31%
25	0,10%	0,03%	75	4,63%	2,54%
26	0,10%	0,03%	76	4,98%	2,78%
27	0,11%	0,03%	77	5,37%	3,04%
28	0,12%	0,03%	78	5,81%	3,34%
29	0,12%	0,03%	79	6,33%	3,71%
30	0,13%	0,03%	80	6,95%	4,19%
31	0,14%	0,04%	81	7,67%	4,79%
32	0,15%	0,04%	82	8,54%	5,56%
33	0,16%	0,04%	83	9,51%	6,46%
34	0,17%	0,05%	84	10,52%	7,44%
35	0,18%	0,05%	85	11,53%	8,45%
36	0,19%	0,06%	86	12,52%	9,47%
37	0,20%	0,06%	87	13,50%	10,50%
38	0,21%	0,07%	88	14,52%	11,56%
39	0,23%	0,07%	89	15,62%	12,71%
40	0,25%	0,08%	90	16,84%	13,96%
41	0,27%	0,09%	91	18,22%	15,39%
42	0,29%	0,10%	92	19,68%	16,91%
43	0,32%	0,11%	93	21,23%	18,53%
44	0,35%	0,13%	94	22,86%	20,25%
45	0,39%	0,14%	95	24,58%	22,07%
46	0,43%	0,16%	96	26,38%	23,98%
47	0,48%	0,18%	97	28,27%	25,99%
48	0,53%	0,20%	98	30,23%	28,09%
49	0,58%	0,22%	99	32,27%	30,28%
			100	34,38%	32,55%

3.4. Komplikacje związane z przeszczepem

[REDACTED]

Zgodnie z opinią ekspertów uzyskaną przez autorów oryginalnego modelu skuteczne leczenie CMV ma istotne przełożenie na przeżycie przeszczepu u pacjentów po SOT. W badaniu SOLSTICE nie zaobserwowano zdarzeń związanych z utratą przeszczepu. Eksperci kliniczni doradzający autorom oryginalnego modelu wyjaśnili, że sytuacja ta może wynikać z krótkiego, 20-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu SOLTICE. Dłuższy okres obserwacji pozwoliłby najprawdopodobniej na zaobserwowanie takich zdarzeń, zwłaszcza w grupie pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV. Stwierdzenie to zostało poparte przez wyniki retrospektywnego badania kohortowego Hakimi 2017 [12], które obejmowało 20 473 pacjentów z Francji. Autorzy badania wskazują, że pacjenci, u których przeprowadzono SOT, mogą doświadczyć utraty przeszczepu nawet do 3 lat (maksymalny okres obserwacji w badaniu) po przeszczepieniu narządu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowe dowody wskazujące na długoterminowe ryzyko utraty przeszczepu pochodzą z retrospektywnego badania GENOME Canada [18], którego celem było określenie wpływu wirerii CMV na przeszczep i rokowanie pacjentów. Dane z badania GENOME Canada wskazują, że u pacjentów z CMV utrata przeszczepu może nastąpić po 12 miesiącach od przeszczepu. U pacjentów, u których pierwszy epizod CMV trwał dłużej niż 22 dni, zaobserwowano utratę przeszczepu w okresie do 9 lat po przeszczepieniu narządu.

Biorąc pod uwagę odnalezione dowody, w modelu uwzględniono zdarzenia utraty przeszczepu u pacjentów po SOT. Założono, że utrata przeszczepu wiąże się z retransplantacją, która przekłada się na zwiększone ryzyko zgonu (opisane poniżej), spadek użyteczności (rozd. 3.6.3) i dodatkowe koszty (rozd. 3.8.6).

W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa utraty przeszczepu wykorzystano dane z badania Hakimi 2017, w którym raportowano dane dotyczące utraty przeszczepu u pacjentów z CMV w porównaniu do grupy kontrolnej (bez CMV). W cytowanej publikacji przedstawiono ryzyko utraty przeszczepu w ciągu 1 roku od wystąpienia infekcji CMV w podziale na 3 grupy pacjentów: E-CMV (infekcja CMV występująca w ciągu 3 miesięcy od przeszczepienia), L-CMV-3M (infekcja CMV występująca w okresie 3-24 miesięcy po przeszczepieniu) oraz L-CMV-6M (infekcja występująca w okresie 6-24 miesięcy po przeszczepieniu). W modelu uwzględniono wyniki dla grupy L-CMV-6M jako najbardziej odpowiadającej pacjentom z badania SOLSTICE i strukturze modelu. W grupie tej określono występowanie utraty przeszczepu nawet do 3 lat od transplantacji (pierwsza infekcja CMV

w tej grupie występowało do 2 lat od transplantacji, a następnie oceniano ryzyko wystąpienia utraty przeszczepu w okresie kolejnego roku).

Wartość prawdopodobieństwa utraty przeszczepu dla pacjentów w stanie zdrowia n-csCMV została pozyskana bezpośrednio z Hakimi 2017 i odpowiada prawdopodobieństwu utraty przeszczepu przez pacjentów, u których nie wystąpiła infekcja CMV (grupie kontrolnej). Wartość ta wynosi 1,69% i na potrzeby implementacji do modelu została przeliczona na 4-tygodniowe prawdopodobieństwo równe 0,13%.

Tabela 33.
Odsetek pacjentów z utratą przeszczepu w zależności od występowania infekcji CMV – Hakimi 2017

Parametr	L-CMV-6M	
	CMV, n (%)	Brak CMV, n (%)
Odsetek pacjentów z utratą przeszczepu (roczny)	30/586 (5,12%)	21/1245 (1,69%)
4-tygodniowe prawdopodobieństwo utraty przeszczepu	0,40%	0,13%

Ryzyko względne (RR, *relative risk*) utraty przeszczepu dla pacjentów z CMV względem pacjentów bez CMV obliczono na podstawie danych z badania Hakimi 2017 (por. Tabela 33). Wartość RR wyniosła 3,04 i została zastosowana do 4-tygodniowego prawdopodobieństwa utraty przeszczepu w stanie n-csCMV, co pozwoliło wyznaczyć prawdopodobieństwo utraty przeszczepu dla pacjentów w stanie csCMV.

Tabela 34.
Ryzyko utraty przeszczepu u pacjentów w stanie zdrowia n-csCMV oraz csCMV – dane przyjęte w analizie

Stan zdrowia	Ryzyko utraty przeszczepu: średnia (SE)
csCMV	0,0040 (0,0008)
n-csCMV	0,0013 (0,0010)
RR	3,04

W modelu uwzględniono możliwość jednorazowej utraty przeszczepu. Opublikowane badania [19–22] wskazują, że pacjenci, u których doszło do retransplantacji, mają podwyższone ryzyko zgonu, co zostało uwzględnione w analizie (Tabela 35).

Tabela 35.
Ryzyko zgonu u pacjentów po retransplantacji

Przeszczepiany narząd	Udział wśród SOT	Ryzyko zgonu pacjentów, u których doszło do retransplantacji HR (SE ^b)
Serce [19]	11%	1,79 (0,20)
Nerka [20]	50%	1,25 (0,09)
Płuco [21]	29%	1,30 (0,08)

Przeszczepiany narząd	Udział wśród SOT	Ryzyko zgonu pacjentów, u których doszło do retransplantacji HR (SE ^b)
Wątroba [22]	3%	1,30 (0,13)
Inne	6%	1,33 ^a (0,13)

HR – hazard względny (*hazard ratio*)

a) średnie ryzyko zgonu pacjentów po retransplantacji (wszystkie typy narządu) ważone rozkładem poszczególnych typów narządów ulegających przeszczepieniu

b) SE oszacowany zgodnie ze wzorem $\sqrt{\frac{p \cdot (1-p)}{n}}$

Ponadto, w przypadku utraty przeszczepu nerki uwzględniono, że pacjenci oczekują na procedurę retransplantacji. Podczas oczekiwania, pacjenci poddawani są dializoterapii. W związku z powyższym w analizie uwzględniono konieczność prowadzenia dializoterapii w czasie oczekiwania na retransplantację nerki.

Czas oczekiwania pacjentów na ponowne przeszczepienie nerki określono na podstawie Biuletynu Informacyjnego Poltransplantu [13, 23–26], w którym raportowany jest średni czas oczekiwania na kolejne przeszczepienie nerki pacjentów zgłoszonych do KLO (Krajowa Lista Oczekujących).

Tabela 36.

Średni czas oczekiwania na kolejne przeszczepienie nerki – dane Poltransplant

Grupa chorych	Średni czas oczekiwania na kolejne przeszczepienie (od zgłoszenia do KLO, dni)			
	2019	2020	2021	2022
Przeszczepienie nerki (kolejne)	621	559	671	776

W niniejszej analizie założono, że pacjent, u którego doszło do niepowodzenia przeszczepu nerki, przechodzi na dializy i od tego czasu oczekuje na ponowne przeszczepienie narządu przez 776 dni, zgodnie z najnowszymi danymi z 2022 roku.

3.4.2. Pacjenci po HSCT – GvHD

Wyniki badania SOLSTICE nie są wystarczające do określenia wpływu występowania infekcji CMV na ryzyko wystąpienia GvHD. Dane pochodzące z literatury również jednoznacznie nie określają związku pomiędzy statusem CMV a ryzykiem wystąpienia GvHD – dostępne dane wskazują na dwukierunkową zależność między CMV i GvHD (tzn. zarówno GvHD może powodować CMV, jak i CMV może powodować GvHD). Zidentyfikowano jedno badanie (Cantoni 2010 [27]) wskazujące na CMV jako przyczynę GvHD. Podobnie, w ramach konsultacji prowadzonych przez twórców oryginalnego modelu, eksperci kliniczni potwierdzili niepewności w zakresie zależności między CMV i GvHD. Ze względu na niejasną zależność przyczynowo skutkową, występowanie GvHD nie zostało uwzględnione w analizie podstawowej. Wpływ uwzględnienia potencjalnego wpływu CMV na GvHD przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

W celu określenia ryzyka wystąpienia GvHD wykorzystano dane z publikacji Hahn 2008 [28], w której analizowano czynniki ryzyka wystąpienia GvHD w populacji pacjentów po HSCT. Badaniem objęto 1960 dorosłych pacjentów po HSCT z 226 ośrodków, których zgłoszono do *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* w latach 1995-2002. Wyniki badania wskazują, że 100-dniowe prawdopodobieństwo wystąpienia GvHD w populacji HSCT wynosi 35%, co przyjęto jako ryzyko u pacjentów bez CMV. Wartość tą przeliczono następnie na 4-tygodniowe prawdopodobieństwo, które wyniosło 11% i uwzględniono w modelu jako prawdopodobieństwo wystąpienia GvHD u pacjentów w stanie n-csCMV.

Tabela 37.
Ryzyko wystąpienia GvHD u pacjentów w stanie n-csCMV

Parametr	100-dniowe prawdopodobieństwo	4-tygodniowe prawdopodobieństwo	Źródło
Ryzyko GvHD w stanie n-csCMV	35%	11%	Hahn 2008

W celu określenia prawdopodobieństwa wystąpienia GvHD u pacjentów w stanie csCMV wykorzystano dane raportowane w publikacji Cantoni 2010 [27] i Hahn 2008 [28]. W publikacji Cantoni 2010 raportowano HR (hazard względny, *hazard ratio*) dla wystąpienia GvHD u pacjentów z aktywnym CMV w porównaniu z brakiem CMV na poziomie 2,18. Na potrzeby określenia prawdopodobieństwa GvHD u pacjentów w stanie cs-CMV, raportową wartość HR pomnożono przez przyjęte w analizie ryzyko GvHD dla pacjentów bez CMV.

Tabela 38.
Oszacowanie ryzyka wystąpienia zdarzenia GvHD u pacjentów w stanie csCMV

Parametr	Wartość	Źródło
4-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia GvHD w stanie n-csCMV	11%	Hahn 2008
Ryzyko GvHD u pacjentów z CMV (csCMV)	2,18	Cantoni 2010
4-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia GvHD w stanie csCMV	24%	Obliczenia na podstawie powyższych wierszy

W poniższej tabeli podsumowano przyjęte w analizie wrażliwości 4-tygodniowe prawdopodobieństwa wystąpienia GvHD dla stanów zdrowia n-csCMV oraz csCMV.

Tabela 39.
Ryzyko wystąpienia zdarzenia GvHD w zależności od stanu zdrowia – analiza wrażliwości

Scenariusz analizy	4-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia GvHD	
	n-csCMV	csCMV
Analiza wrażliwości – wariant GvHD	11%	24%

3.5. Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane, które zostały uznane przez ekspertów klinicznych za istotne klinicznie oraz zdarzenia związane z leczeniem (TEAE, *treatment emergent adverse event*) o częstości występowania $\geq 10\%$ w którymkolwiek z ramion. Za zdarzenia istotne klinicznie eksperci uznali: ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia smaku, gorączkę neutropeniczną, leukopenię, zaburzenia czynności nerek i trombocytopenię. Ponadto w modelu przyjęto, że ryzyko wystąpienia AEs dla gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu lub cydofowiru jest takie samo, jak ryzyko obserwowane w ramieniu IAT badania SOLSTICE. Częstości AE z badania SOLSTICE dotyczą 20-tygodniowego okresu obserwacji. Na potrzeby analizy przeliczono je na 4-tygodniowe wartości i uwzględniono je jako cykliczne prawdopodobieństwa.

Tabela 40.
4-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych i związanych z leczeniem AEs

Zdarzenie	MBV (SE) ^a	IAT (SE) ^a
Ostre uszkodzenie nerek	0,04 (0,01)	0,04 (0,02)
Anemia	0,03 (0,01)	0,05 (0,02)
Biegunka	0,05 (0,01)	0,05 (0,02)
Zaburzenia smaku	0,08 (0,02)	0,02 (0,01)
Zmęczenie	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)
Gorączka neutropeniczna	0,00 (0,00)	0,01 (0,01)
Ból głowy	0,02 (0,01)	0,03 (0,02)
Leukopenia	0,01 (0,01)	0,02 (0,01)
Mdłości	0,05 (0,01)	0,05 (0,02)
Neutropenia	0,08 (0,02)	0,11 (0,03)
Gorączka	0,02 (0,01)	0,03 (0,02)
Zaburzenia czynności nerek	0,00 (0,00)	0,01 (0,01)
Trombocytopenia	0,02 (0,01)	0,02 (0,01)
Wymioty	0,04 (0,01)	0,03 (0,02)

a) SE obliczono wykorzystując formułę $\sqrt{\frac{p \cdot (1-p)}{n}}$, gdzie p oznacza odsetek przypadków danego zdarzenia, a n jest liczbą osób w danym ramieniu

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym wyróżniono użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- dla pierwszych 78 tygodni horyzontu czasowego (Etap 1) wyodrębniono trzy stany zdrowia (csCMV, n-csCMV, zgon),
- od 78. tygodnia (Etap 2) wyodrębniono dwa stany zdrowia: żyjący i zgon.

