

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



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: 27.10.2023

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. Dodatkowo w analizie wpływu na budżet zaktualizowano obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej ze względu na pojawienie się bardziej aktualnych danych w zakresie liczby przeszczepów w Polsce.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Takeda Pharma sp. z o.o.

ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

[Redacted text block]


Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy.....	9
1.2. Stan aktualny.....	9
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	13
1.4. Założenia analizy.....	14
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	16
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	16
2.2. Forma analizy.....	17
2.3. Perspektywa analizy.....	17
2.4. Horyzont czasowy	17
2.5. Populacja docelowa.....	18
2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	46
2.7. Zużycie zasobów	52
2.8. Koszty.....	61
2.9. Analiza wrażliwości.....	73
3. WYNIKI ANALIZY	75
3.1. Populacja docelowa.....	75
3.2. Scenariusz istniejący	75
3.3. Scenariusz nowy	76
3.4. Wydatki inkrementalne	77
3.5. Podsumowanie.....	78
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	80
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	80
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	80
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	83
6. OGRANICZENIA	85
7. DYSKUSJA	86
8. BIBLIOGRAFIA	89
9. SPIS ELEMENTÓW.....	93

9.1. Spis tabel.....	93
9.2. Spis wykresów.....	95
9.3. Spis rysunków	96
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	97
ANEKS A.	99
A.1. Analiza wrażliwości.....	99
A.1. Przegląd badań epidemiologicznych	104
A.2. Statystyki NFZ – dane dla przeszczepień narządów litych	106

Indeks skrótów

Alo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BIM	Model globalny BIA (<i>Budget Impact Model</i>)
CMV	Wirus cytomegalii (<i>Cytomegalovirus</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
D+	Dawca seropozytywny (<i>Seropositive Donor</i>)
D-	Dawca seronegatywny (<i>Seronegative Donor</i>)
GvHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>Graft versus Host Disease</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
IAT	Terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowiru / walgancyklowiru / foskarnet / cydofowir) (<i>Investigator-Assigned Therapy</i>)
LTV	Letermowir
MBV	Maribawir
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program Lekowy
R+	Biorca seropozytywny (<i>Seropositive Recipient</i>)

- R-** Biorca seronegatywny
(*Seronegative Recipient*)
- RR** Ryzyko względne
(*Relative Risk*)
- 
- RWD** Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
(*Real-World Data*)
- SOT** Przeszczepienie narządu litego
(*Solid Organ Transplantation*)
- TEAE** Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
(*Treatment Emergent Adverse Event*)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego maribawiru (Livtency®) w terapii dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu łitego (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.

- **Metodyka**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2025 roku. W analizie założono, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt Livtency® będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL).

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu łitego (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.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie ogólnodostępnych danych Poltransplant, [REDACTED], danych NFZ oraz danych z badań epidemiologicznych.

W ramach analizy dokonano adaptacji modelu *Budget Impact Model for Maribavir in Cytomegalovirus* [1] dostarczonego przez Zamawiającego. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków i ich podania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania leczenia, koszt leczenia reinfekcji CMV oraz koszty związane z utratą przeszczepu. Wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem liczebności populacji docelowej oraz przyjętego rozpowszechnienia terapii.

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt Livtency® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Założono, że pacjenci będą poddawani terapii zaordynowanej z użyciem gancyklowiru / walgancyklowiru / foskarnetu / cydofowiru (IAT, ang. *investigator-assigned therapy*). W scenariuszu nowym założono, że produkt Livtency® będzie finansowany w populacji docelowej w ramach uzgodnionego z MZ projektu PL. [REDACTED]

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w

scenariuszu nowym i istniejącym. [REDACTED]

- **Wyniki**

Populacja

[REDACTED]

Scenariusz istniejący

[REDACTED]

Scenariusz nowy

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

- **Wnioski końcowe**

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Livtency® ze środków publicznych spowoduje [REDACTED] Jednocześnie pozytywna decyzja o refundacji terapii maribawirem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne leczenia infekcji CMV o terapię skuteczniejszą i o lepszym profilu bezpieczeństwa niż IAT i będzie odpowiedzią na dotychczas niezaspokojone potrzeby zdrowotne u dorosłych pacjentów z potransplantacyjnym zakażeniem CMV, którzy nie odpowiadali na dostępne leczenie. Ponadto dzięki doustnej drodze podania terapia jest wygodniejsza w porównaniu z pozostałymi lekami anty-CMV, które wymagają podania dożylnego w warunkach szpitalnych. MBV jest pierwszym i jedynym lekiem zarejestrowanym w populacji chorych po przeszczepieniach z CMV niereagującym na uprzednio stosowane leczenie i ma status leku sierociego.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego maribawiru (Livtency®) stosowanego 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 foskarnet.

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

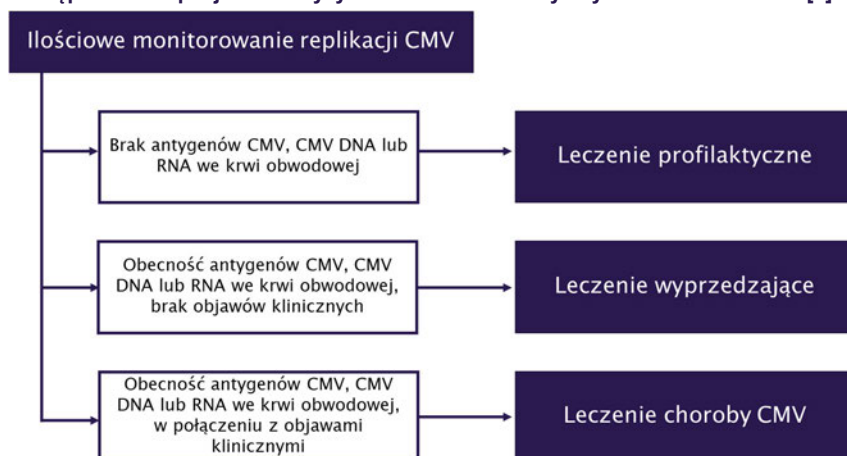
1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Postępowanie u pacjentów z ryzykiem zakażenia CMV obejmuje:

- chemioprophylaktykę u biorców wysokiego ryzyka (np. dawca CMV pozytywny, biorca CMV negatywny; przeszczepienie płuca, pacjenci poddani immunosupresji o silnym wpływie na reaktywację CMV),
- leczenie wyprzedzające (ang. *pre-emptive*) – rozpoczęcie leczenia po stwierdzeniu wiremii i przed wystąpieniem objawów klinicznych, wymaga regularnego monitorowania wiremii,
- leczenie objawowego zakażenia lub choroby CMV oraz modyfikację terapii immunosupresyjnej (Rysunek 1) [2].

Rysunek 1.
Postępowanie u pacjentów z ryzykiem zakażenia / aktywnym zakażeniem CMV [2]



W leczeniu profilaktycznym oraz w terapii aktywnego zakażenia CMV wykorzystuje się najczęściej: gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet i cydofowir, niemniej żaden z tych leków nie posiada wskazania rejestracyjnego w leczeniu pacjentów po SOT lub po allo-HSCT. Acyklowir i jego pochodna walacyklowir nie są zalecane w terapii aktywnego zakażenia CMV, były stosowane w leczeniu profilaktycznym, niemniej charakteryzują się mniejszą skutecznością od gancyklowiru [2].

Czas trwania leczenia lekami anti-CMV określa się na podstawie monitorowania wirerii. Podczas leczenia zaleca się przeprowadzanie oznaczenia cotygodniowo. Terapię powinno się kontynuować do momentu uzyskania eradykacji wirusa potwierdzonej w dwóch kolejnych oznaczeniach po co najmniej 2 tygodniach terapii [2].