Ponadto wyodrębniono spadki użyteczności związane z utratą przeszczepu, wystąpieniem GvHD oraz ze zdarzeniami niepożądanymi.

W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego użyteczności stanów zdrowia nie odnaleziono publikacji, w których raportowane byłyby niezbędne do modelu dane. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2). W konsekwencji, użyteczności dla stanów zdrowia przyjęto na podstawie badania SOLSTICE oraz z badania winietowego przeprowadzonego przez firmę Takeda.

W badaniu SOLSTICE dane dotyczące jakości życia zbierane były z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane adaptowane do preferencji społeczeństwa polskiego [29]. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia określonych w modelu – badanie SOLSTICE (dane dla 8. tygodnia adaptowane do preferencji społeczeństwa polskiego)

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SE)
n-csCMV (SOT)	██████████
n-csCMV (HSCT)	██████████
csCMV (SOT)	██████████
csCMV (HSCT)	██████████

SE przyjęto jako 20% wartości średniej

Dodatkowo, firma Takeda przeprowadziła badanie winietowe w 2021 roku w celu wygenerowania odpowiednich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej. Badanie to dostarcza alternatywnych wartości użyteczności w stosunku do badania SOLTSTICE, w którym pacjenci obserwowani byli przez 20 tygodni. W ramach badania winietowego przygotowano opisy 12 stanów zdrowia w oparciu o przegląd literatury, wywiady z klinicystami w Wielkiej Brytanii oraz z pacjentami z CMV. Uwzględniono następujące stany zdrowia:

- klinicznie istotna infekcja CMV – objawowa,
- klinicznie istotna infekcja CMV – objawowa + GvHD,
- klinicznie istotna infekcja CMV – objawowa + utrata przeszczepu nerki,
- klinicznie istotna infekcja CMV – objawowa + utrata przeszczepu płuca,
- klinicznie istotna infekcja CMV – bezobjawowa,
- klinicznie istotna infekcja CMV – bezobjawowa + GvHD,
- klinicznie istotna infekcja CMV – bezobjawowa + utrata przeszczepu nerki,
- klinicznie istotna infekcja CMV – bezobjawowa + utrata przeszczepu płuca,
- brak klinicznie istotnej infekcji CMV,
- brak klinicznie istotnej infekcji CMV + GvHD,
- brak klinicznie istotnej infekcji CMV + utrata przeszczepu nerki,
- brak klinicznie istotnej infekcji CMV + utrata przeszczepu płuca.

W badaniu winietowym wykorzystano metodę TTO (metoda handlowania czasem, *time trade-off*) i włączono do niego 1020 osób. Następnie stworzono dwie ankiety zawierające po 9 z wyżej wymienionych stanów i podzielono uczestników na grupy po 510 osób, z których każda wypełniała jedną z ankiet.

W analizie uwzględniono wyniki uzyskane w podgrupie 738 respondentów, którzy spełnili poniższe kryteria:

- wypełnili ankietę w czasie nie krótszym niż 10 min. 25 sek. (tj. nie krótszym niż połowa mediany czasu wypełniania ankiet przez wszystkich uczestników badania),
- nie przypisali tych samych wartości do wszystkich stanów zdrowia,
- nie przypisali stanowi „Brak klinicznie istotnej infekcji CMV” niższej wartości niż stanom „Klinicznie istotna infekcja CMV – objawowa” i „Klinicznie istotna infekcja CMV – bezobjawowa”.

Wartości użyteczności otrzymane w wyniku przeprowadzonego badania winietowego zaprezentowano poniżej.

Tabela 42.
Wartości użyteczności dla stanów zdrowia z badania winietowego

Stan zdrowia	Wartość użyteczności Średnia (SE)
Klinicznie istotna infekcja CMV – objawowa	0,443 (0,020)
Klinicznie istotna infekcja CMV – objawowa + GvHD	0,391 (0,021)
Klinicznie istotna infekcja CMV – objawowa + utrata przeszczepu nerki	0,363 (0,031)
Klinicznie istotna infekcja CMV – objawowa + utrata przeszczepu płuca	0,289 (0,032)
Klinicznie istotna infekcja CMV – bezobjawowa	0,635 (0,017)
Klinicznie istotna infekcja CMV – bezobjawowa + GvHD	0,486 (0,020)
Klinicznie istotna infekcja CMV – bezobjawowa + utrata przeszczepu nerki	0,470 (0,028)
Klinicznie istotna infekcja CMV – bezobjawowa + utrata przeszczepu płuca	0,356 (0,034)
Brak klinicznie istotnej infekcji CMV	0,815 (0,012)
Brak klinicznie istotnej infekcji CMV + GvHD	0,552 (0,019)
Brak klinicznie istotnej infekcji CMV + utrata przeszczepu nerki	0,531 (0,026)
Brak klinicznie istotnej infekcji CMV + utrata przeszczepu płuca	0,376 (0,033)

3.6.1. Tygodnie 0–78



W analizie uwzględniono więc użyteczności dla stanów zdrowia csCMV i n-csCMV i zaaplikowano je w etapie 1 modelu Markowa. Wartości użyteczności dla

stanu zdrowia n-csCMV pochodzą bezpośrednio z analizy IPD badania SOLSTICE, natomiast wartości użyteczności dla stanu zdrowia csCMV zostały uzyskane z uwzględnieniem różnicy między stanami (spadku użyteczności) na podstawie wyników badania winietowego.

Okres obserwacji badania SOLSTICE może nie być wystarczająco długi do zaobserwowania ewentualnej poprawy jakości życia u pacjentów z ciężką chorobą. Uwzględnienie badania winietowego pozwoliło zatem na bardziej precyzyjne określenie różnicy w jakości życia pacjentów w analizowanych stanach zdrowia. Z drugiej strony całkowite pominięcie wyników badania SOLSTICE i wykorzystanie jedynie badania winietowego skutkowałoby uwzględnieniem użyteczności w sposób całkowicie niezależny od charakterystyki pacjentów i efektywności terapii (które są określone w oparciu o badanie SOLSTICE). W świetle powyższych uwag jednoczesne uwzględnienie wyników badania SOLSTICE i badania winietowego wydaje się najbardziej optymalnym podejściem. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że zastosowanie podejścia polegającego na uwzględnieniu danych z badania SOLSTICE dla stanu csCMV i wzrostu użyteczności w oparciu o badanie winietowego w celu określenia użyteczności stanu n-csCMV (a więc odwrotnego do przyjętego w analizie) prowadziłoby do zbyt wysokich wartości użyteczności dla tego ostatniego stanu.

W poniższej tabeli (Tabela 43) zestawiono użyteczności zaczerpnięte z badania winietowego (por. Tabela 42) i oszacowanie spadków użyteczności związanych z występowaniem csCMV. W pierwszym kroku obliczono średnią ważoną wartość użyteczności dla objawowego i bezobjawowego csCMV dla pacjentów po SOT i po HSCT na podstawie badania winietowego. Wagi zostały określone na podstawie proporcji pacjentów z bezobjawowym i objawowym CMV na początku badania SOLSTICE. Następnie wartości użyteczności dla csCMV specyficzne dla pacjentów po SOT i HSCT zostały odjęte od wartości użyteczności dla n-csCMV w celu uzyskania odpowiednich spadków użyteczności zależnych od typu przeszczepu.

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

W celu uzyskania wartości użyteczności dla stanu zdrowia związanego z csCMV powyższe wyniki użyteczności z badania winietowego skompilowano z wartościami użyteczności z badania SOLSTICE. Wyznaczone powyżej spadki użyteczności zostały odjęte od odpowiednich wartości użyteczności dla

stanu n-csCMV u pacjentów po SOT i HSCT z badania SOLSTICE, tak aby wyznaczyć wartość użyteczności dla stanu zdrowia csCMV odpowiednio dla SOT i HSCT.

Uzyskane wartości użyteczności dla csCMV wraz z wartościami dla n-csCMV z analizy IPD badania SOLSTICE zostały przedstawione poniżej.

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

Ponadto w ramach analizy wrażliwości (scenariusz Util) użyteczności stanów zdrowia określono wyłącznie na podstawie badania SOLSTICE (por. Tabela 41). W poniższej tabeli podsumowano wartości użyteczności dla tygodni 0-78 przyjęte w analizie (Tabela 45).

Tabela 45. Wartości użyteczności – tydzień 0–78 – podsumowanie danych przyjętych w analizie

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SE)	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz Util)
n-csCMV (SOT)	[REDACTED]	[REDACTED]
csCMV (SOT)	[REDACTED]	[REDACTED]
n-csCMV (HSCT)	[REDACTED]	[REDACTED]
csCMV (HSCT)	[REDACTED]	[REDACTED]

SE przyjęto jako 20% wartości średniej

3.6.2. Tygodnie od 78

W drugim etapie modelowania tj. od 78. tygodnia, w celu oszacowania wartości użyteczności dla pacjentów w stanie „żyjący” po SOT i HSCT zastosowano podejście dwukrokowe. W pierwszym kroku obliczono różnice między średnim wynikiem wartości użyteczności dla populacji ogólnej w wieku 53 lat (wiek początkowy modelowej kohorty), a użytecznościami dla SOT i HSCT w 20. tygodniu z analizy IPD badania SOLSTICE adaptowanymi do preferencji społeczeństwa polskiego [REDACTED]

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

W drugim kroku, otrzymane spadki użyteczności zostały odjęte od średnich wartości użyteczności dla populacji ogólnej w każdym cyklu modelu. Analogiczne podejście zastosowano w analizie dla letermowiru TA591 NICE [30], w której długoterminowe wartości użyteczności związane z HSCT zostały oparte na różnicy między średnią wartością użyteczności pacjentów na koniec badania klinicznego dla letermowiru, a średnimi wartościami użyteczności z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii.

W analizie uwzględniono dostępne dla ogólnej populacji Polski referencyjne wartości użyteczności mierzone kwestionariuszem EQ-5D-5L [31] w celu wyznaczenia wartości użyteczności w drugim etapie modelowania.

Tabela 47.
Normy populacyjne wskaźnika EQ-5D-5L dla ogólnej populacji Polski

Parametr	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	≥75
Średnia wartość użyteczności (SE)	0,983 (0,002)	0,975 (0,003)	0,967 (0,002)	0,935 (0,005)	0,9 (0,005)	0,86 (0,008)	0,76 (0,013)

W poniższej tabeli zestawiono wartości przyjęte w analizie od 78. tygodnia.

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

3.6.3. Utrata przeszczepu

W badaniu SOLSTICE nie raportowano danych dla zdarzenia związanego z utratą przeszczepu. W związku z tym przeprowadzono przeszukanie systematyczne, w ramach którego poszukiwano danych dotyczących wartości użyteczności zdrowia dla opisywanego zdarzenia (szczegóły przedstawiono w rozdz. A.1.2). W ramach przeszukania nie odnaleziono badań, które odzwierciedlałyby wpływ utraty

przeszczepu na użyteczność stanu zdrowia w kohorcie pacjentów z CMV. Dlatego też w celu wyznaczenia wartości użyteczności dla utraty przeszczepu wykorzystano wyniki badania winietowego przeprowadzonego przez Takeda.

Wartość spadków użyteczności obliczono dla każdego stanu zdrowia jako różnicę między użytecznością w przypadku braku utraty przeszczepu, a użytecznością dla utraty przeszczepu nerki lub płuca. Następnie wyznaczono średnią arytmetyczną z otrzymanych wartości spadków użyteczności dla trzech kategorii: objawowa csCMV, bezobjawowa csCMV i n-csCMV (Tabela 49).

Tabela 49.
Oszacowanie spadków użyteczności związanych z utratą przeszczepu nerki lub płuca

Stan zdrowia	Klinicznie istotna infekcja CMV – objawowa	Klinicznie istotna infekcja CMV – bezobjawowa	Brak klinicznie istotnej infekcji CMV	Średnia
Brak zdarzenia utraty przeszczepu	0,443	0,635	0,815	-
Utrata przeszczepu nerki	0,363	0,470	0,531	-
Utrata przeszczepu płuca	0,289	0,356	0,376	-
Spadek użyteczności – utrata przeszczepu nerki	-0,080	-0,165	-0,284	-0,176
Spadek użyteczności – utrata przeszczepu płuca	-0,154	-0,279	-0,439	-0,291

W przypadku pacjentów po przeszczepie narządu innego niż nerka lub płuco, przyjęto spadek użyteczności dla utraty przeszczepu na poziome wartości dla pacjentów po przeszczepie płuca. W ramach analizy wrażliwości testowano to założenie i przyjęto spadki użyteczności w oparciu o dane dla przeszczepu nerki.

Pacjenci po utracie przeszczepu nerki oczekują na kolejny przeszczep i w tym czasie poddawani są dializoterapii (por. rozdz. 3.4.1). Spadek użyteczności w przypadku dializoterapii określono na podstawie publikacji Liem 2008 [32], w której opisano wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego i metaanalizy użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów na leczeniu nerkozastępczym (dializy, przeszczep nerki). Na potrzeby niniejszej analizy określono spadek użyteczności związany z dializoterapią jako różnicę pomiędzy użytecznością dla pacjentów po przeszczepie nerki (użyteczność mierzona kwestionariuszem EQ-5D: 0,81) i dla pacjentów na hemodializach (użyteczność mierzona kwestionariuszem EQ-5D: 0,56). Uzyskany spadek użyteczności wyniósł -0,25.

Wartości spadków użyteczności związane z utratą przeszczepu przedstawiono poniżej. Spadki użyteczności związane z utratą przeszczepu naliczane są dożywotnio w przypadku wystąpienia tego zdarzenia w celu odzwierciedlenia długotrwałego wpływu tego zdarzenia na jakość życia.

Tabela 50.
Utrata przeszczepu – spadki użyteczności

Typ przeszczepu	Spadek użyteczności, średnia (SE)		Źródło
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz Util_GraftLoss)	
Serce	-0,29 (0,01)	-0,18 (0,01)	Badanie winietowe 2021
Nerka	-0,18 (0,01)	-0,18 (0,01)	
Płuca	-0,29 (0,01)	-0,29 (0,01)	
Wątroba	-0,29 (0,01)	-0,18 (0,01)	
Inne	-0,29 (0,01)	-0,18 (0,01)	
Dializy	-0,25	-0,25	Liem 2008

3.6.4. GvHD

Ryzyko wystąpienia GvHD uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości (por. rozdz. 3.4.2). Wartość spadku użyteczności dla tego zdarzenia przyjęto na podstawie analizy dla letermowiru stosowanego w profilaktyce CMV u pacjentów po HSCT ocenianej przez NICE w 2019 roku [30]. Spadek użyteczności naliczany jest w cyklu, w którym występuje GvHD.

Tabela 51.
Spadek użyteczności związany z wystąpieniem GvHD

Zdarzenie	Spadek użyteczności	Źródło
GvHD	-0,09	NICE 2019 [30]

3.6.5. Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie opublikowanej literatury. Podstawowym źródłem danych był zestaw wartości spadków użyteczności z badania Sullivan 2011. W przypadku braku danych dla któregoś z AE w badaniu Sullivan 2011, wykorzystano inne źródła danych odnalezione przez autorów modelu. W celu określenia spadku związanego z występowaniem pojedynczego zdarzenia uwzględniono dane o średnim czasie trwania poszczególnych AE określone na podstawie indywidualnych danych pacjenckich z badania SOLSTICE.

Wartości spadków użyteczności dla zdarzeń niepożądanych w populacji objętej analizą przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 52.
Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych – wartości przyjęte w analizie

Działanie niepożądane	Czas trwania AE (dni) ^a	Spadek użyteczności (SE)	Źródło (dla użyteczności)
Ostra niewydolność nerek	25,9	-0,10 (0,009)	Sullivan 2011 [33]
Anemia	36,9	-0,25 (0,050) ^b	Ossa 2007 [34]
Biegunka	15,92	-0,07 (0,017)	Sullivan 2011 [33]
Zaburzenia smaku	NA	N/A	-
Zmęczenie	77,69	-0,04‡ (0,008) ^b	Nafees 2017 [35]
Gorączka neutropeniczna	10,80	-0,09 (0,016)	Nafees 2008 [36]
Ból głowy	21,22	-0,03 (0,007)	Sullivan 2011 [33]
Leukopenia	21,50	-0,09 (0,015) ^c	Bullement 2019 [37]
Mdłości	19,36	-0,03‡ (0,005) ^b	Nafees 2017 [35]
Neutropenia	14,80	-0,09 (0,015)	Nafees 2008 [36]
Gorączka	11,77	-0,11 (0,022) ^b	Beusterien 2010 [38]
Zaburzenia czynności nerek	29,50	-0,10 (0,012)	Sullivan 2011 [33]
Trombocytopenia	48,90	-0,11 (0,024) ^c	Tolley 2013 [39]
Wymioty	14,72	-0,03 (0,005) ^b	Nafees 2017 [35]

a) na podstawie indywidualnych danych pacjenckich z badania SOLSTICE

b) SE równe 20% wartości średniej

c) $SE = \frac{\text{Lower C.I.} - \text{Upper C.I.}}{3.92}$

3.7. Dawkowanie i czas trwania leczenia

Dawkowanie MBV określono zgodnie z zapisem projektu programu lekowego, tj. w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) tej substancji [40]. Dawkowanie leków wchodzących w skład IAT określono zgodnie ChPL dla tych leków [41, 42].

Dawkowanie leków doustnych, tj. MBV oraz walgancyklowiru przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Dawkowanie leków doustnych

Substancja	Dawkowanie	Dawka całkowita w 4-tyg. cyklu
Maribawir	400 mg (dwie tabletki 200 mg) dwa razy na dobę przez 8 tyg. tj. dawka dobową równą 800 mg (niezależne od masy ciała)	22 400 mg
Walgancyklowir	900 mg dwa razy na dobę	50 400 mg

Gancyklowir, foskarnet i cydofowir są lekami dożylnymi podawanymi w ramach hospitalizacji oraz nie są refundowane w ramach wykazu leków refundowanych. W związku z powyższym w analizie podstawowej założono, że ich koszt jest uwzględniony w ramach odpowiedniego świadczenia hospitalizacji (por. rozdz. 3.8.1.2). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym

założono, że koszty foskarnetu i cydofowiru są dodatkowo doliczane do kosztów hospitalizacji. Przyjęte w tym wariantcie dawkowanie cydofowiru oraz foskarnetu zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Dawkowanie leków dożylnych – cydofowir oraz foskarnet

Substancja	Dawkowanie	Dawka całkowita w 4-tyg. cyklu
Cydofowir	5 mg/kg mc. raz w tygodniu przez 4 tygodnie	1 496 mg
Foskarnet	60 mg/kg mc. co 8 godzin przez 28 dni	376 992 mg ^a

a) masa ciała zgodna ze średnią masą ciała z modelu równą 74,8 kg

Czas trwania leczenia MBV oraz IAT raportowano w badaniu SOLSTICE. Parametr ten wykorzystywany jest do określenia całkowitych kosztów leków (w ramach leczenia pierwotnego oraz w ramach leczenia nawrotów), poprzez pomnożenie odpowiednich kosztów jednostkowych przez czas leczenia w tygodniach.

Czas trwania leczenia dla MBV oraz IAT zaczerpnięto z badania SOLSTICE i przedstawiono w poniższej tabeli.

W badaniu SOLSTICE maksymalny czas leczenia pacjentów z zastosowaniem MBV wynosił 8 tygodni. Zapisy projektu programu lekowego dopuszczają terapię dłuższą niż 8 tygodni (maksymalnie 12 tygodni), co jest również zgodne z ChPL dla MBV. Jako że główne dane dotyczące efektywności MBV określone są w oparciu o wyniki badania SOLSTICE, w którym zgodnie z protokołem leczenie MBV stosowane było maksymalnie przez 8 tygodni, w analizie czas trwania terapii oparto również o dane z tego badania. Podejście to zapewnia odzwierciedlenie właściwych kosztów terapii związanych z modelowanymi efektami klinicznymi. W konsekwencji, w analizie podstawowej przyjęto średni czas terapii na podstawie badania SOLSTICE, a więc uwzględniający ograniczenie maksymalnego czasu terapii do 8 tygodni.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz TrDurMBV) przyjęto dłuższy czas terapii MBV, przy czym odzwierciedlono jedynie jego wpływ na koszty terapii, natomiast nie uwzględniono wpływu na efekty zdrowotne (ze względu na brak danych pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego modelowania w tym zakresie). W konsekwencji, scenariusz ten ma jedynie charakter poglądowy i nie może być traktowany jako wiarygodne oszacowanie stosunku kosztów do efektów dla MBV.

Średni czas trwania leczenia wykorzystany w ramach analizy wrażliwości przyjęto zgodnie z założeniami analizy wpływu na budżet na poziomie 12 tygodni [43].

Należy mieć przy tym na uwadze, że o ile cydofowir jest niezarejestrowany w Polsce, o tyle foskarnet uzyskał dopuszczenie do obrotu w dniu 31.10.2022 r. [45] Zgodnie z ustawą Prawo farmaceutyczne [46], w ramach importu docelowego nie można sprowadzać produktów „zawierających tę samą lub te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać co produkty lecznicze, które otrzymały pozwolenie i są dostępne w obrocie” (art. 4, ust. 1 i 3). W konsekwencji, możliwość finansowania w ramach importu docelowego dotyczy jedynie cydofowiru, jednak warto przy tym zaznaczyć, że sam fakt sprowadzania leku w trybie importu docelowego nie oznacza jego automatycznej refundacji. Co więcej, zgodnie z art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7] w przypadku, gdy do ministra właściwego do spraw zdrowia wpłynę więcej niż 10 wniosków o wyrażenie zgody na refundację określonego leku, obowiązkowe jest uzyskanie rekomendacji Prezesa AOTMiT w tym zakresie. Nie zidentyfikowano takiej rekomendacji dla cydofowiru na stronach AOTMiT.

Ponadto, z odpowiedzi na interpelację posła Marka Rutki przedstawionej dnia 23.12.2021 r. przez wiceministra zdrowia Macieja Miłkowskiego [47] wynika, że foskarnet i cydofowir nie były finansowane w ramach RDTL w okresie 1.01.2021–30.11.2021 r. (co jednak nie wyklucza możliwości ich refundacji w tym trybie w obecnym czasie).

Wydaje się zatem, że foskarnet i cydofowir nie są finansowane w ramach importu docelowego ani RTDL. Ostatecznie w analizie podstawowej przyjęto zatem, że zarówno leczenie dopuszczonymi do obrotu w Polsce gancyklowirem i foskarnetem, jak i sprowadzonym w trybie importu docelowego (ale nierefundowanym w tym trybie) cydofowirem, finansowane jest w ramach świadczenia hospitalizacji (kod produktu 5.52.01.0001463). Koszty wszystkich analizowanych leków dożylnych (gancyklowir, foskarnet, cydofowir) uwzględnione są zatem w ramach świadczenia hospitalizacji i w konsekwencji nie zostały uwzględnione oddzielnie. Niemniej jednak, ze względu na niepewność w tym zakresie w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono dodatkowo koszty foskarnetu i cydofowiru (scenariusz KFosCyd).

W celu określenia kosztu foskarnetu i cydofowiru poszukiwano przetargów na zakup tych leków. Średnie koszty przedstawiono w kolejnych tabelach.

Tabela 57.
Koszty cydofowiru – dane z przetargów

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opak.	Liczba opak.	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[48]	Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofa w Białymstoku	25.10.2022	75mg/ml,	1 fiolka 5 ml	15	62 370 zł	11,09 zł
[49]	Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi	14.06.2022	75mg/ml,	1 fiolka 5 ml	12	43 804,80 zł	9,73 zł
[50]	Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofa w Białymstoku	20.11.2020	75mg/ml,	1 fiolka 5 ml	10	48 600 zł	12,96 zł
Średnia cena za mg							11,26 zł

Tabela 58.
Koszty foskarnetu – dane z przetargów

Źródło	Nazwa placówki	Data przetargu	Dawka	Opak.	Liczba opak.	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[51]	Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”	27.06.2023	24 mg/ml	1 fiolka 250 ml	50	59 400 zł	0,20 zł
[52]	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie	15.05.2023	24 mg/ml	1 fiolka 250 ml	110	89 100 zł	0,20 zł
[53]	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	29.11.2022	24 mg/ml	1 fiolka 250 ml	120	85 200,34 zł	0,15 zł
Średnia cena za mg							0,18 zł

W poniższej tabeli zestawiono tygodniowe koszty terapii z uwzględnieniem dawkowania opisanego w rozdz. 3.7.

Tabela 59.
Koszty leków dożylnych – dane przyjęte w analizie

Lek	Koszt za 1 mg	Dawka tygodniowa	Koszt tygodniowy
Analiza podstawowa			
Gancyklowir	0 zł	Nie analizowano	0 zł
Foskarnet	0 zł	94 248 mg	0 zł
Cydofowir	0 zł	374 mg	0 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz KFosCyd)			
Gancyklowir	0 zł	Nie analizowano	0 zł
Foskarnet	11,26 zł	94 248 mg	17 134,29 zł
Cydofowir	0,18 zł	374 mg	4 211,54 zł

3.8.1.3. KOSZTY LEKÓW DOUSTNYCH (WALGANCYKLOWIR)

Walgancyklowir finansowany jest w ramach wykazu A1 obwieszczenia Ministra Zdrowia [8] w postaci tabletek oraz proszku do sporządzania roztworu doustnego. Koszt jednostkowy walgancyklowiru określono na podstawie obwieszczenia MZ oraz danych NFZ o kwocie refundacji i wielkości sprzedaży zaczerpniętych z serwisu IkarPro [54]. Biorąc pod uwagę zmianę ceny walgancyklowiru w tabletkach od 1.11.2024 r. koszty walgancyklowiru wyznaczono wykorzystując kwotę refundacji oraz wielkość sprzedaży za okres od listopada 2023 r. do kwietnia 2024 roku. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

3.8.2. Koszty podania leków

Koszty podania leków określono z uwzględnieniem trybu, w jakim leczeni są pacjenci (por. rozdz. 2.4, Tabela 6). W przypadku leczenia ambulatoryjnego z zastosowaniem walgancyklowiru założono, że podanie leku następuje w warunkach domowych i nie są ponoszone dodatkowe koszty w tym zakresie.

W przypadku leczenia szpitalnego z zastosowaniem leków dożylnych założono, że pacjenci wymagają hospitalizacji przez cały okres podania leków, ze względu na częstość podawania oraz konieczność monitorowania terapii. Leczenie odbywa się wówczas w ramach świadczenia szpitalnego z katalogu świadczeń odrębnych *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*, zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2024/DSOZ Prezesa NFZ [55]. W celu wyznaczenia kosztu hospitalizacji uwzględniono dane ze statystyk NFZ za 2023 r. (najnowsze dostępne dane) [56]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach [57] dla umów na rok 2024 dla produktu rozliczeniowego *Transplantologia kliniczna - hospitalizacja* (kod produktu: 03.4650.030.02).

Tabela 63.
Koszty podania – leczenie szpitalne

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Wartość hospitalizacji
5.52.01.0001463	Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni	37 943,81	1,66 zł	62 986,72 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 162 832,88; sumaryczna wartość kontraktów: 270 302,58 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

W przypadku „mieszanego” trybu leczenia, tj. leczenia szpitalnego i kontynuacji w ramach leczenia ambulatoryjnego, koszty podania przyjęto zgodnie z powyższymi założeniami odrębnie w okresie leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego.

W poniższej tabeli podsumowano założenia przyjęte w zakresie kosztów podania leków (Tabela 64).

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla pacjentów, u których podanie leku odbywać się będzie w ramach hospitalizacji, przyjęto koszt świadczenia *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*. Koszt świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia NFZ Nr 175/2023/DGL [58]. Wycenę punktu dla hospitalizacji związanej z wykonaniem programu określono na podstawie danych z Informatora dla umów na rok 2024 dla produktu rozliczeniowego 03.0000.432.02 (PL B.132) [57].

Tabela 69.
Podanie MBV w ramach hospitalizacji w programie lekowym – koszt świadczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia rozliczanego	Wartość punktowa	Koszt punktu ^a	Koszt wizyty
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,65 zł	800,88 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 261 200,81; sumaryczna wartość kontraktów: 429 794,41 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny scenariusz, w którym przyjęto, że podanie MBV w przypadku hospitalizacji rozliczane będzie tak, jak dla IAT, tj. na podstawie 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* (scenariusz KAdmMBV_max).

Ponadto, biorąc pod uwagę, że MBV jest lekiem doustnym i może być podawany samodzielnie, testowano również scenariusz, w którym wszyscy pacjenci stosują ten lek w warunkach domowych i w konsekwencji nie są ponoszone koszty podania (scenariusz KAdmMBV_min).

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

3.8.3. Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia

3.8.3.1. KWALIFIKACJA I MONITOROWANIE LECZENIA MBV W PROGRAMIE LEKOWYM

Dla pacjentów leczonych z zastosowaniem MBV brak jest świadczenia dedykowanego dla kwalifikacji i monitorowania stanu zdrowia i efektów leczenia. W związku z tym przeanalizowano świadczenia specjalistyczne z katalogu ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych możliwe do rozliczenia w poradniach neurologicznych. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 57/2023/DSOZ [59] w poradniach

neurologicznych możliwe jest rozliczenie świadczeń specjalistycznych od 1-go (W11) do 10-go typu (W20).