Podczas leczenia anti-CMV może wystąpić oporność na leki przeciwwirusowe. Wyróżnia się oporność kliniczną – zależną od stanu pacjenta oraz oporność wirusową – zależną od mutacji w genomie wirusa. Oporność na gancyklowir zwykle związana jest z mutacją CMV w *locus* UL97 kinazy wirusowej warunkującej fosforylację leku do postaci aktywnej. Mutacja może dotyczyć również genu UL54, kodującego wirusową polimerazę DNA – przeciwko której skierowane są wszystkie aktualnie stosowane leki anti-CMV. Częściej występuje jednak oporność kliniczna, która może być obserwowana u biorców z głębokim upośledzeniem odporności lub suboptymalną ekspozycją na lek. Oporność należy każdorazowo podejrzewać w przypadku narastania wirerii lub nasilenia ciężkości choroby podczas trwającej dłużej niż 6 tyg. terapii optymalną dawką leku. W przypadku stwierdzenia oporności możliwości terapeutyczne są znacznie ograniczone. Dobór odpowiedniej terapii powinien być poprzedzony badaniami genotypowania i dostosowany do stwierdzonego rodzaju oporności na leki. Zwykle stosuje się foscarnet w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwwirusowymi (gancyklowir w zmniejszonej dawce, cydofowir). Niemniej z terapią foscarnetem związane jest wysokie ryzyko nefrotoksyczności [2].

W listopadzie 2022 roku maribawir (MBV) został zarejestrowany w populacji dorosłych pacjentów po SOT lub HSCT z zakażeniem i/lub chorobą CMV niereagującą i/lub z opornością na jedną lub więcej wcześniejszych terapii przeciwwirusowych (gancyklowirem, walgancyklowirem, cydofowirem lub

foskarnetem). MBV jest silnym i selektywnym lekiem o nowym mechanizmie działania, biodostępnym po podaniu doustnym. MBV jest konkurencyjnym inhibitorem kinazy białkowej UL97 – hamuje kilka etapów cyklu życiowego wirusa, w tym replikację i dojrzewanie DNA CMV, enkapsydację oraz wydostawanie się DNA CMV z jądra komórkowego. Działa na inne cele niż konwencjonalne terapie anty-CMV, przez co przewiduje się, że będzie skuteczny przeciwko opornym szczepom CMV. Ponadto dzięki doustnej drodze podania terapia jest wygodniejsza w porównaniu z pozostałymi lekami anty-CMV, które wymagają podania dożylnego w warunkach szpitalnych [2].

Aktualnie dostęp do leczenia CMV w Polsce dla pacjentów po transplantacji SOT lub HSCT możliwy jest w ramach:

- listy leków refundowanych (wykaz A – leki dostępne w aptece na receptę) [3];
- 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*) [3];
- importu docelowego [3].

W zakresie wskazań pozarejestacyjnych, walgancyklowir jako produkt leczniczy Valhit oraz w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej – produkt leczniczy Valcyte, refundowane są w leczeniu zakażenia CMV po transplantacji narządów lub szpiku [3].

Dodatkowo, produkty lecznicze zawierające substancje czynne gancyklowir i foskarnet mogą być finansowane dla pacjentów hospitalizowanych w ramach świadczenia „ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu >3 dni” dostępnego w Katalogu produktów odrębnych [4].

Cydofowir natomiast może być sprowadzany w trybie importu docelowego i stosowany w ramach hospitalizacji na zasadach takich jak gancyklowir i foskarnet [4].

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2024 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2025–2026.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano poniżej. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi ██████████ osoby.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2024 roku

Parametr	Pacjenci po allo-HSCT	Pacjenci po SOT
Liczba pacjentów po przeszczepie allo-HSCT/SOT	■	2 162
Odsetek dorosłych pacjentów	84,2%	95,2%
Liczba dorosłych pacjentów, u których dokonano przeszczepu allo-HSCT	■	2 057
Częstość występowania infekcji CMV	24,4%	26,1%
Liczba dorosłych pacjentów, u których wystąpiła infekcja CMV	■	537
Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	100%	59,5%
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	■	320
Odsetek pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie	14,9%	20,0%
Liczba pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie	■	64
Liczba pacjentów z nawrotami/nowym epizodem z infekcją niereagującą na leczenie	■	16
Aktualna liczebność populacji docelowej	■	

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2024 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2). Szczegółowe obliczenia przedstawione są w załączonym pliku obliczeniowym.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizy wynoszą około ■ rocznie.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2024 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	■

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie preparat Livtency® nie jest finansowany ze środków publicznych. Tym samym przyjmuje się, że liczba pacjentów stosujących ten lek wynosi 0.

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Livtency® jest wskazany w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i/lub choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT) [5]. Populacja docelowa jest identyczna z populacją rejestracyjną.

Zgodnie z powyższym przyjęto, że liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, jest równa aktualnej liczebności populacji docelowej (por. rozdz. 1.2.2), tj. ■■■■ pacjentów (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	■■■■

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 oraz art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [6] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku w sytuacji, gdy nie zostają spełnione następujące warunki względem leków w istniejących grupach:

1. posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania,
2. podobna skuteczność,
3. podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Aktualnie preparat Livtency® nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu [3]. Ponadto nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłby lek o tej samej nazwie międzynarodowej (tj. preparat zawierający maribawir) lub innej nazwie międzynarodowej, przy jednoczesnym podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do preparatu maribawiru. Nie istnieje również grupa limitowa, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do preparatu maribawiru, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie spełnione są zatem kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W analizie klinicznej [7] wykazano, że stosowanie terapii złożonej z maribawiru daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do alternatywnych terapii leczenia CMV, w związku z tym spełnione są

kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej. W analizie założono zatem utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej, w której znajdzie się lek Livtency®.

1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym od 1 stycznia 2025 roku do 31 grudnia 2026 roku.
- Analizę przeprowadzona została z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- Liczebność populacji docelowej niniejszej analizy określono w oparciu o dane raportowane na stronach Poltransplant oraz Statystyk NFZ, [REDAKTOWANE] oraz przeglądu danych epidemiologicznych.
- [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE].
- Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej dla MBV i IAT uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia reinfekcji CMV oraz koszty związane z utratą przeszczepu.
- Wydatki w populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem liczebności populacji docelowej, przyjętego rozpowszechnienia i polskich danych kosztowych wprowadzonych do globalnego modelu BIM.
- Zgodnie z konstrukcją modelu globalnego BIM [1], dla każdego pacjenta z populacji docelowej wszelkie koszty związane z infekcją CMV, w tym koszty leczenia reinfekcji CMV, naliczane są tylko w roku kalendarzowym, w którym pacjent rozpoczął leczenie MBV lub IAT, co może stanowić ograniczenie analizy. Jednakże podejście takie jest spójne z założeniami wykorzystanego na potrzeby analizy kosztów-użyteczności modelu ekonomicznego, gdzie od 78. tygodnia nie jest śledzony status CMV [9].