W ramach kwalifikacji do leczenia MBV, u pacjentów konieczne jest wykonanie ilościowego badania DNA CMV z krwi pełnej lub osocza, morfologia krwi z rozmazem, ocena wydolności wątroby: stężenie bilirubiny i albuminy w surowicy, INR, AspAT, ALAT, określenie skali Child-Pugh (u pacjentów po SOT), ocena stężenia kreatyniny w surowicy krwi i eGFR oraz badanie dna oka lub inne badanie okulistyczne u pacjentów z podejrzeniem zajęcia siatkówki przez CMV.

W ramach monitorowania leczenia po zastosowaniu MBV, u pacjentów konieczne jest wykonanie ilościowego badania DNA CMV z krwi pełnej lub osocza, morfologii krwi z rozmazem, oceny czynności nerek poprzez badanie kreatyniny w surowicy krwi oraz kontrolowanie stężenia leków immunosupresyjnych tj. takrolimus, cyklosporyna, sirolimus i ewerolimus. Badania monitorujące wykonuje się co 14 dni.

Tabela 71.
Kwalifikacja i monitorowanie leczenia MBV – zakres badań zgodnie z PL

Badanie	Lista	Nazwa badania
Ilościowe badanie DNA CMV z krwi pełnej lub osocza	W4 Badania dodatkowe – grupa 3	F26 Cytomegalovirus (CMV) DNA
Morfologia krwi z rozmazem	W1 Lista podstawowa	C53 Morfologia krwi 8-parametrowa C55 Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)
Ocena wydolności wątroby	Stężenie bilirubiny	W1 Lista podstawowa I89 Bilirubina całkowita
	Stężenie albuminy	W1 Lista podstawowa I09 Albumina
	INR	W1 Lista podstawowa G21 Czas protrombinowy (PT)
	ASPAT	W1 Lista podstawowa I19 Aminotransferaza asparaginianowa (AST)
	ALAT	W1 Lista podstawowa I17 Aminotransferaza alaninowa (ALT)
Określenie skali Child-Pugh ^a	-	-
Ocena czynności nerek	Stężenie kreatyniny, eGFR	W1 Lista podstawowa M37 Kreatynina
Kontrolowanie stężenia leków immunosupresyjnych	W2 Badania dodatkowe – grupa 1	T54 Sirolimus T56 Takrolimus
Badanie dna oka lub inne badanie okulistyczne ^b	W1 Lista podstawowa	95.1902 Badanie dna oka

a) Skala Child-Pugh oceniana jest poprzez wynik badania bilirubiny, albuminy oraz czasu protrombinowego (INR)
b) W przypadku pacjentów z podejrzeniem zajęcia siatkówki

Zgodnie z charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, świadczeniami odpowiadającymi wyżej wymienionym badaniom pozwalające na ich rozliczenie, są świadczenia W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu, W13 świadczenie specjalistyczne 3-go typu oraz W14 świadczenie specjalistyczne 4-go typu.

Tabela 72.
Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych – świadczenia W12, W13 i W14

Świadczenie	Warunki / procedury konieczne do rozliczenia świadczenia
W12	3xW1/ 1xW2/ 2xW5 (z tym samym kodem)
W13	2xW2/ 1xW3/ 3-4xW5/ 2xW7/ 1xW2+1xW8/ 1xW2+1xW16/ 3xW1+1xW2
W14	2xW3/ 1xW4/ 5xW5/ 3xW7/ 2xW10/ 3xW1+1xW3

W związku z powyższym koszt kwalifikacji i monitorowania pacjenta leczonego z zastosowaniem MBV oszacowano na podstawie wyceny punktowej dla świadczeń W12, W13 i W14. W pierwszej kolejności wyznaczono wartość średnią dla świadczeń W12 i W13 (rozliczenie świadczeń z listy W1 i W2), a następnie dosumowano do otrzymanej wartości koszt świadczenia W14 (rozliczenie świadczenia z listy W4), aby zawrzeć wszystkie niezbędne procedury. Wartość punktową świadczeń określono zgodnie z Zarządzeniem Nr 57/2023/DSOZ [59]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach [57] dla produktu rozliczeniowego 03.0000.432.02 (PL B.132) [57].

Tabela 73.
Średni koszt świadczeń W12 i W13

Świadczenie	Wartość punktowa	Średnia wartość punktowa	Wycena punktu	Średni koszt
W12	75	104	1,65 zł	171,13 zł
W13	133			

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 261 200,81; sumaryczna wartość kontraktów: 429 794,41 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

Tabela 74.
Koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia MBV – sumaryczny koszt wizyt W12/W13 i W14

Świadczenie	Wartość punktowa	Sumaryczna wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt całkowity (jednorazowy)
W12 i W13	104	276	1,65 zł	454,15 zł
W14	172			

W ramach kwalifikacji do leczenia, u pacjentów rozliczane będzie jedno świadczenie, w ramach którego wykonane zostaną badania niezbędne do dalszej procedury kwalifikacyjnej.

W ramach monitorowania leczenia pacjenci odbywają wizyty kontrolne co 2 tygodnie. W związku z powyższym w trakcie maksymalnego, tj. 12-tygodniowego, czasu trwania leczenia pacjenci odbywają 6 wizyt monitorujących stan zdrowia.

W poniższej tabeli przedstawiono 12-tygodniowy koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia.

Tabela 75.
Koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia MBV – dane przyjęte w analizie

Świadczenie	Koszt całkowity (jednorazowy)	Liczba świadczeń w okresie leczenia MBV	Koszt całkowity	Koszty tygodniowy
Kwalifikacja i monitorowanie leczenia MBV	454,15 zł	7 ^a	3 179,02 zł	264,92 zł

a) badania w ramach kwalifikacji do programu lekowego oraz w ramach 6 wizyt monitorujących

3.8.3.2. MONITOROWANIE LECZENIA IAT

W przypadku leczenia w ramach hospitalizacji (terapia gancyklowirem, foskarnetem i cydofowirem) monitorowanie prowadzone jest i rozliczane w ramach świadczenia szpitalnego z katalogu świadczeń odrębnych *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* (por. rozdz. 3.8.2).

W przypadku leczenia ambulatoryjnego (terapia walgancyklowirem) koszt wizyty monitorującej wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 57/2023/DSOZ [59]. Biorąc pod uwagę dostępne świadczenia uwzględniono oddzielnie koszt monitorowania po przeszczepieniu nerki (Tabela 76) i koszty po pozostałych rodzajach przeszczepienia (Tabela 77). Wycenę punktu dla monitorowania terapii określono na podstawie danych z Informatora dla umów na rok 2023 dla produktu rozliczeniowego Świadczenia w zakresie transplantologii (kod produktu: 02.1650.001.02).

Tabela 76.
Koszt wizyty monitorującej – przeszczepienie nerki

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia rozliczanego	Wartość punktowa	Koszt punktu ^a	Koszt wizyty	Uwagi, odnoszące się do zasad rozliczania i finansowania świadczeń
5.05.00.0000048	Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	219	1,70 zł	371,25 zł	Finansowanie obejmuje koszty monitorowania poziomu leków immunosupresyjnych oraz pozostałe niezbędne badania

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 18 424 680,69; sumaryczna wartość kontraktów: 31 233 543,64 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

Tabela 77.
Koszt wizyty monitorującej – przeszczepienie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia rozliczanego	Wartość punktowa	Koszt punktu ^a	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	287	1,70 zł	486,52 zł	Finansowanie obejmuje koszty monitorowania poziomu leków immunosupresyjnych oraz pozostałe niezbędne badania

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 18 424 680,69; sumaryczna wartość kontraktów: 31 233 543,64 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

Średni koszt wizyty monitorującej określono z uwzględnieniem udziałów poszczególnych typów przeszczepień (Tabela 78).

Tabela 78.
Koszt monitorowania terapii IAT

Parametr	Koszt	Udział	Uwagi
Pacjenci po przeszczepieniu nerki	371,25 zł	30,1%	Koszt: Tabela 76 Udział: 59,9% x 52,2% (Tabela 12, Tabela 35)
Pacjenci po SOT innych niż przeszczepienie nerki	486,52 zł	29,8%	Koszt: Tabela 77 Udział: 59,9% x (100%-52,2%) (Tabela 12, Tabela 35)

Parametr	Koszt	Udział	Uwagi
Pacjenci po HSCT	486,52 zł	40,1%	Koszt: Tabela 77 Udział: Tabela 12
Średnia	451,86 zł		

Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla ponatynibu ocenianej przez AOTMiT [60] (określonymi na podstawie opinii ekspertów), w pierwszym roku po HSCT (a więc w okresie odpowiadającym charakterystyce populacji docelowej niniejszej analizy) przeprowadza się 16-24 wizyt monitorujących, co oznacza wizyty co ok. 2-3 tygodnie. Założono konserwatywnie, że pacjenci leczeni w trybie ambulatoryjnym walgancyklowirem odbywają wizyty monitorujące raz na 3 tygodnie.

Tabela 79.
Koszt monitorowania leczenia IAT – podsumowanie

Parametr	Częstość wizyt	Koszt wizyty	Koszt tygodniowy
Monitorowania leczenia IAT w trybie hospitalizacji (gancyklowir, foskarnet, cydofowir)	-	-	Uwzględniony w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku (por. rozdz. 3.8.2)
Monitorowania leczenia IAT w trybie ambulatoryjnym (walgancyklowir)	Raz na 3 tygodnie	451,86 zł	150,62 zł

3.8.4. Koszt leczenia reinfekcji CMV

W przypadku wystąpienia reinfekcji CMV założono, że pacjenci stosują terapię IAT. Koszty jednostkowe terapii są zatem jednakowe jak koszty komparatora (por. rozdz. 3.8.1, 3.8.2 i 3.8.3).

3.8.5. Koszty dodatkowych hospitalizacji

Część pacjentów z populacji docelowej po zakończeniu leczenia CMV w szpitalu może wymagać kolejnych hospitalizacji, w tym z przyczyn innych niż nawrót CMV i kolejne leczenie przeciwwirusowe.

Tabela 80.
Prawdopodobieństwa hospitalizacji niezwiązanej z leczeniem przeciwwirusowym

Stan zdrowia	4-tygodniowe prawdopodobieństwo hospitalizacji (SE)	
	SOT	HSCT
csCMV		
n-csCMV		

SE: obliczone z wzoru $\sqrt{\frac{p*(1-p)}{n}}$

Dodatkowe hospitalizacje uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości, [REDAKTOWANE], co w konsekwencji nie pozwala na jednoznaczne wykluczenie potencjalnego podwójnego naliczania kosztów (dodatkowe hospitalizacje oraz hospitalizacje związane z podaniem leków przeciwwirusowych) oraz na precyzyjne przypisanie świadczeń rozliczanych u pacjentów w ramach tych hospitalizacji.

Na potrzeby analizy wrażliwości (scenariusz KHosp) przyjęto, że dodatkowe hospitalizacje rozliczane będą i w ramach dwóch świadczeń (w zależności od stanu zdrowia pacjenta):

- u pacjentów z csCMV rozliczane będzie świadczenie *Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenia (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepi) >3 dni*,
- u pacjentów z n-csCMV rozliczane będzie świadczenie *Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenia (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepi) >3 dni*.

Przyjęto zatem założenie, że w przypadku pacjentów z csCMV wymagane jest bardziej kosztowne świadczenie, jako że tacy pacjenci mają wyższy poziom DNA CMV i w konsekwencji wymagają uważniejszego monitorowania i większego zużycia zasobów.

W celu wyznaczenia kosztów powyższych hospitalizacji uwzględniono dane ze statystyk NFZ za 2023 r. (najnowsze dostępne dane) [56]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach [57] dla umów na rok 2024 dla produktu rozliczeniowego *Transplantologia kliniczna - hospitalizacja* (kod produktu: 03.4650.030.02).

Koszty dodatkowych hospitalizacji uwzględnione w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81.
Koszty dodatkowych hospitalizacji - analiza wrażliwości

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Wartość hospitalizacji
5.52.01.0001462	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenia (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepi) >3 dni	15 192,15	1,66 zł	25 218,97 zł
5.52.01.0001023	Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenia (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepi) >3 dni.	10 129,92	1,66 zł	16 815,67 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 162 832,88; sumaryczna wartość kontraktów: 270 302,58 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

3.8.6. Koszty związane z utratą przeszczepu

W analizie przyjęto, że w przypadku utraty przeszczepu przeprowadzana jest ponowna transplantacja. Koszty przeszczepienia wątroby, płuc i nerki przyjęto zgodnie z danymi ze Statystyk NFZ [56]. Koszty przeszczepienia serca określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ [61] ze

względu na brak możliwości określenie kosztu hospitalizacji dla przeszczepienia serca na podstawie Statystyk NFZ (raportowane są dane kosztowe dla zakresu świadczeń „przeszczepienie/wspomaganie serca”, a więc szerszego niż procedura będąca przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie). Koszt dla pozostałych przeszczepień narządów określono jako średnią wartość spośród 4 rozważanych narządów. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach dla umów na rok 2023, odpowiednio dla procedur:

- przeszczepienie serca – produkt rozliczeniowy *przeszczepienie/wspomaganie serca* (kod produktu: 03.4656.033.02),
- przeszczepienie wątroby – produkt rozliczeniowy *przeszczepienie wątroby* (kod produktu: 03.4654.033.02),
- przeszczepienie płuca – produkt rozliczeniowy *przeszczepienie płuca* (kod produktu: 03.4662.033.02),
- przeszczepienie nerki – produkt rozliczeniowy *transplantologia kliniczna – hospitalizacja G30, L94, L97* (kod produktu: 03.4650.130.02).

Tabela 82.

Koszty związane z ponownym przeszczepieniem z powodu utraty przeszczepu

Typ SOT	Kod zakresu świadczeń	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość jedn. hospitalizacji	Wycena punktu	Wartość procedury
Przeszczepienie serca	03.4656.033.02	5.54.01.0000006	145 259 zł ^e	1,56 zł ^a	226 604,04 zł
Przeszczepienie wątroby	03.4654.033.02	Wszystkie w danym zakresie	226 185,10	1,56 zł ^b	352 848,76 zł
Przeszczepienie płuca	03.4662.033.02	Wszystkie w danym zakresie	274 115,32	1,56 zł ^c	427 619,90 zł
Przeszczepienie nerki	03.4650.130.02	5.51.01.0011094	55 422,78	1,56 zł ^d	86 459,54 zł
Pozostałe SOT					273 383,06 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 68 723 423,32; sumaryczna wartość kontraktów: 107 208 540,35 zł (dane z dnia: 26.07.2024),

b) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 88 961 558,92; sumaryczna wartość kontraktów: 138 780 031,91 zł (dane z dnia: 26.07.2024),

c) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 30 384 563,99; sumaryczna wartość kontraktów: 47 399 919,84 zł (dane z dnia: 26.07.2024),

d) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 44 782 315,36; sumaryczna wartość kontraktów: 69 860 411,95 zł (dane z dnia: 26.07.2024),

e) uwzględniono wartość punktową z Zarządzenie Prezesa NFZ 37/2024 DSOZ ze względu na brak możliwości określenie kosztu hospitalizacji dla przeszczepienia serca na podstawie Statystyk NFZ

f) średnia arytmetyczna z powyższych wartości. Ponadto w przypadku pacjentów wymagających transplantacji nerki założono, że przeszczep nie jest wykonywany natychmiast, a w trakcie oczekiwania pacjenci są dializowani (por. rozdz. 3.4.1). W konsekwencji, w analizie uwzględniono również koszty dializoterapii.