W poniższej tabeli (Tabela 4) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 4.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencja
Dane populacyjne	Liczba pacjentów, u których dokonano przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych / Liczba pacjentów, u których dokonano przeszczepienia narządu litego	Dane Poltransplant, [redacted]	[8, 10–12]
	Odsetek pacjentów dorosłych	Statystyki NFZ	[13]
	Pozostałe parametry określające kryteria kwalifikacji do populacji docelowej	Przegląd badań epidemiologicznych	[14–16]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym	[redacted]	[8]
	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym		
Zużycie zasobów	Dawkowanie	Analiza ekonomiczna	[9]
	Częstość zdarzeń niepożądanych		
	Czas trwania terapii MBV	Rekomendacja kanadyjskiej agencji CADTH, badania o charakterze eksperymentalnym, badanie SOLSTICE	[1, 17, 18]
	Czas trwania terapii IAT		
	Częstość nawrotów infekcji CMV	Badanie SOLSTICE	[1]
	Częstość dodatkowych hospitalizacji		
	Prawdopodobieństwo utraty przeszczepu (pacjenci po SOT)	Hakimi 2017	[19]
	Prawdopodobieństwo GvHD (pacjenci po HSCT)	Analiza ekonomiczna	[9]
	MBV	Dane Wnioskodawcy	-
	Koszty IAT	[redacted], analiza ekonomiczna	[8, 9]
Koszty	Koszty podania leków		
	Koszty monitorowania leczenia	Na podstawie kosztów jednostkowych z analizy ekonomicznej i przyjętego czasu trwania leczenia	[9]
	Koszt leczenia reinfekcji CMV	Założenie na podstawie treści projektu programu lekowego	[20]
	Koszty hospitalizacji		
	Koszty związane z utratą przeszczepu	Analiza ekonomiczna	[9]
	Koszty związane z GvHD		
	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla produktu Livtency® w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT).
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2025 roku.
3. Rozpowszechnienie interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w przypadku zachowania aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący) określono na podstawie [REDACTED].
4. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego poszczególnych schematów leczenia, w tym brak refundacji preparatu Livtency® we wnioskowanym wskazaniu.

6. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z MBV oraz IAT. Uwzględniono również koszty podania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania leczenia, koszt leczenia reinfekcji CMV, koszty hospitalizacji oraz koszty związane z utratą przeszczepu.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2025–2026:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania MBV ze środków publicznych,
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu MBV ze środków publicznych.
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.

9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny, umożliwiający obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń, stanowi adaptację modelu *Budget Impact Model for Maribavir in Cytomegalovirus* [1] dostarczonego przez Zamawiającego. W arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość przeprowadzenia jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [21], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. 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 przedstawiono w ramach wariantu Per1 analizy wrażliwości.

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Livtency® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach PL począwszy od 1 stycznia 2025 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [22] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [6], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową dla maribawiru 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.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- dane Poltransplant [10–12],
- dane ze Statystyk NFZ [13],
- przeglądu danych epidemiologicznych otrzymanego od Zamawiającego [14–16], który został uzupełniony poprzez niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

Kolejne etapy oszacowań liczebności populacji docelowej zaprezentowano w poniższych podrozdziałach z podziałem na pacjentów po allo-HSCT (rozdział 2.5.1) i pacjentów po SOT (rozdział 2.5.2).

2.5.1. Pacjenci po allo-HSCT

2.5.1.1. LICZBA PACJENTÓW, U KTÓRYCH DOKONANO PRZESZCZEPIENIA ALLOGENICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Zidentyfikowano 2 źródła prezentujące dane dotyczące liczby wykonywanych w Polsce przeszczepień komórek krwiotwórczych: statystyki JGP [13] oraz biuletyny Poltransplant [10]. Statystyki JGP raportowane przez NFZ dostarczają danych odnośnie przeszczepień wykonanych w latach 2009-2023. Allotransplantacje w zależności od rodzaju i wieku dawcy rozliczane są grupami:

- *S22 – Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA,*
- *S23 – Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego,*
- *PZS02 – Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA < 18 r.ż (od 2019 roku),*
- *PZS03 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego < 18 r.ż (od 2019 roku).*

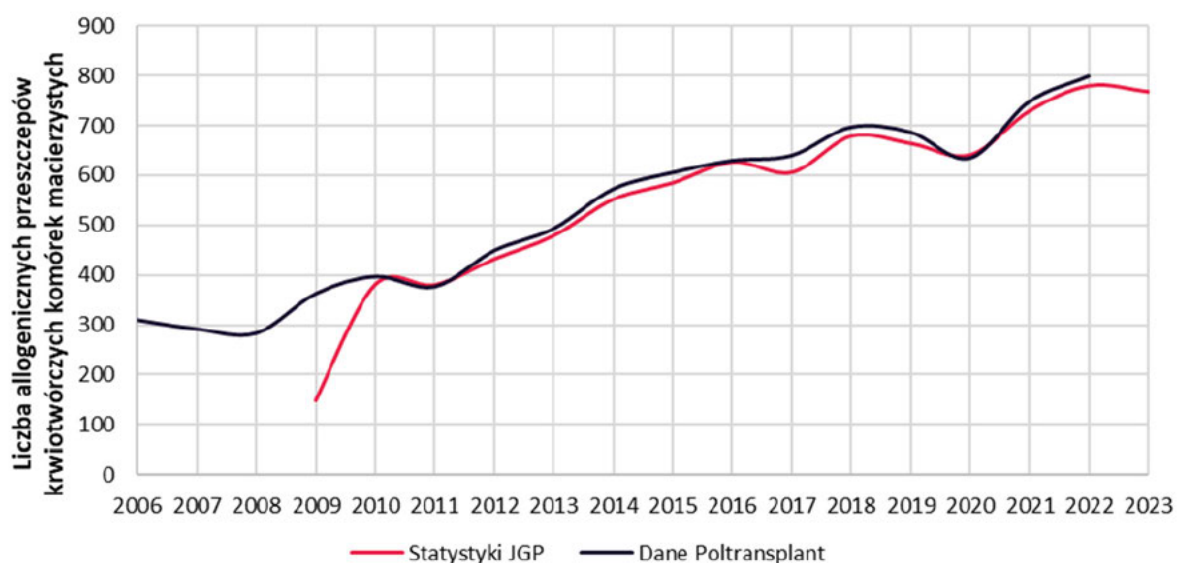
W biuletynach Poltransplant przedstawiono dane dla przeszczepień wykonanych w latach 2006-2022. Przeszczepienia wykonywane były w 19 polskich ośrodkach transplantacyjnych. W najnowszych opublikowanych statystykach Poltransplant za rok 2023 oraz okres styczeń-czerwiec 2024 r. [11, 12] nie raportowano danych dotyczących liczby pacjentów, u których dokonano przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych. Dostępne dane Poltransplant oraz dane NFZ przedstawiono poniżej (Tabela 5, Wykres 1).

Tabela 5.
Przeszczepienia allogeniczne komórek krwiotwórczych – dane Poltransplant i statystyki JGP

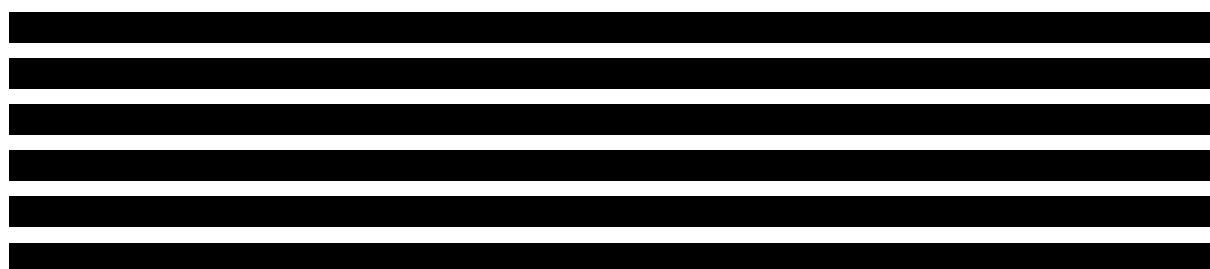
Rok	Liczba przeszczepień komórek krwiotwórczych	
	Statystyki JGP ^a	Dane Poltransplant
2006	Brak danych	310
2007	Brak danych	292
2008	Brak danych	284
2009	149 (70 / 79 / - / -)	363
2010	382 (144 / 238 / - / -)	397
2011	381 (128 / 253 / - / -)	377
2012	433 (171 / 262 / - / -)	449
2013	480 (151 / 329 / - / -)	493
2014	553 (153 / 400 / - / -)	572
2015	586 (164 / 422 / - / -)	605
2016	628 (168 / 460 / - / -)	629
2017	607 (161 / 446 / - / -)	639
2018	680 (167 / 513 / - / -)	696
2019	665 (154 / 380 / 20 / 111)	686
2020	642 (154 / 368 / 17 / 103)	634
2021	731 (134 / 477 / 25 / 95)	747
2022	781 (142 / 500 / 23 / 116)	798
2023	769 (129 / 531 / 17 / 92)	-

a) dane łączne (grupy S22/S23/PZS02/PZS03)

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



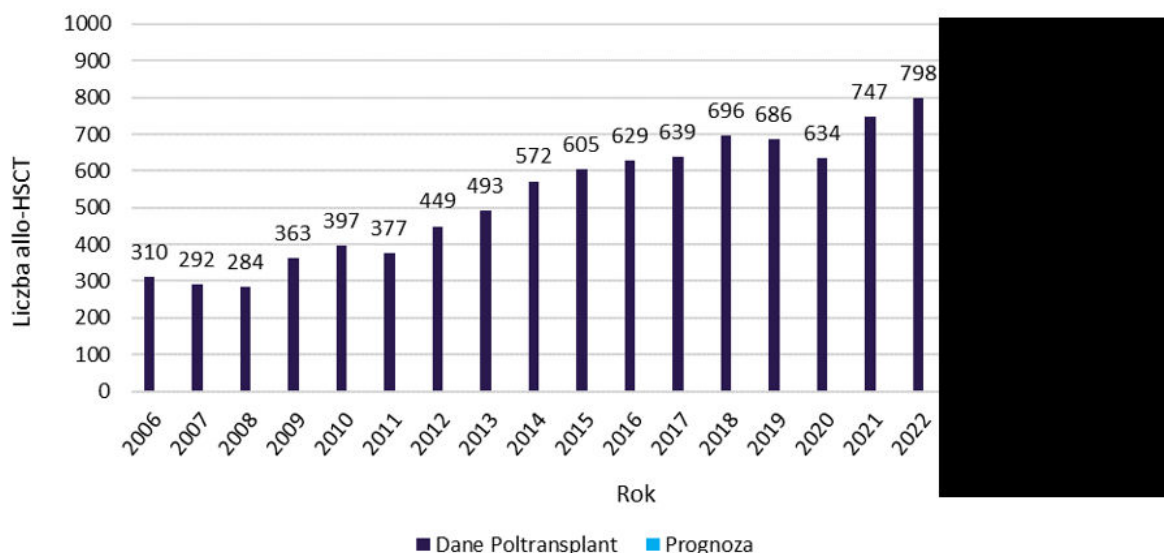
Wartości raportowane przez Poltransplant i NFZ różnią się od siebie nieznacznie. Wyjątkiem są dane dla roku 2009, tj. pierwszego roku, dla którego dostępne są statystyki JGP, a prawdopodobną przyczyną rozbieżności są niepełne dane w statystykach JGP ze względu na wdrażanie raportowania. Przedstawione dane wskazują na wzrost liczby wykonywanych w Polsce allotransplantacji w kolejnych latach. W przypadku danych Poltransplant dostępne były dane do 2022 roku, a w przypadku statystyk JGP raportowane były dodatkowo dane za rok 2023, jednakże wpisują się one w zakres wyznaczony przez wartości z poprzednich lat. Dane raportowane przez Poltransplant są prawdopodobnie bardziej kompletne, niż dane ze statystyk JGP (nieznacznie wyższa liczba allotransplantacji niż w statystykach JGP). W związku z powyższym w analizie wykorzystano dane Poltransplant. W ramach danych Poltransplant i NFZ obserwowany jest spadek liczby przeszczepów w 2020 roku. Ma to zapewne związek z pandemią COVID-19. Od 2021 roku liczba przeszczepów ponownie się zwiększa.



Finalnie liczbę pacjentów, u których zostanie wykonane allo-HSCT w latach 2023-2026 oszacowano odpowiednio na [redacted] (Wykres 2). Wartości te przyjęto w ramach analizy podstawowej.

Wykres 2.

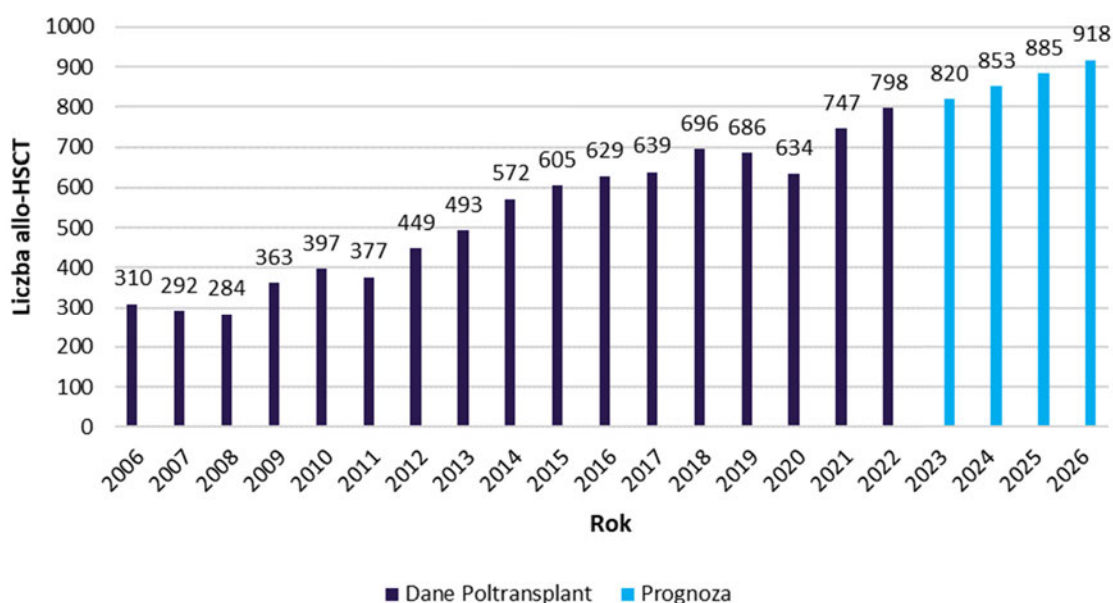
Liczba przeszczepień allogenicznych komórek krwiotwórczych w latach 2006-2026 – analiza podstawowa



W wariantcie drugim prognozy liczby allo-HSCT, do wartości z Poltransplantu dopasowano trend liniowy. Analiza danych Poltransplant wykazała, że efekt pandemii COVID-19 powodujący spadek liczby allo-HSCT w roku 2020 nie jest już widoczny, dane z lat 2021-2022 pokazały kontynuację stanu liczby przeszczepów sprzed pandemii. Liczba allo-HSCT w latach 2023-2026 została oszacowana

zatem zgodnie z prognozą liniową danych Poltransplant za lata 2006-2022. Finalnie w wariancie drugim liczbę pacjentów, u których zostanie wykonane allo-HSCT w latach 2023-2026 oszacowano odpowiednio na 820, 853, 885 oraz 918 osoby (Wykres 3).