Dostępne są 2 typy dializoterapii: hemodializy i dializy otrzewnowe. Koszty dializ pozyskano z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 68/2023/DSOZ [62]. Liczby wykonanych świadczeń hemodializoterapia oraz hemodializa z zapewnieniem 24-godzinnego dyżuru zaczerpnięto z Uchwały Rady NFZ nr 5/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia [63]. Zgodnie z tym opracowaniem liczba świadczeń z zakresu hemodializ w 2023 roku wynosiła 1 849 209 dla hemodializoterapii oraz 1 083 183 dla hemodializ z zapewnieniem 24-godzinnego dyżuru. Ponadto zgodnie z publikacją Dębska-Ślizień 2023 [64] w 2023 roku wśród

pacjentów dializowanych, u których przeprowadzono przeszczepienie nerki, 822 osoby (84,57%) były na hemodializach, a 150 chorych (15,43%) było dializowanych otrzewnowo.

Wycenę punktu dla hemodializy i dializy otrzewnowej określono na podstawie danych z Informatora dla umów na rok 2023 dla produktu rozliczeniowego *dializoterapia otrzewnowa i hemodializoterapia* (kod zakresu odpowiednio: 11.4132.001.02 i 11.4132.002.12).

Tabela 83.
Średni koszt hemodializ

	Świadczenie	Liczba świadczeń	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Liczba jednostek w roku	Koszt roczny
Hemodializa	Hemodializoterapia	1 849 209	409,93		-	-
	Hemodializoterapia z zapewnieniem 24-godzinnego dyżuru	1 083 183	454,20	1,42 zł	-	-
	Średnia	-	426,28 zł		157 ^b	94 793,05 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 759 269 918,59; sumaryczna wartość kontraktów: 1 075 413 128,14 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

b) 3 świadczenia na tydzień

Tabela 84.
Średni koszt dializy otrzewnowej

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Liczba jednostek w roku	Koszt roczny
Dializa otrzewnowa	228,36	1,43 zł	365,25	119 785,79 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 77 511 846,66; sumaryczna wartość kontraktów: 111 317 419,40 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

Tabela 85.
Średni koszt dializ ogółem

Parametr	Odsetek pacjentów	Koszt roczny
Hemodializa	84,57%	94 793,05 zł
Dializa otrzewnowa	15,43%	119 785,79 zł
Średni koszt dializ ogółem ^a	-	98 649,95 zł

a) średni koszt dializ ogółem ważony odsetkiem pacjentów leczonych w ramach określonego typu dializ

3.8.7. Koszty związane z GvHD

Ryzyko wystąpienia GvHD uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości (por. rozdz. 3.4.2). Koszt leczenia GvHD określono na podstawie świadczeń dostępnych w ramach świadczeń szpitalnych z katalogu świadczeń odrębnych. Zgodnie z zarządzeniem nr 58/2023/DSOZ [65] określono koszty świadczeń:

- świadczenie 5.52.01.0001460: *Ostre odrzucenie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu,*

- świadczenie 5.52.01.0001460 *Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenia pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu.*

Koszty wyżej wymienionych świadczeń przyjęto zgodnie z danymi ze Statystyk NFZ [56]. Wycenę punktu dla leczenia GvHD określono na podstawie danych z Informatora dla umów na rok 2024 dla produktu rozliczeniowego *Transplantologia kliniczna - hospitalizacja* (kod produktu: 03.4650.030.02).

Tabela 86.
Koszt leczenia GvHD

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Liczba hospitalizacji (2023 r.)	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu ^a	Wartość procedury
5.52.01.0001460	Ostre odrzucenie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	806	23 156,38		38 440 zł
				1,66 zł	
5.52.01.0001460	Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi – diagnostyka, leczenia pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	74	30 545,18		50 705 zł
Średnia					39 471,00 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 162 832,88; sumaryczna wartość kontraktów: 270 302,58 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

3.8.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- ostre uszkodzenie nerek,
- anemia,
- biegunka,
- zaburzenia smaku,
- zmęczenie,
- gorączka neutropeniczna,
- ból głowy,
- leukopenia,
- mdłości,
- neutropenia,
- gorączka,
- zaburzenia czynności nerek,
- trombocytopenia,
- wymioty.

Głównym źródłem oszacowania kosztów była publikacja Ługowska 2012 [66], w której zostały omówione koszty leczenia czerniaka w Polsce, w tym koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i więcej. Pomimo innej jednostki chorobowej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie powinny się różnić (koszty te związane są z leczeniem konkretnego schorzenia, a nie jego przyczyny). Jeśli w publikacji Ługowska 2012 koszty zdarzenia niepożądanego nie były raportowane, wtedy koszty wyznaczono w oparciu o statystyki NFZ lub zarządzenia NFZ. W przypadku zaburzeń smaku założono brak kosztów związanych z leczeniem (ze względu na łagodny przebieg zdarzenia, na podstawie informacji z badania SOLSTICE).

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.5.

NEUTROPENIA, BIEGUNKA, MDŁOŚCI, WYMIOTY, BÓL GŁOWY, GORĄCZKA NEUTROPENICZNA

Koszty wystąpienia neutropenii, biegunki, nudności, wymiotów i bólu głowy oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [66]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2023 [67]. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli. Koszt gorączki neutropenicznej przyjęto taki sam jak dla neutropenii.

Tabela 87.
Koszty leczenia neutropenii, biegunki, nudności, wymiotów i bólu głowy

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Neutropenia	5 771,29 zł	7 967,37 zł
Biegunka	2 860,00 zł	3 948,28 zł
Nudności	2 860,00 zł	3 948,28 zł
Wymioty	2 860,00 zł	3 948,28 zł
Ból głowy	142,66 zł	196,94 zł
Gorączka neutropeniczna	-	7 967,37 zł

ANEMIA, TROMBOCYTOPENIA, LEUKOPENIA

Koszt leczenia anemii, trombocytopenii i leukopenii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2023 rok [56]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach dla umów na rok 2023 dla produktu rozliczeniowego *hematologia – hospitalizacja* (kod produktu: 03.4070.030.02).

Oszacowany w ten sposób koszt leczenia anemii, trombocytopenii i leukopenii wyniósł 3 695,24 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 88.
Koszt leczenia anemii, trombocytopenii i leukopenii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość j. hospitalizacji	Wycena punktu	Wartość świadczenia
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	11 611,79 zł		19 275,57 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	4 062,34 zł	1,66 zł	6 743,48 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	797,66 zł		1 324,12 zł
Średni koszt leczenia				10 870,27 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 24 624 295,49; sumaryczna wartość kontraktów: 40 876 330,50 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

ZMĘCZENIE, GORĄCZKA

W przypadku wystąpienia zmęczenia i gorączki przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Na podstawie zarządzenia 57/2023/DSOZ [59] oszacowano koszty wizyt specjalistycznych. Szczegóły zostały zaprezentowane w tabeli poniżej. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach dla umów na rok 2024 dla produktu rozliczeniowego *świadczenia w zakresie transplantologii* (kod produktu: 02.1650.001.02).

Tabela 89.
Koszt leczenia zmęczenia i gorączki

Zdarzenie niepożądane	Świadczenie specjalistyczne	Wartość punktowa	Koszt punktu ^a	Koszt
Zmęczenie, gorączka	W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,70 zł	74,59 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 18 424 680,69; sumaryczna wartość kontraktów: 31 233 543,64 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

OSTRE USZKODZENIE NEREK

Koszt leczenia ostrego uszkodzenia nerek oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP L82 - *Ostra niewydolność nerek*. Wartość hospitalizacji określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2023 rok). Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach dla umów na rok 2024 dla produktu rozliczeniowego *nefrologia - hospitalizacja* (kod produktu: 03.4130.030.02).

Tabela 90.
Koszt leczenia ostrego uszkodzenia nerek

Nazwa świadczenia	Średnia wartość j. hospitalizacji	Wycena punktu ^a	Wartość świadczenia
L82 - Ostra niewydolność nerek	6 254,37 zł	1,67 zł	10 430,52 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 13 100 880; sumaryczna wartość kontraktów: 21 848 562,24 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE NEREK

Koszt leczenia przewlekłego zapalenia nerek oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji rozliczonej grupą JGP L83 - *Przewlekła niewydolność nerek*. Wartość hospitalizacji

określono na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonych w punktach (zaczepniętych ze statystyk JGP za rok 2023 rok). Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach dla umów na rok 2024 dla produktu rozliczeniowego *nefrologia - hospitalizacja* (kod produktu: 03.4130.030.02).

Tabela 91.
Koszt leczenia przewlekłego zapalenia nerek

Nazwa świadczenia	Średnia wartość j. hospitalizacji	Wycena punktu ^a	Wartość świadczenia
L83 – Przewlekła niewydolność nerek	2 534,08	1,67 zł	4 226,13 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 13 100 880; sumaryczna wartość kontraktów: 21 848 562,24 zł (dane z dnia: 26.07.2024)

PODSUMOWANIE KOSZTÓW LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

W poniższej tabeli podsumowano przyjęte koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 92.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - podsumowanie

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia NFZ
Ostre uszkodzenie nerek	10 430,52 zł
Anemia	10 870,27 zł
Biegunka	3 948,28 zł
Zaburzenia smaku	0,00 zł
Zmęczenie	74,59 zł
Gorączka neutropeniczna	7 967,37 zł
Ból głowy	196,94 zł
Leukopenia	10 870,27 zł
Nudności	3 948,28 zł
Neutropenia	7 967,37 zł
Gorączka	74,59 zł
Przewlekłe zapalenie nerek	4 226,13 zł
Trombocytopenia	10 870,27 zł
Wymioty	3 948,28 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 99.
Ceny progowe – perspektywa NFZ, bez RSS

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

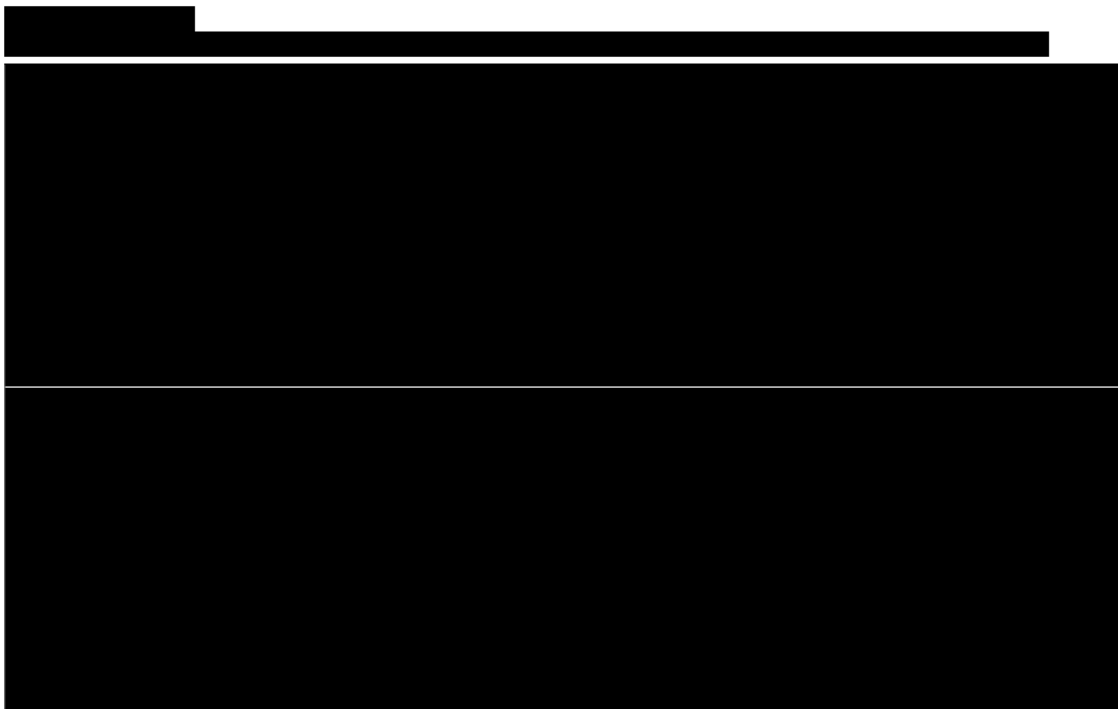
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 102.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
TH	Horyzont czasowy	20 lat	Arkusz <i>Model Control</i> (komórka D15)	Rozdz. 2.6
Disc	Dyskontowanie	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Arkusz <i>Model Control</i> (komórki H17, H19)	Rozdz. 2.10
DurStage1	Długość Etapu 1 (78 tygodni)	155 tygodni	Arkusz <i>Model Control</i> (komórka E89)	Rozdz. 2.2
RelapseRisk	Ryzyko klinicznie istotnego nawrotu (prawdopodobieństwa przejścia n-csCMV → csCMV) – []	Brak różnic między MBV i IAT ([], [])	Arkusz <i>Treatment Efficacy</i> (komórka D47)	Rozdz. 3.2.2
Mort1	Śmiertelność w okresie 8-78 tyg. (na podstawie SOLSTICE)	Na podstawie danych literaturowych	Arkusz <i>Mortality</i> (komórka D9)	Rozdz. 3.3.2
Mort2	Śmiertelność długoterminowa w okresie po 78 tyg. dla pacjentów po HSCT (krzywa wykładnicza)	Krzywa Gompertza	Arkusz <i>Mortality</i> (komórka D13)	Rozdz. 3.3.3.2
GvHD	Występowanie GvHD (nieuwzględnione)	Uwzględnione	Arkusz <i>Disease complications</i> (komórka D70)	Rozdz. 3.4.2
Util	Użyteczność stanów zdrowia (na podstawie SOLSTICE i badania winietowego)	Wyłącznie na podstawie danych z badania SOLSTICE	Arkusz <i>Utilities</i> (komórka D17)	Rozdz. 3.6
Util_GraftLoss	Spadki użyteczności w przypadku utraty przeszczepu innego niż przeszczep nerki na podstawie danych dla przeszczepu płuca (Tabela 50)	Spadki użyteczności w przypadku utraty przeszczepu innego niż przeszczep płuca na podstawie danych dla przeszczepu nerki (Tabela 50)	Arkusz <i>Disease complications</i> (komórki E40:E44)	Rozdz. 3.6.3
TrDurMBV	Czas trwania leczenia MBV []	Zgodnie z analizą wpływu na budżet (12 tyg.)	Arkusz <i>Costs</i> (komórka E14)	Rozdz. 3.7
TrDurIAT	Czas trwania leczenia IAT []	Zgodnie z analizą wpływu na budżet (6,28 tyg.)	Arkusz <i>Costs</i> (komórka E15)	Rozdz. 3.7
KFosCyd	Koszty foskarnetu i cydofowiru (nieuwzględnione)	Uwzględnione	Arkusz <i>Costs</i> (komórka D68)	Rozdz. 3.8.1.2

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
KAdmMBV_min	Koszty podania MBV (na podstawie świadczenia z programu lekowego)	Nieuwzględnione (podanie w warunkach domowych)	Arkusz <i>Costs</i> (komórka E84)	Rozdz. 3.8.2
KAdmMBV_max		Podanie rozliczane jak dla IAT (Ciężkie powikłania...)	Arkusz <i>Costs</i> (komórka D79)	
KHosp	Koszty dodatkowych hospitalizacji (nieuwzględnione)	Koszty dodatkowych hospitalizacji (uwzględnione)	Arkusz <i>Costs</i> (komórka D149)	Rozdz. 3.8.5
TranspTime	Czas od przeszczepienia (mediany z SOLSTICE; po SOT: [REDACTED]; po HSCT: [REDACTED])	Średnia z SOLSTICE; po SOT: [REDACTED]; po HSCT: [REDACTED]	Arkusz <i>Model Control</i> (komórka E36, E37)	Rozdz. 3.1

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

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. Sprawdzone 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 – wyjaśnienie ich przyczyn. W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy (dane w LY lub QALY) z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozdz. A.1.1). W przeprowadzonym przeglądzie zidentyfikowano 5 analiz ekonomicznych przeprowadzone dla MBV, przy czym w przypadku 3 możliwe jest przeprowadzenie walidacji konwergencji. W tabeli poniżej zestawiono główne założenia opublikowanych analiz oraz niniejszej analizy.