Wykres 3.
Liczba przeszczepień allogenicznych komórek krwiotwórczych w latach 2006-2026 – wariant drugi prognozy



2.5.1.2. ODSETEK DOROSŁYCH PACJENTÓW, U KTÓRYCH DOKONANO PRZESZCZEPIENIA ALLOGENICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

Z uwagi na brak informacji w biuletynach Poltransplant [10] na temat przeszczepień allogenicznych z podziałem na biorców dorosłych i pediatrycznych, odsetek pacjentów dorosłych oszacowano na podstawie danych NFZ [9]. Hospitalizacje związane z przeszczepem allogenicznych komórek krwiotwórczych rozliczane są w ramach wspomnianych w rozdziale 2.5.1.1 grup z katalogu JGP:

- S22 – Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA,
- S23 – Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego,
- PZS02 – Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA < 18 r.ż (od 2019 roku),
- PZS03 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego < 18 r.ż (od 2019 roku).

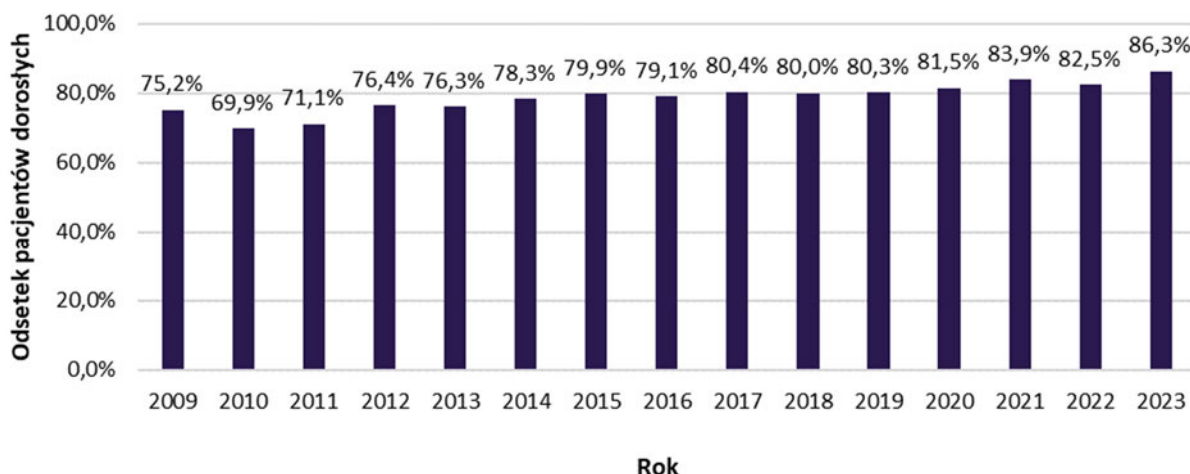
Odsetek dorosłych po przeszczepie HSCT wyznaczono na podstawie danych ze Statystyk NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w latach 2009-2023 w ramach powyższych grup JGP. Liczba hospitalizacji raportowana jest z podziałem na następujące przedziały wiekowe: poniżej 1. roku życia,

1 – 6 lat, 7 – 18 lat, 19 – 40 lat, 41 – 60 lat, 61 - 80 lat oraz 81 lat i więcej. W tabeli i wykresie poniżej zestawiono liczby hospitalizacji dorosłych pacjentów rozliczonych grupami S22, S23, PZS02 i PZS03 oraz wyznaczone na ich podstawie odsetki (Tabela 6, Wykres 4). Ze względu na obserwowany wyższy odsetek dorosłych pacjentów w ostatnich 3 latach, w analizę uwzględniono średni ważony liczbą hospitalizacji odsetek dorosłych pacjentów wśród biorców allo-HSCT w latach 2021-2023, który oszacowano na 84,2%.

Tabela 6.
Podział liczby hospitalizacji rozliczonych grupami S22, S23, PZS02 i PZS03 ze względu na wiek pacjentów

Rok	Odsetek dorosłych ^a		
	Grupa JGP S22/PZS02	Grupa JGP S23/PZS03	Razem
2009	78,6% (55/70)	72,2% (57/79)	75,2% (112/149)
2010	81,3% (117/144)	63,0% (150/238)	69,9% (267/382)
2011	78,1% (100/128)	67,6% (171/253)	71,1% (271/381)
2012	83,6% (143/171)	71,8% (188/262)	76,4% (331/433)
2013	81,5% (123/151)	73,9% (243/329)	76,3% (366/480)
2014	83,0% (127/153)	76,5% (306/400)	78,3% (433/553)
2015	84,8% (139/164)	78,0% (329/422)	79,9% (468/586)
2016	83,3% (140/168)	77,6% (357/460)	79,1% (497/628)
2017	84,5% (136/161)	78,9% (352/446)	80,4% (488/607)
2018	82,0% (137/167)	79,3% (407/513)	80,0% (544/680)
2019	88,5% (154/174)	77,4% (380/491)	80,3% (534/665)
2020	90,1% (154/171)	78,3% (369/471)	81,5% (523/642)
2021	84,9% (135/159)	83,6% (478/572)	83,9% (613/731)
2022	86,1% (142/165)	81,5% (502/616)	82,5% (644/781)
2023	88,4% (129/146)	85,9% (535/623)	86,3% (664/769)
Średni ważony liczbą hospitalizacji odsetek dorosłych na podstawie danych z lat 2021-2023			84,2%

a) w nawiasach: dorośli pacjenci/ogół pacjentów

Wykres 4.**Odsetek dorosłych po przeszczepie allo-HSCT w latach 2009-2023 na podstawie danych ze Statystyk NFZ****2.5.1.3. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA INFEKЦИИ CMV**

Częstość występowania infekcji CMV wśród pacjentów po allo-HSCT jest zależna od stanu serologicznego biorcy (R) i dawcy (D):

- wysokie ryzyko zakażenia i choroby CMV w przypadku seronegatywnego biorcy (R-), który otrzymuje przeszczep od seropozytywnego dawcy (D+) – status D+/R-;
- umiarkowane ryzyko – status R+ (w przypadku allo-HSCT ryzyko jest wysokie);
- niskie ryzyko – status D-/R- [2].

W niniejszej analizie częstość występowania infekcji CMV wśród dorosłych pacjentów po allo-HSCT wyznaczono na podstawie publikacji opisujących dane epidemiologiczne CMV zidentyfikowanych w ramach [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1). Dokładną metodykę oraz publikacje odnalezione w ramach aktualizacji przeglądu przedstawione są w dokumentach źródłowych. Dodatkowo w ramach niniejszej analizy przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

Od 1. lipca 2022 roku w ramach programu lekowego B.132. refundowana jest profilaktyka infekcji CMV z zastosowaniem letermowiru [3]. Refundacja obejmuje dorosłych biorców przeszczepu allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych ze stwierdzoną seropozytywnością biorcy względem CMV (pacjenci R+). [REDAKTOWANE]

W ramach wykorzystanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pozwalających określić częstość występowania infekcji CMV w warunkach stosowania letermowiru wśród wszystkich pacjentów R+ po allo-HSCT [14–16]. Dlatego w pierwszej kolejności poszukiwano badań

pozwalających na określenie częstości występowania infekcji CMV u pacjentów po przeszczepie allo-HSCT w podgrupie pacjentów ze stwierdzoną seropozytywnością biorcy względem CMV (pacjenci R+) oraz pacjentów bez stwierdzonej seropozytywności biorcy (R-). Do obliczeń nie włączono badań, w których pacjenci stosowali jakąkolwiek profilaktykę przeciwko infekcji CMV, ponieważ standardowa profilaktyka w tym zakresie (inna niż letermowir) u pacjentów po przeszczepie allo-HSCT nie jest rekomendowana przez wytyczne praktyki klinicznej [23].

Na podstawie danych z 10 publikacji wyznaczono, że częstość infekcji CMV wśród pacjentów seropozytywnych R+ po allo-HSCT bez zastosowania profilaktyki LTV wynosi 69,3% (Tabela 7).

Tabela 7.
Częstość infekcji CMV wśród pacjentów R+, bez uwzględnienia profilaktyki LTV – dane literaturowe

Publikacja	Liczba pacjentów R+ w badaniu	Częstość infekcji CMV wśród pacjentów R+
Koldehoff 2017 [24]	82	57,3%
Panagou 2016 [25]	199	75,4%
Robin 2017 [26]	130	47,7%
Servais 2016 [27]	147	75,5%
Camargo 2018 [28]	149	70,7%
Huang 2019 [29]	187	62,0%
Kim 2018 [30]	220	73,2%
Saullo 2020 [31]	215	64,8%
Slade 2017 [32]	58	87,9%
Zavras 2020 [33]	368	74,2%
Średnia ważona		69,3%

Zgodnie z badaniem klinicznym dla letermowiru Marty 2017 [34], ryzyko względne (RR, ang. *relative risk*) wystąpienia infekcji CMV wśród pacjentów stosujących profilaktykę LTV w porównaniu z pacjentami, którzy nie stosują profilaktyki LTV, wynosi 0,42. Po zastosowaniu wartości RR do odsetka 69,3% oszacowano, że częstość infekcji CMV wśród pacjentów R+ stosujących profilaktykę CMV po allo-HSCT wynosi 29,1% (Tabela 8).

Tabela 8.
Częstość infekcji CMV wśród pacjentów R+ po uwzględnieniu stosowania LTV

Parametr	Wartość	Źródło
Częstość występowania infekcji CMV wśród pacjentów seropozytywnych R+, bez uwzględnienia profilaktyki LTV	69,3%	Wartość wyznaczona na podstawie 10 publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Tabela 7)
RR dla pacjentów z profilaktyką LTV	0,42	Marty 2017 [34]
Częstość występowania infekcji CMV wśród pacjentów seropozytywnych R+, po uwzględnieniu profilaktyki LTV	29,1%	

Na podstawie danych z 7 publikacji wyznaczono, że częstość infekcji CMV wśród pacjentów R- po allo-HSCT bez zastosowania profilaktyki LTV wynosi 6,7% (Tabela 9).

Tabela 9.
Częstość infekcji CMV wśród pacjentów R- – dane literaturowe

Publikacja	Liczba pacjentów R- w badaniu	Częstość infekcji CMV wśród pacjentów R-
Koldehoff 2017 [24]	54	13,0%
Panagou 2016 [25]	115	0,9%
Robin 2017 [26]	78	10,3%
Camargo 2018 [28]	24	8,3%
Huang 2019 [29]	131	1,5%
Saullo 2020 [31]	148	9,5%
Slade 2017 [32]	46	13,0%
Średnia ważona		6,7%

W celu kompilacji danych dotyczących częstości infekcji CMV wśród populacji R+ i R- konieczne było wyznaczenia rozkładu tych populacji wśród pacjentów w Polsce. Odsetek pacjentów seropozytywnych (R+) wśród pacjentów po allo-HSCT wyznaczono na podstawie polskich publikacji Jaskula 2014 [35] i Zawilińska 2011 [36] (79,1%) (Tabela 10).

Tabela 10.
Rozkład populacji R+ i R- wśród polskich pacjentów po allo-HSCT

Publikacja	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek pacjentów R+	Odsetek pacjentów R-	Razem
Jaskula 2014 [35]	443	78,8%	21,2%	100%
Zawilińska 2011 [36]	55	81,8%	18,2%	100%
Średnia ważona		79,1%	20,9%	100%

Kompilując powyższe odsetki wyznaczono, że przy założeniu stosowania letermowiru u wszystkich pacjentów R+ po allo-HSCT, średnia częstość infekcji CMV po allo-HSCT wyniesie 24,4% (Tabela 11).

Tabela 11.
Częstość występowania infekcji CMV w warunkach refundacji LTV w populacji pacjentów po allo-HSCT – wartość przyjęta w analizie

Podgrupa pacjentów	Rozkład populacji R+ i R- wśród pacjentów po allo-HSCT	Częstość występowania infekcji CMV w warunkach refundacji LTV
Populacja pacjentów R+	79,1%	29,1%
Populacja pacjentów R-	20,9%	6,7%
Średnia ważona		24,4%

2.5.1.4. ODSETEK PACJENTÓW LECZONYCH Z POWODU INFЕКCJI CMV

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej konieczne było wyznaczenie odsetka pacjentów z infekcją CMV po allo-HSCT, u których stosuje się leczenie farmakologiczne z powodu tejże infekcji. W ramach dostępnych danych literaturowych odnaleziono 6 publikacji pozwalających wyznaczyć ten odsetek (Tabela 12).

Tabela 12.
Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV – pacjenci po allo-HSCT – dane literaturowe

Publikacja	Liczba pacjentów z infekcją CMV	Liczba pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV
Aparicio 2019 [37]	63	55	87,3%
Tan 2015 [38]	256	221	86,3%
Servais 2016 [27]	111	91	82,9%
Studer 2020 [39]	130	114	87,7%
Camargo 2018 [28]	109	78	71,6%
Webb 2018 [40]	105	92	85,2%
Średnia ważona			83,9%

Ze względu na specyfikę procedury przeszczepu allo-HSCT oraz ścisłego monitorowania pacjentów po jego wykonaniu należy oczekiwać, że każda powstała infekcja CMV zostanie wykryta oraz będzie odpowiednio leczona. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że 100% pacjentów z infekcją CMV po allo-HSCT zostanie objętych leczeniem przeciwwirusowym. Wartość ta jest poparta wysokim odsetkiem leczenia pacjentów wynikającym z danych literaturowych (por. Tabela 12). Ponadto założenie 100% pacjentów jest leczonych przeciwwirusowo stanowi podejście konserwatywne.

W celu zbadania tego założenia na wyniki analizy w wariancie minimalnym P1 odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV założono zgodnie z odnalezionymi danymi literaturowymi, tj. 83,9% (por. Tabela 12).

Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV po allo-HSCT zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13.
Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV – pacjenci po allo-HSCT – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	Źródło
Analiza podstawowa	100%	Założenie na podstawie specyfiki monitorowania procedury allo-HSCT
Analiza wrażliwości (wariant P1)	83,9%	Dane literaturowe (Tabela 12)

2.5.1.5. ODSETEK PACJENTÓW Z INFEKcją CMV NIEREAGUJĄCĄ NA LECZENIE

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego dla maribawiru [20], infekcja CMV nieodpowiadająca na leczenie przeciwwirusowe (ang. *refractory*) definiowana jest jako:

[REDACTED]

Publikacje odnalezione w ramach przeglądu literatury prezentowały różne definicje braku reakcji na leczenie przeciwwirusowe w kierunku CMV. W ramach niniejszej analizy wybrano te jak najbardziej zbliżone do definicji określonej w ramach uzgodnionego projektu programu lekowego. Ostatecznie uwzględniono dane z 4 publikacji (Tabela 14).

Tabela 14.
Odsetek pacjentów z infekcją CMV niereagującą na leczenie – pacjenci po allo-HSCT – dane literaturowe

Publikacja	Definicja braku reakcji na leczenie	Liczba pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	Liczba pacjentów z infekcją CMV niereagującą na leczenie	Odsetek pacjentów z infekcją CMV niereagującą na leczenie
Aparicio 2019 [37]	<i>Refractory / probable refractory CMV infections</i>	55	14	25,5%
Tan 2015 [38]	<i>Prolonged viremia >30 days</i>	221	44	14,4%
Servais 2016 [27]	<i>Treatment failure (no viral load decrease under therapy)</i>	89	8	9,0%
Camargo 2018 [28]	<i>Therapeutic failure</i>	78	12	15,4%
Srednia ważona				14,9%

2.5.1.6. ODSETEK PACJENTÓW Z NAWROTEM / KOLEJNYM EPIZODEM CHOROBY

W analizie uwzględniono fakt, że u pacjentów, którzy zareagowali na leczenie, może wystąpić nawrót choroby / kolejny epizod choroby. Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których występują nawroty / kolejne epizody choroby, określono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu literatury. Poniżej przedstawiono zidentyfikowane dane wraz z wyznaczoną średnią ważoną, którą przyjęto do dalszych obliczeń.