Tabela 105.
Zestawienie założeń analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji

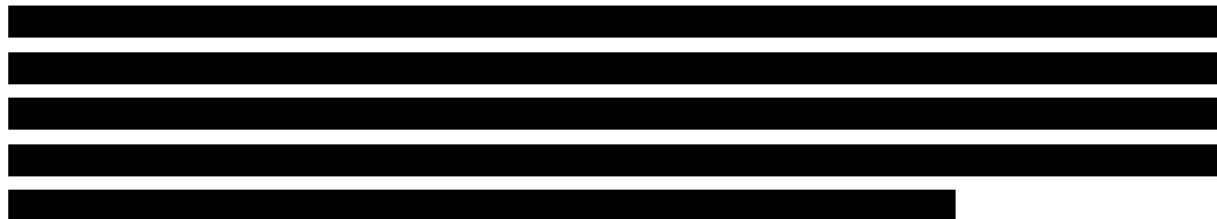
Parametr	ISPOR 2022 [68]	CADTH 2023 [69]	NICE 2022 [70]	Niniejsza analiza
Populacja	Pacjenci po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządu litégo, u których wystąpiło, niereagujące na konwencjonalne terapie przeciwwirusowe (z opornością lub bez) zakażenie CMV	Dorośli pacjenci z zakażeniem CMV po przeszczepie, którzy są oporni (z opornością genotypową lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii przeciwwirusowych	Dorośli pacjenci z zakażeniem CMV po przeszczepie, którzy są oporni (z opornością genotypową lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii przeciwwirusowych	Dorośli pacjenci, którzy przeszli HSCT lub SOT, z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet
Interwencja	MBV	MBV	MBV	MBV
Komparator	IAT (walgancyklowir, gancyklowir, foskarnet lub cydofowir)	IAT (walgancyklowir, gancyklowir, foskarnet lub cydofowir)	IAT (walgancyklowir, gancyklowir, foskarnet lub cydofowir)	IAT (walgancyklowir, gancyklowir, foskarnet lub cydofowir)

Parametr	ISPOR 2022 [68]	CADTH 2023 [69]	NICE 2022 [70]	Niniejsza analiza
Sposób modelowania	2-etapowy model Markowa (3-stanowy do 18 miesiąca i 2-stanowy od 18 miesiąca), CEA/CUA	2-etapowy model Markowa (3-stanowy do 52 tyg. i 2-stanowy od 52 tyg.), CEA/CUA	2-etapowy model Markowa (3-stanowy do 52 tyg. i 2-stanowy od 52 tyg.), CEA/CUA	2-etapowy model Markowa (3-stanowy do 78 tyg. i 2-stanowy od 78 tyg.), CEA/CUA
Stopa dyskontowa	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych
Horyzont czasowy	Dożywotni	Dożywotni (47- letni)	Dożywotni (47- letni)	Dożywotni (47- letni)
Użyteczności stanów zdrowia	SOLTICE + badanie winietowe	SOLSTICE	SOLSTICE + badanie winietowe	SOLTICE (dane adaptowane do preferencji społeczeństwa polskiego) + badanie winietowe
Efektywności	SOLSTICE	SOLSTICE	SOLSTICE	SOLSTICE

W kolejnej tabeli zamieszczono wyniki opublikowanych analiz oraz wyniki niniejszej analizy, uzyskane po dostosowaniu odpowiednich parametrów.

Tabela 106. Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Analiza ekonomiczna	Parametry dostosowane w ramach walidacji	Wyniki	
Niniejsza analiza ISPOR 2022	Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych: 3,5%	Inkrementalne QALY	MBV vs IAT: █████
			MBV vs IAT: 0,22
Niniejsza analiza CADTH 2023	Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych: 1,5% Sposób modelowania: 3-stanowy model do 52 tyg. i 2-stanowy od 52 tyg.	Inkrementalne QALY	MBV vs IAT: █████
		Inkrementalne LY	MBV vs IAT: █████
		Inkrementalne QALY	MBV vs IAT: 0,17
		Inkrementalne LY	MBV vs IAT: 0,20
Niniejsza analiza NICE 2022	Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych: 3,5% Sposób modelowania: 3-stanowy model do 52 tyg. i 2-stanowy od 52 tyg.	Inkrementalne QALY	MBV vs IAT: █████
		Inkrementalne LY	MBV vs IAT: █████
		Inkrementalne QALY	MBV vs IAT: 0,13
		Inkrementalne LY	MBV vs IAT: 0,16



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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

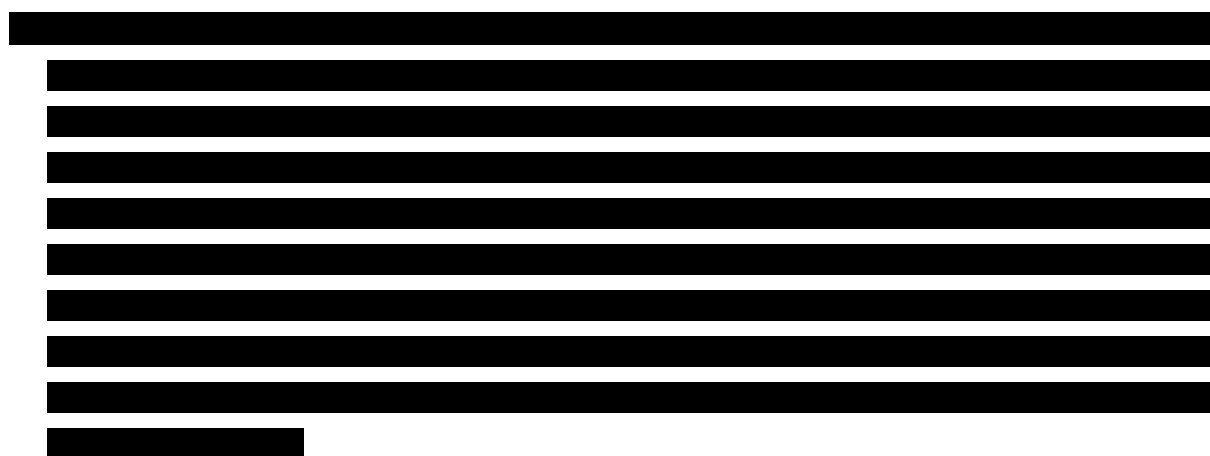
[REDACTED]

[REDACTED]

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

8. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.



- Udziały leków stosowanych w ramach IAT oraz odsetki pacjentów leczonych w ramach hospitalizacji i ambulatoryjnie określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Nie odnaleziono innych danych pozwalających na przyjęcie alternatywnych założeń w tym zakresie.
- Założono, że koszty foskarnetu i cydofowiru są uwzględnione w koszcie hospitalizacji związanej z leczeniem CMV. Leki te nie są finansowane w ramach wykazu leków refundowanych. Wydaje się również, że nie są one również finansowane w ramach importu docelowego ani RDTL. Niemniej jednak, ze względu na teoretyczną możliwość refundacji tych leków w ww. trybie (wskazaną m.in. w raporcie AOTMiT dla MBV przygotowanym na potrzeby Funduszu Medycznego), w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz uwzględniający dodatkowo koszty tych leków.
- Pomimo że MBV jest lekiem stosowanym doustnie i może być samodzielnie podawany przez pacjentów, założono, że u części chorych leczenie prowadzone będzie w ramach hospitalizacji. Średnią długość leczenia szpitalnego określono na podstawie opinii ekspertów, które mają charakter przewidywań przyszłej praktyki. Ponadto istnieje możliwość finansowania takich hospitalizacji w ramach świadczeń dla programu lekowego oraz w ramach świadczeń z katalogu szpitalnego. Ze względu na niepewność dot. praktyki leczenia z zastosowaniem MBV w powyższym zakresie przeprowadzono stosowne analizy wrażliwości.

- W analizie uwzględniono wartości spadków użyteczności dla utraty przeszczepu nerki i płuca. U pacjentów z przeszczepem innych organów, w przypadku utraty przeszczepu przyjęto spadki użyteczności na poziomie spadku dla przeszczepu płuca.
- W analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości wystąpienia GvHD u pacjentów po HSCT ze względu na niepewność w zakresie relacji przyczynowo-skutkowej między GvHD i CMV. Wpływ przyjętego założenia przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności MBV w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów, którzy przeszli HSCT lub SOT, z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

Analizę przeprowadzono w oparciu o globalny model ekonomiczny dostosowany do polskich warunków poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. W szczególności odzwierciedlono aktualną praktykę kliniczną (leczenie z zastosowaniem IAT) poprzez uwzględnienie udziałów stosowanych leków oraz trybu leczenia i w konsekwencji sposobu rozliczania kosztu tych leków oraz ich podania. Ponadto uwzględniono polskie dane dotyczące śmiertelności pacjentów – ogólnej oraz po SOT.

Spośród 4 leków uwzględnionych w ramach IAT, jedynie jeden (walgancyklowir) jest aktualnie finansowany w ramach wykazu leków refundowanych. Jako, że lek ten podawany jest doustnie może być stosowany samodzielnie przez pacjentów. Pozostałe leki są podawane dożylnie i są finansowane w ramach hospitalizacji. W konsekwencji, całkowity koszt leczenia (koszt leku, podania i monitorowania) w sytuacji terapii tymi lekami jest zawarty w świadczeniu hospitalizacji i jest niezależny od wyboru leku i od długości leczenia. W przypadku części pacjentów leczenie rozpoczyna się w trybie hospitalizacji, a następnie kontynuowane w warunkach ambulatoryjnych (kontynuacja prowadzona jest wówczas z zastosowaniem walgancyklowiru), co zostało również uwzględnione w ramach analizy. Należy mieć przy tym na uwadze, że przyjmując ustalony średni czas leczenia IAT, leczenie jedynie w trybie hospitalizacji wiąże się z niższym kosztem niż leczenie w trybie „mieszanym”, gdyż obejmuje jedynie koszty świadczenia hospitalizacji, podczas gdy leczenie w trybie „mieszanym” obejmuje hospitalizację (której koszt jest, jak wspomniano, niezależny od długości jej trwania) oraz koszty związane z leczeniem walgancyklowirem w trybie ambulatoryjnym.

Udziały leków oraz odsetki pacjentów leczonych w określonym trybie (ambulatorium/hospitalizacja) określono w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Przeanalizowano oddzielnie pacjentów po HSCT i po SOT, gdyż praktyka w zakresie leczenia tych grup pacjentów znacznie się różni, co potwierdzają również wyniki przeprowadzonego badania ankietowego.

W analizie przyjęto, że maksymalny czas trwania leczenia MBV wynosi 8 tygodni, co biorąc pod uwagę wcześniejsze przerywanie leczenia u części pacjentów, przekłada się na średni czas terapii wynoszący ██████████ (na podstawie badania SOLSTICE). Niemniej jednak, zgodnie z projektem programu lekowego (a także ChPL), dopuszczalne będzie również dłuższe leczenie MBV (maksymalnie 12 tygodni). Ewentualne uwzględnienie dłuższego leczenia MBV w analizie nie jest

jednak możliwe w sposób wiarygodny, co wynika z braku danych klinicznych pozwalających na wiarygodne modelowanie efektywności dłuższej terapii MBV. W konsekwencji, możliwe jest jedynie uwzględnienie kosztów dłuższej terapii (co przedstawiono w ramach analizy wrażliwości), jednak taka analiza ma jedynie charakter poglądowy i nie może stanowić źródła wnioskowania. **Podkreślić należy zatem, że jedynie scenariusz uwzględniający ograniczenie czasu leczenia do 8 tygodni pozwala na odniesienie modelowanego efektu zdrowotnego do kosztu jego uzyskania, co jest celem każdej analizy ekonomicznej.**

MBV jest lekiem doustnym, więc jego podanie nie wymaga hospitalizacji. Niemniej jednak, zgodnie z opinią ekspertów, u części pacjentów wymagana będzie monitorowanie leczenia pacjentów w ramach hospitalizacji. W konsekwencji, w analizie oszacowano liczbę dni hospitalizacji podczas terapii MBV i przypisano koszty hospitalizacji rozliczanej w ramach terapii w programie lekowym. Ze względu na niepewność w zakresie długości hospitalizacji oraz sposobu jej rozliczania, w ramach analizy wrażliwości rozważano również alternatywne skrajne scenariusze, tj. leczenie ambulatoryjne u wszystkich pacjentów stosujących MBV oraz podanie w ramach hospitalizacji związanej z leczeniem ciężkich powikłań infekcyjnych u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku (tj. tego samego świadczenia, które uwzględniono w przypadku leczenia lekami dożylnymi w ramach IAT).