Tabela 15.
Odsetek pacjentów z nawrotową infekcją CMV – pacjenci po allo-HSCT – dane literaturowe

Publikacja	Liczba pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV*	Liczba pacjentów z nawrotową CMV / z kolejnym epizodem CMV	Odsetek pacjentów z nawrotową infekcją CMV
Baltadakis 2020 [41]	34	17	50,0%
Crocchiolo 2015 [42]	65	35	53,8%
Panagou 2016 [25]	151	90	59,6%
Reekie 2020 [43]	102	41	40,2%
Robin 2017 [26]	70	26	37,1%
Servais 2016 [27]	111	60	54,1%
Huntley 2020 [44] **	200	79	39,4%
Camargo 2018 [28]	78	47	60,3%
Saullo 2020 [31]	170	77	45,3%
Balan 2015 [45]	14	bd	16,7%
Srednia ważona			47,6%

* W przypadku braku danych nt liczby pacjentów leczonych uwzględniono dane dotyczące liczby pacjentów z infekcją CMV

** Obliczenia własne na podstawie danych z publikacji dotyczących badanych subpopulacji pacjentów

Powyższy odsetek zastosowano do pacjentów, którzy wcześniej zareagowali na leczenie. Do liczby pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby / kolejny epizod choroby, zastosowano odsetek pacjentów leczonych przeciwwirusowo (por. rozdz. 2.5.1.4) oraz odsetek pacjentów z infekcją CMV niereagującą na leczenie (por. rozdz. 2.5.1.5). Postępowanie takie przeprowadzono trzykrotnie, uwzględniając w ten sposób możliwy przepływ pacjentów, którzy przestają reagować na leczenie w kolejnych epizodach choroby. W odnalezionych badaniach raportowano do 7 epizodów choroby. Uwzględnienie występowania nawrotów 3-krotnie generuje 2 lub mniej pacjentów niereagujących na leczenie, dalsze naliczanie powodowałoby naliczanie relatywnie niewielkiej dodatkowej liczby pacjentów. W każdym kroku obliczeń otrzymane liczby pacjentów zostały zaokrąglone w górę do najbliższej liczby całkowitej.

Poniżej przedstawiono poszczególne kroki obliczeniowe wraz z wynikami cząstkowymi.

Tabela 16.
Liczba pacjentów z nawrotową infekcją CMV po allo-HSCT – analiza podstawowa

Parametr	2025	2026
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	█	█
Odsetek pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie	14,9%	
Pacjenci z infekcją niereagującą na leczenie	█	█
Pozostali pacjenci z analizowanej populacji, którzy zareagowali na leczenie	155 (183-28)	160 (189-29)
Odsetek pacjentów z nawrotem / kolejnym epizodem infekcji CMV	47,6%	
Liczba pacjentów z nawrotem / kolejnym epizodem infekcji CMV	█	█
Liczba pacjentów z nawrotem z infekcją niereagującą na leczenie	(█*100%*14,9%)	(█*100%*14,9%)

Parametr	2025	2026
Pozostali pacjenci z analizowanej populacji, którzy zareagowali na leczenie kolejnego nawrotu	■	■
Liczba pacjentów z kolejnym nawrotem	■	■
Liczba pacjentów z kolejnym nawrotem z infekcją niereagującą na leczenie	■ (100%*14,9%)	■ (100%*14,9%)
Pozostali pacjenci z analizowanej populacji, którzy zareagowali na leczenie kolejnego nawrotu	■	■
Liczba pacjentów z kolejnym nawrotem	■	■
Liczba pacjentów z kolejnym nawrotem z infekcją niereagującą na leczenie	■ (100%*14,9%)	■ (100%*14,9%)
Liczba pacjentów z kolejnymi nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	■	■

W celu zbadania wrażliwości wyników analizy na zmienność wartości odsetka pacjentów z nawrotową infekcją CMV w analizie wrażliwości (wariant P3, P4) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości +/- 10 p.p. różnej od wartości w analizie podstawowej.

Tabela 17.
Liczba pacjentów z nawrotową infekcją CMV po allo-HSCT – analiza wrażliwości

Wariant analizy	Parametr	2025	2026
Analiza podstawowa	Odsetek pacjentów z nawrotem / kolejnym epizodem infekcji CMV		47,6%
	Liczba pacjentów z nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	■	■
Wariant P3	Odsetek pacjentów z nawrotem / kolejnym epizodem infekcji CMV		37,6%
	Liczba pacjentów z nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	■	■
Wariant P4	Odsetek pacjentów z nawrotem / kolejnym epizodem infekcji CMV		57,6%
	Liczba pacjentów z nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	■	■

Analogicznie, nawroty choroby / kolejne epizody choroby mogą wystąpić u pacjentów niereagujących na leczenie CMV. Pacjentów nawrotowych nie uwzględniono w liczebności populacji docelowej ze względu na sposób naliczania kosztów i efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej (i w konsekwencji w analizie wpływu na budżet). Nawroty u tych pacjentów modelowane są oddzielnie w ramach modelu przebiegu jednostki chorobowej w czasie.

2.5.1.7. PODSUMOWANIE

Na podstawie wartości parametrów przyjętych w poprzednich rozdziałach wyznaczono liczebność populacji docelowej po allo-HSCT w latach 2025-2026 w wariantach podstawowym analizy oraz w analizach wrażliwości.

Tabela 18.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej po allo-HSCT – analiza podstawowa

Parametr	2025	2026
Liczba pacjentów po przeszczepie allo-HSCT	■	■
Odsetek dorosłych pacjentów		84,2%
Liczba dorosłych pacjentów, u których dokonano przeszczepu allo-HSCT	■	■
Częstość występowania infekcji CMV		24,4%
Liczba dorosłych pacjentów, u których wystąpiła infekcja CMV	■	■
Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV		100%
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	■	■
Odsetek pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie		14,9%
Liczba pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie	■	■
Liczba pacjentów z nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	■	■
Liczba pacjentów z populacji docelowej	■	■

Tabela 19.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej po allo-HSCT – wariant P1 analizy wrażliwości

Parametr	2025	2026
Liczba pacjentów po przeszczepie allo-HSCT	■	■
Odsetek dorosłych pacjentów		84,2%
Liczba dorosłych pacjentów, u których dokonano przeszczepu allo-HSCT	■	■
Częstość występowania infekcji CMV		24,4%
Liczba dorosłych pacjentów, u których wystąpiła infekcja CMV	■	■
Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV		83,9%
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	■	■
Odsetek pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie		14,9%
Liczba pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie	■	■
Liczba pacjentów z nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	■	■
Liczba pacjentów z populacji docelowej	■	■

W ramach wariantu P2 analizy liczebność populacji docelowej wyznaczono jako liczbę pacjentów z wariantu podstawowego powiększoną o różnicę pomiędzy liczbą pacjentów w wariacie podstawowym a liczbą pacjentów w wariacie P1 w danym roku (Tabela 20).