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników badania SOLSTICE adaptowanych do preferencji społeczeństwa polskiego i badania winietowego przeprowadzonego przez Zamawiającego, co oznacza, że uwzględnione wartości w maksymalnie dokładny sposób odzwierciedlają jakość życia polskich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

[Redacted content]

10. Bibliografia

1. Pecyna J, Wójcik A, Kraus A. Ocena wniosków dotyczących leków stosowanych w chorobach rzadkich w praktyce AOTMiT w latach 2012-2019. Sytuacja leków sierocych w polskim systemie refundacyjnym na tle rozwiązań stosowanych w innych krajach. AOTMiT 2019 Dostęp: <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/16.%20Ocena%20wniosk%C3%B3w%20dotycz%C4%85cych%20lek%C3%B3w%20stosowanych%20w%20chorobach%20rzadkich%20w%20praktyce%20AOTMiT%20w%20latach%202012-2019..pdf>.
2. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Livtency (maribawir) w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2023.
3. ██████████ (2023) Analiza kliniczna. Livtency (maribawir) w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2023.
4. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemały RF, Cordonnier C, Duarte RF, Florescu DF, Kamar N, Kumar D, Maertens J, Marty FM, Papanicolaou GA, Silveira FP, Witzke O, i in. (2022) Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 75(4):690–701.
5. Wytoczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (21.3.2023).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (27.3.2023).
7. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 7 kwietnia 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000826> (24.10.2023).
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> (26.7.2024).
9. (2023) Livtency (maribawir) w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych. Wyniki badania ankietowego wraz z konsensusem eksperckim.
10. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html> (30.10.2023).
11. Camargo JF, Kimble E, Rosa R, Shimose LA, Bueno MX, Jeyakumar N, Morris MI, Abbo LM, Simkins J, Alencar MC, Benjamin C, Wieder E, Jimenez A, Beitinjaneh A, Goodman M, i in. (2018) Impact of Cytomegalovirus Viral Load on Probability of Spontaneous Clearance and Response to Preemptive Therapy in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 24(4):806–814.
12. Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, Saliba F. (2017) Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. *Transpl Infect Dis* 19(5):.
13. Biuletyn informacyjny Nr 2 (28). Poltransplant. Dostęp: https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2_28_2019.pdf (27.3.2023).
14. Single Technology Appraisal. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplant [ID1153]. NICE 2019 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta591/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6846305293> (28.2.2023).

15. Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek. Analiza ekonomiczna. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/145/AW/144_145_AE_OT.4331.29.2020_Prevymis_CMV.pdf (27.3.2023).
16. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, Flowers MED, Syrjala KL, Hansen JA, Storb RF, Storer BE. (2010) Life Expectancy in Patients Surviving More Than 5 Years After Hematopoietic Cell Transplantation. *JCO* 28(6):1011–1016.
17. Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny - Trwanie życia. Dostęp: <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/TrwanieZycia.aspx> (13.7.2023).
18. Dobrer S, Sherwood K, Hirji I, Sen R, Lan J, Allan L, Keown P. (2021) Precision Medicine In Transplantation: Magnitude, Duration, And Impact Of CMV Viremia On Graft And Mortality Outcomes. *Transpl Int* 34(S1):5–404.
19. Miller RJH, Clarke BA, Howlett JG, Khush KK, Teuteberg JJ, Haddad F. (2019) Outcomes in patients undergoing cardiac retransplantation: A propensity matched cohort analysis of the UNOS Registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 38(10):1067–1074.
20. Panchal H, Muskovich J, Patterson J, Schroder PM, Ortiz J. (2015) Expanded criteria donor kidneys for retransplantation United Network for Organ Sharing update: proceed with caution. *Transpl Int* 28(8):990–999.
21. Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, Wilt JS, Daly T, D'Ovidio F, Sonett JR, Arcasoy SM, Barr ML. (2008) Outcomes after Lung Retransplantation in the Modern Era. *Am J Respir Crit Care Med* 177(1):114–120.
22. Kim HJ, Larson JJ, Lim YS, Kim WR, Pedersen RA, Therneau TM, Rosen CB. (2010) Impact of MELD on Waitlist Outcome of Retransplant Candidates. *American Journal of Transplantation* 10(12):2652–2657.
23. Biuletyn informacyjny Nr 1 (32) 2023. Poltransplant. Dostęp: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2023_www.pdf (29.9.2023).
24. Biuletyn informacyjny Nr 1 (29) 2020. Poltransplant. Dostęp: <https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2020.pdf> (31.5.2023).
25. Biuletyn informacyjny Nr 1 (30) 2021. Poltransplant. Dostęp: https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf (31.5.2023).
26. Biuletyn informacyjny Nr 1 (31) 2022. Poltransplant. Dostęp: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2022_www.pdf (31.5.2023).
27. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, Halter J, Heim D, Tichelli A, Gratwohl A, Stern M. (2010) Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 16(9):1309–1314.
28. Hahn T, McCarthy PL, Zhang M-J, Wang D, Arora M, Frangoul H, Gale RP, Hale GA, Horan J, Isola L, Maziarz RT, Rood JJ van, Gupta V, Halter J, Reddy V, i in. (2008) Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol* 26(35):5728–5734.
29. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
30. Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta591/chapter/1-Recommendations> (3.3.2023).
31. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.
32. Liem YS, Bosch JL, Hunink MGM. (2008) Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health* 11(4):733–741.
33. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. (2011) Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 31(6):800–804.
34. Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. (2007) Recombinant Erythropoietin for Chemotherapy-Related Anaemia: Economic Value and Health-Related Quality-of-Life Assessment Using Direct Utility Elicitation and Discrete Choice Experiment Methods. *Pharmacoeconomics* 25(3):223–237.
35. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. (2017) Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia-Pac J Clin Oncol* 13(5):e195–e203.
36. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6(1):84.
37. Bullement A, Nathan P, Willis A, Amin A, Liley C, Stapelkamp C, Hatswell A, Pescott C, Bharmal M. (2019) Cost Effectiveness of Avelumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Pharmacoeconomics Open* 3(3):377–390.
38. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes* 8(1):50.

39. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. (2013) Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ* 14(5):749–759.
40. Charakterystyka produktu leczniczego - Livtency. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/livtency-epar-product-information_pl.pdf (21.3.2023).
41. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Fosarnet. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43656/characteristic>.
42. SmPC Cidofovir. Dostęp: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11151/smpc>.
43. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Livtency (maribawir) w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2023.
44. Livtency (maribawir) we wskazaniu: leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT). Opracowanie analityczne. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/12_Livtency_reoptr.pdf (31.5.2023).
45. RPL. Rejestr produktów leczniczych. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (27.6.2023).
46. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20220002301>.
47. Odpowiedź na interpelację nr 28810 Posła Marka Rutki z dnia 23 grudnia 2021 r. Dostęp: <https://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/ATTCA4JNQ/%24FILE/i28810-o1.pdf> (28.6.2023).
48. PN-40/22/1 - Dostawa leków. Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofa w Białymstoku. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/09cacdce-c0ea-42e4-84f7-78d7e5058f01> (28.6.2023).
49. Produkty farmaceutyczne 2022/S 072-191710 Ogłoszenie o zamówieniu. WWCoiT im. M. Kopernika w Łodzi. Dostęp: https://przetargi.kopernik.lodz.pl/index_szp.php?doksyp=gzp_02_powyzejkwoty/szp_20220412_2022_044 (28.6.2023).
50. PN 34/20/1 - Dostawa leków. Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofa w Białymstoku. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/d1e43475-0c23-47a4-8e77-5cee70096254> (28.6.2023).
51. Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”. ZP/CZD/070/23 Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, produktów leczniczych kupowanych w ramach importu docelowego – 33 pakiety. Dostęp: <https://ipczd.ezamawiajacy.pl/pn/ipczd/demand/notice/public/95283/details>.
52. DZP-271-2-58/PN/2023 Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie. Dostęp: <https://usdk.ezamawiajacy.pl/pn/usdk/demand/notice/public/89261/details?folder=0001&> (28.6.2023).
53. Zakup i dostawa produktów leczniczych w podziale na 43 części, DZPUCK.262.132.2022 Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dostęp: <https://uckwum.ezamawiajacy.pl/pn/uckwum/demand/notice/public/76828/details?folder=0001&> (28.6.2023).
54. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (21.3.2023).
55. Zarządzenie Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43305/Zarzadzenie-68_2024_DSOZ.
56. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (27.2.2023).
57. Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search#> (27.2.2023).
58. Zarządzenie Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2095/Zarzadzenie-175_2023_DGL.
59. Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ.
60. Analiza ekonomiczna na uzasadnienie ceny. Ponatynib (Iclusig) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/134/AW/134_AW_OT_4351_21_ICLUSIG_CML_AE_2016.07.22.pdf (27.2.2023).

61. Zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz> (26.7.2024).
62. Zarządzenie Nr 68/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1778/> (18.10.2023).
63. Uchwała Nr 5/2024/IV. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html> (26.7.2024).
64. Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Jagodziński P, Rutkowski P, Przygoda J, Lewandowska D, Czerwiński J, Kamiński A, Gellert R. (2024) Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2023. *Nefrol. Dial. Pol.* 28:3–18.
65. Zarządzenie Nr 142/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2025/> (18.10.2023).
66. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Sola A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* 41–47.
67. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w czerwcu 2024 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-czerwcu-2024-roku,2,152.html> (26.7.2024).
68. Chowdhury E, Lacey T de, Ressa R, Poirrer J, Cain P, Fenu E, Amorosi S. Cost-Effectiveness of Maribavir for Post-Transplant Refractory Cytomegalovirus Infection With or Without Resistance: A UK Perspective. *ISPOR Europe 2022, Vienna, Austria; 2022*.
69. CADTH Reimbursement Review Maribavir (Livtency). CADTH 2023 Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0720-Livtency.pdf>.
70. Single Technology Appraisal. Maribavir for treating refractory or resistant cytomegalovirus infection after transplant [ID3900]. Committee Papers. NICE 2022 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/documents/committee-papers>.
71. (2023) SMC. Maribavir film-coated tablets (Livtency®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7863/maribavir-livtency-final-sept-2023-for-website.pdf>.

Tabela 30.	Typy krzywych parametrycznych przyjętych do modelowania śmiertelności po HSCT w dłuższym horyzoncie.....	43
Tabela 31.	Procentowa zmiana prawdopodobieństwa zgonu w populacji polskiej w latach 2021-2022 względem 2019 r.....	45
Tabela 32.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej – dane przyjęte w analizie	46
Tabela 33.	Odsetek pacjentów z utratą przeszczepu w zależności od występowania infekcji CMV – Hakimi 2017	49
Tabela 34.	Ryzyko utraty przeszczepu u pacjentów w stanie zdrowia n-csCMV oraz csCMV – dane przyjęte w analizie.....	49
Tabela 35.	Ryzyko zgonu u pacjentów po retransplantacji.....	49
Tabela 36.	Średni czas oczekiwania na kolejne przeszczepienie nerki – dane Poltransplant.....	50
Tabela 37.	Ryzyko wystąpienia GvHD u pacjentów w stanie n-csCMV	51
Tabela 38.	Oszacowanie ryzyka wystąpienia zdarzenia GvHD u pacjentów w stanie csCMV	51
Tabela 39.	Ryzyko wystąpienia zdarzenia GvHD w zależności od stanu zdrowia – analiza wrażliwości	51
Tabela 40.	4-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych i związanych z leczeniem AEs	52
Tabela 41.	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia określonych w modelu – badanie SOLSTICE (dane dla 8. tygodnia adaptowane do preferencji społeczeństwa polskiego).....	53
Tabela 42.	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia z badania winietowego	54
	55
	56
Tabela 45.	Wartości użyteczności – tydzień 0–78 – podsumowanie danych przyjętych w analizie	56
	57
Tabela 47.	Normy populacyjne wskaźnika EQ-5D-5L dla ogólnej populacji Polski	57
	57
Tabela 49.	Oszacowanie spadków użyteczności związanych z utratą przeszczepu nerki lub płuca	58
Tabela 50.	Utrata przeszczepu – spadki użyteczności.....	59
Tabela 51.	Spadek użyteczności związany z wystąpieniem GvHD	59
Tabela 52.	Spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych – wartości przyjęte w analizie	60
Tabela 53.	Dawkowanie leków doustnych.....	60
Tabela 54.	Dawkowanie leków dożylnych – cydofowir oraz foskarnet	61
	61
	62
Tabela 57.	Koszty cydofowiru – dane z przetargów	63
Tabela 58.	Koszty foskarnetu – dane z przetargów.....	64
Tabela 59.	Koszty leków dożylnych – dane przyjęte w analizie	64
Tabela 60.	Jednostkowe koszty walgancyklowiru	65
Tabela 61.	Koszty walgancyklowiru – dane przyjęte w analizie	65
	65
Tabela 63.	Koszty podania – leczenie szpitalne.....	66
Tabela 64.	Koszty podania IAT – podsumowanie	67
	67
	67
	68
	68
Tabela 69.	Podanie MBV w ramach hospitalizacji w programie lekowym – koszt świadczenia	69
	69
Tabela 71.	Kwalifikacja i monitorowanie leczenia MBV – zakres badań zgodnie z PL.....	70
Tabela 72.	Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych – świadczenia W12, W13 i W14.....	71
Tabela 73.	Średni koszt świadczeń W12 i W13	71
Tabela 74.	Koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia MBV – sumaryczny koszt wizyt W12/W13 i W14.....	71

.....	123
.....	124
.....	124
Tabela 121. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	125

SPIS WYKRESÓW

.....	37
Wykres 2. Krzywa KM dla przeżycia w zależności od czasu od HSCT dla grupy wiekowej >45 r.ż. - Martin 2010	41
Wykres 3. Dopasowane krzywe przeżycia do krzywej KM dla pacjentów >45 r.ż.	42
Wykres 4. Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2022 – dane GUS	44
Wykres 5. Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2022 – dane GUS	44
.....	85
.....	86
.....	87
.....	88
Wykres 10. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego	118

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat struktury modelu – Etap 1 (0–78 tygodni).....	16
Rysunek 2. Schemat stanów tunelowych w n-csCMV	18
Rysunek 3. Schemat struktury modelu – Etap 2 (po 78 tygodniach).....	19
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji w dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego	120
Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji w dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego	122

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 107.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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. 4.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
§ 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, 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 (...)	Nie dotyczy
§ 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.	Nie dotyczy

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>	<p>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p> <hr/> <p>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>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</p> <hr/> <p>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <hr/> <p>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>
§ 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>	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. 3.6, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	Rozdz. 4.3
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	Rozdz. 2.5, 4
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6
§ 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>	Rozdz. A.1.1, A.1.2

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 opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania MBV z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w rozważanej populacji pacjentów z CMV dokonano przeglądu systematycznego z uwzględnieniem następujących baz danych medycznych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
 - AOTMiT,
 - ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - SMC (*Scottish Medicine Consortium*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 108.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – MBV; • Dorośli pacjenci po HSCT lub SOT, u których wystąpiło, niereagujące na konwencjonalne terapie przeciwwirusowe (z opornością lub bez), zakażenie CMV; • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych lub koszty. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych lub kosztów; • Interwencja inna niż MBV.

Przeszukania przeprowadzono w dniu 26 października 2023 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 109.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Indeks	Zapytanie*	Liczba wyników
#1	maribavir OR livtency OR SHP620 OR TAK-620 OR 1263W94	228
#2	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"	1 869 240
#3	#1 AND #2	5

Data przeszukania: 26 października 2023 r.

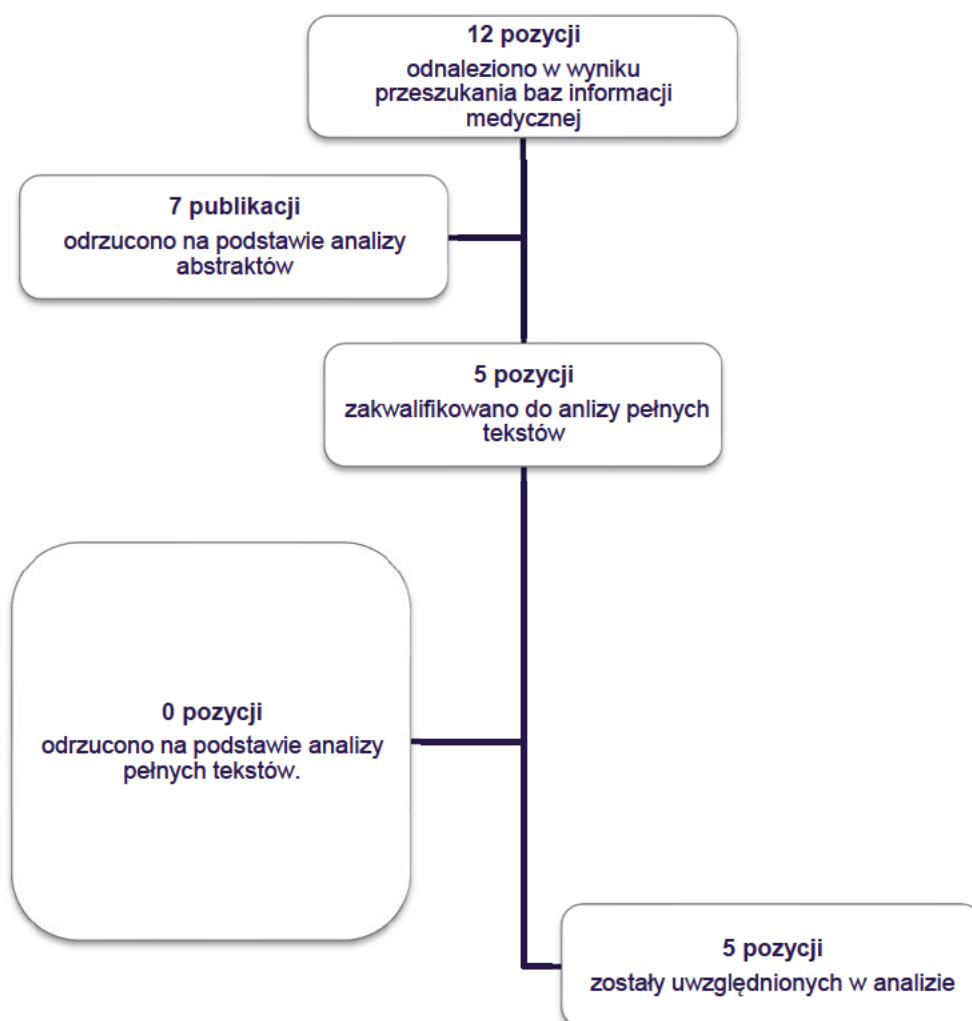
Tabela 110.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	Maribavir	2	1
	Livtency	1	
PBAC	Maribavir / Livtency	0	0
SMC	Maribavir / Livtency	1	1
ISPOR	Maribavir	2	1
	Livtency	0	0
CADTH	Maribavir / Livtency	1	1
AOTMIT	Maribavir / Livtency	1	1

Data przeszukania: 26 października 2023 r.

W ramach systematycznego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 12 publikacji (niepowtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień na podstawie tytułów i abstraktów włączono 5 publikacji. Na podstawie analizy pełnych tekstów ostatecznie uwzględniono 5 publikacji. Informacje na temat liczby odnalezionych publikacji oraz schemat ich selekcji przedstawiono na schemacie poniżej.

Wykres 10.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród populacji pacjentów z CMV przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE). Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 111.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z CMV w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	utilit* [tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	701 385
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	137 439

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#3	(cytomegalovirus OR CMV) AND (infection OR disease)	53 929
#4	#1 AND #2 AND #3	10
Data przeszukania: 10 sierpnia 2023 r.		

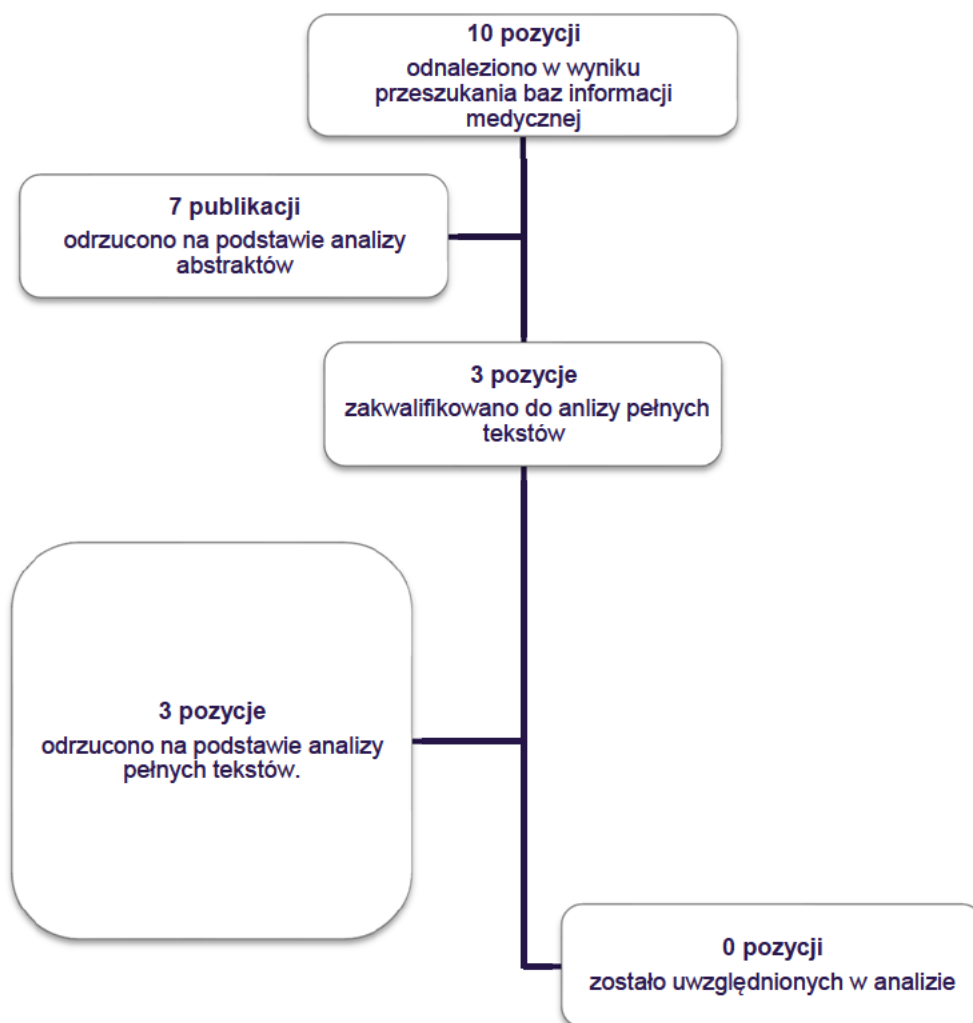
Tabela 112.

Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja: Dorośli pacjenci po HSCT lub SOT, u których wystąpiło zakażenie CMV, • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>, • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badana populacja <10 pacjentów; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

W ramach systematycznego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 10 publikacji (niepowtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 3 pozycje. Po dokonaniu selekcji włączonych publikacji, do analizy nie włączono żadnej pozycji.

Rysunek 4.
Schemat selekcji publikacji w dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego



SPADKI UŻYTECZNOŚCI DLA UTRATY PRZESZCZEPU

W celu odnalezienia danych dotyczących spadków użyteczności dla utraty przeszczepu wśród populacji pacjentów z CMV przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE). Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 113.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących jakości życia pacjentów z CMV w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	utilit* [tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	701 385
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	137 439

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#3	(graft OR transplant) AND (loss OR rejection)	158 250
#4	#1 AND #2 AND #3	244
Data przeszukania: 10 sierpnia 2023 r.		

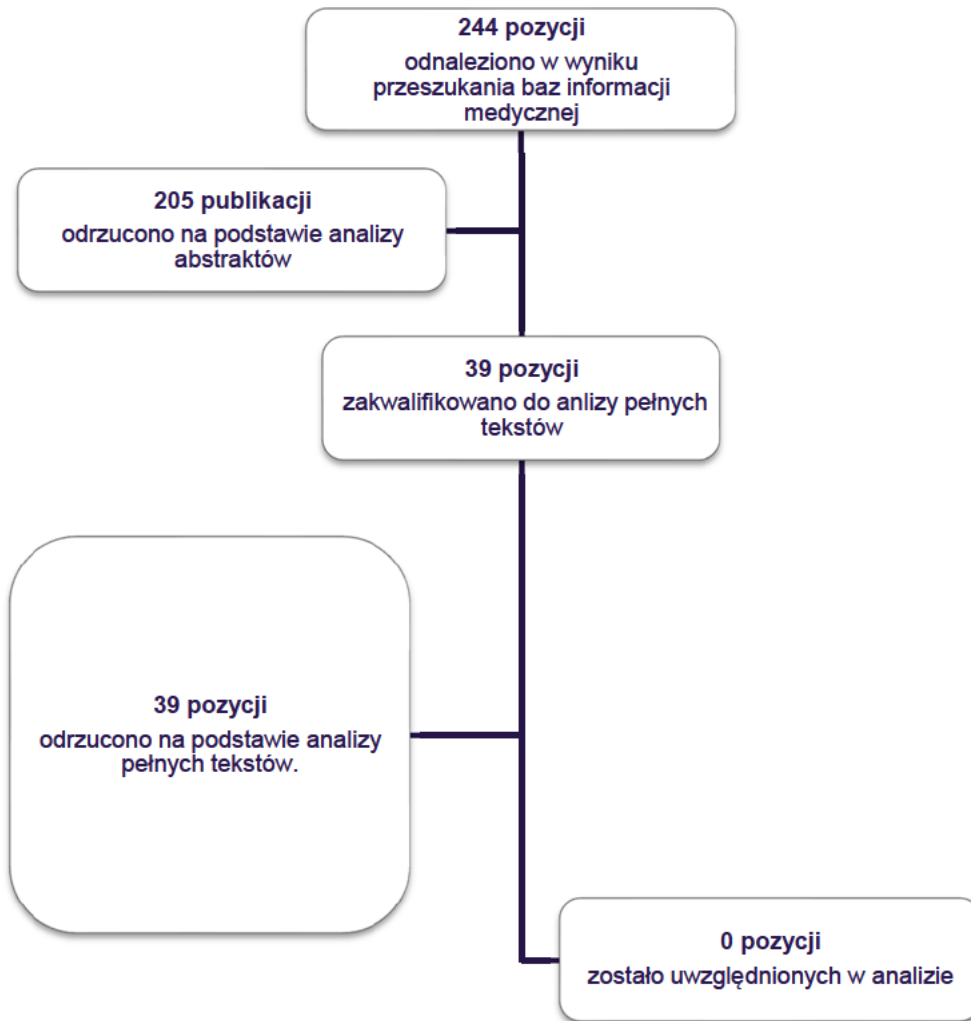
Tabela 114.

Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja: Dorośli pacjenci po SOT, u których wystąpiło zakażenie CMV, • Spadki użyteczności dla utraty przeszczepu w zależności od przeszczepianego narządu litego; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą skali EQ-5D, <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>; • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badana populacja <10 pacjentów; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

W ramach systematycznego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 244 publikacji (niepowtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień na podstawie tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 39 pozycji. Po dokonaniu selekcji włączonych publikacji, do analizy nie włączono żadnej pozycji. Odnalezione dowody nie odzwierciedlają wpływu utraty przeszczepu na jakość życia pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy tj. pacjentów z CMV.

Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji w dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 121.
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
ISPOR 2022 [68]	Pacjenci po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządu litégo, u których wystąpiło, niereagujące na konwencjonalne terapie przeciwwirusowe (z opornością lub bez) zakażenie CMV	MBV vs IAT (valgancyklowir, gancyklowir, foskarnet lub cydofowir)	2-etapowy model Markowa (3-stanowy do 18 miesiąca i 2-stanowy od 18 miesiąca), CEA/CUA	Cykl: 4 tygodnie (przez 18 miesięcy), następnie 1 rok	UK	Inkrementalne QALY: 0,221	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
CADTH 2023 [69]	Dorośli pacjenci z zakażeniem CMV po przeszczepie, którzy są oporni (z opornością genotypową lub bez) nie reagują na jedną lub więcej wcześniejszych terapii przeciwwirusowych	MBV vs IAT (valgancyklowir, gancyklowir, foskarnet lub cydofowir)	2-etapowy model Markowa (3-stanowy do 52 tyg. i 2-stanowy od 52 tyg.), CEA/CUA	Dożywotni, 3 pierwsze lata: cykl 4 tygodniowy, kolejne lata: cykl roczny	Kanada	QALY: MBV: 8,35 IAT 8,18 Inkrementalne: 0,17 LY: MBV 10,53 IAT 10,33 Inkrementalne: 0,20	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
NICE 2022 [70]	Dorośli pacjenci z zakażeniem CMV po przeszczepie, którzy są oporni (z opornością genotypową lub bez) nie reagują na jedną lub więcej wcześniejszych terapii przeciwwirusowych	MBV vs IAT (valgancyklowir, gancyklowir, foskarnet lub cydofowir)	2-etapowy model Markowa (3-stanowy do 52 tyg. i 2-stanowy od 52 tyg.), CEA/CUA	Dożywotni, 3 pierwsze lata: cykl 4 tygodniowy, kolejne lata: cykl roczny	UK	QALY: MBV: 6,02 IAT 5,89 Inkrementalne: 0,13 LY: MBV: 8,39 IAT: 8,23 Inkrementalne: 0,16	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
AOTMiT 2023 [44]	Dorośli pacjenci z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet, którzy przeszli HSCT lub SOT	MBV Walgancyklowir Letermowir Foskarnet Cydofowir	Porównanie kosztów	8 tygodni	Polska	Koszty: MBV: dane niejawne Walgancyklowir: 1 580,80 zł Letermowir: 145 800 zł Foskarnet: dane niejawne Cydofowir: dane niejawne	Brak
SMC 2023 [71]	Dorośli pacjenci z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet, którzy przeszli HSCT lub SOT	MBV vs IAT (walgancyklowir, gancyklowir, foskarnet lub cydofowir)	2-etapowy model Markowa (3-stanowy do 39,2 tygodnia i 2-stanowy od 39,2 tygodnia), CUA	Cykl: 4 tygodnie (przez 3 lata), następnie 1 rok	Szkocja	Dominacja MBV	bd