Tabela 20.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej po allo-HSCT – wariant P2 analizy wrażliwości

Parametr	2025	2026
Liczebność populacji docelowej po allo-HSCT	■	■

Tabela 21.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej po allo-HSCT – wariant P3 i P4 analizy wrażliwości

Wariant analizy	2025	2026
Wariant P3	■	■
Wariant P4	■	■

2.5.2. Pacjenci po SOT

2.5.2.1. LICZBA PACJENTÓW, U KTÓRYCH DOKONANO PRZESZCZEPIENIA NARZĄDÓW LITYCH

Podobnie jak w przypadku przeszczepów komórek krwiotwórczych, także przy przeszczepach narządu litego korzystano z 2 źródeł prezentujących dane dotyczące liczby wykonywanych w Polsce przeszczepów SOT: statystyki NFZ [13] oraz biuletynu Poltransplant [10] wraz z najnowszymi statystykami opublikowanymi na stronie Poltransplant [11, 12].

Statystyki raportowane przez NFZ dostarczają danych odnośnie przeszczepień wykonanych w latach 2015-2023 w ramach świadczeń wysokospecjalistycznych oraz grup JGP:

- *Przeszczepienie płuca;*
- *Przeszczepienie wątroby;*
- *Przeszczepienie/wspomaganie serca;*
- *Przeszczepienie serca i płuca;*
- *Przeszczepienie nerki (L94 przeszczepienie nerki > 17 r. ż., L96 Przeszczepienie nerki < 18 r.ż., PZL12 Przeszczepienie nerki < 18 r.ż. *);*
- *L97 Przeszczepienie nerki i trzustki;*
- *G30 Przeszczepienie trzustki.*

Szczegółowe dane ze statystyki NFZ dotyczące przeszczepów SOT zestawiono w aneksie (rozdz. A.2).

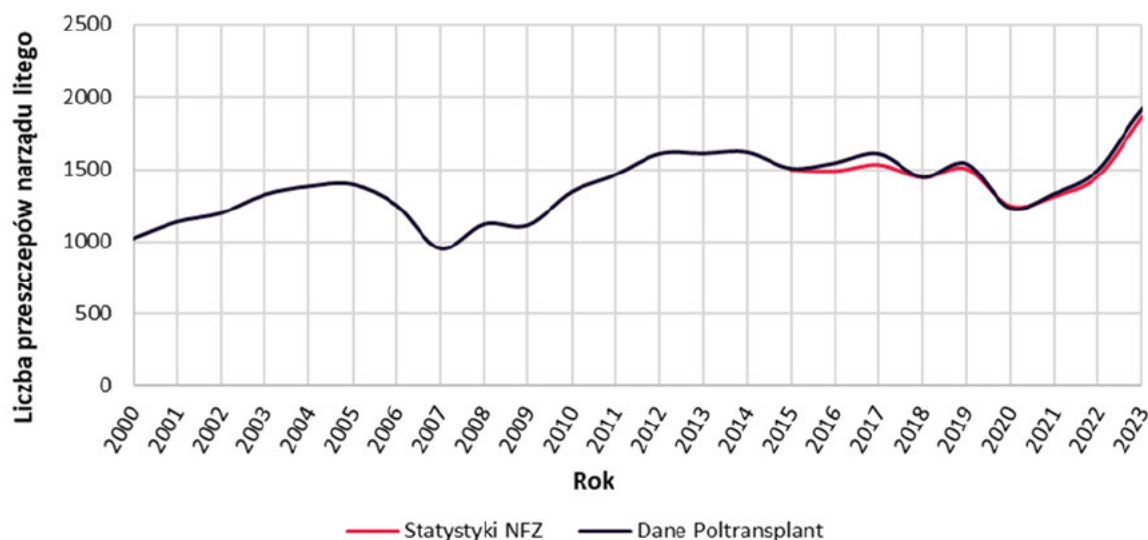
W biuletynach Poltransplant przedstawiono dane dla przeszczepień wykonanych w latach 1996-2022. Oprócz tego na stronie Poltransplant opublikowano dane dla przeszczepień narządów litych za rok 2023 oraz okres styczeń-czerwiec 2024 r. Dane zaczerpnięte z obu źródeł przedstawiono poniżej (Tabela 22, Wykres 5).

Tabela 22.
Przeszczepienia narządu litego – dane Poltransplant i statystyki JGP

Rok	Liczba przeszczepów narządu litego	
	Statystyki JGP	Dane Poltransplant
1996	Brak danych	443
1997	Brak danych	651

Rok	Liczba przeszczepów narządu litego	
	Statystyki JGP	Dane Poltransplant
1998	Brak danych	698
1999	Brak danych	755
2000	Brak danych	1 028
2001	Brak danych	1 142
2002	Brak danych	1 201
2003	Brak danych	1 328
2004	Brak danych	1 384
2005	Brak danych	1 398
2006	Brak danych	1 257
2007	Brak danych	958
2008	Brak danych	1 126
2009	Brak danych	1 118
2010	Brak danych	1 347
2011	Brak danych	1 464
2012	Brak danych	1 608
2013	Brak danych	1 610
2014	Brak danych	1 619
2015	1 499	1 508
2016	1 489	1 545
2017	1 533	1 608
2018	1 445	1 447
2019	1 506	1 541
2020	1 248	1 236
2021	1 314	1 334
2022	1 454	1 495
2023	1 866	1 910
Styczeń-czerwiec 2024	-	1 098

Wykres 5.
Przeszczepy narządów litych – dane Poltransplant i ze statystyk JGP



Wartości raportowane przez Poltransplant i NFZ różnią się od siebie nieznacznie. Prawdopodobną przyczyną rozbieżności są niepełne dane w statystykach NFZ ze względu na wdrażanie raportowania. Przedstawione dane wskazują na wzrost liczby wykonywanych w Polsce przeszczepów narządów litych w kolejnych latach, a dane raportowane przez Poltransplant są prawdopodobnie bardziej kompletne niż dane ze statystyk NFZ. W ramach danych Poltransplant i NFZ obserwowany jest spadek liczby przeszczepów w 2020 roku. Ma to zapewne związek z pandemią COVID-19. Od 2021 roku liczba przeszczepów ponownie się zwiększa.

Jednakże w roku 2023 odnotowano znaczny wzrost liczby przeszczepów litych, zarówno w danych Poltransplant, jak i w danych NFZ. Trend wzrostowy potwierdzają również częściowe dane Poltransplant za okres styczeń-czerwiec 2024 r. W dalszych rozważaniach uwzględniono dane Poltransplant ze względu na raportowane wyższe wartości liczby przeszczepów w porównaniu ze statystykami NFZ.

W celu prognozy liczby przeszczepów SOT w 2024 roku wykorzystano dane częściowe Poltransplant za okres styczeń-czerwiec 2024 r. (1 098) [12]. Następnie na podstawie danych Poltransplant [11] wyznaczono stosunek liczby przeszczepów litych wykonanych w całym roku 2023 do liczby przeszczepów litych wykonanych w I półroczu 2023 roku (Tabela 23), który następnie zastosowano do danych Poltransplant za okres styczeń-czerwiec 2024 r.

Tabela 23.
Stosunek liczby SOT w roku 2023 do liczby SOT w okresie styczeń-czerwiec 2023 – dane Poltransplant

Parametr	2023	Styczeń-czerwiec 2023	Stosunek liczby SOT w roku 2023 do liczby SOT w okresie styczeń-czerwiec 2023
Liczba przeszczepów narządu litégo	1 910	970	2,0

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że całkowita liczba przeszczepów narządu litego w 2024 roku wyniesie 2 162 (Tabela 24).

Tabela 24.

Liczba przeszczepów narządu litego w 2024 r. – prognoza na podstawie danych Poltransplant

Parametr	Styczeń-czerwiec 2024	Stosunek liczby SOT w pełnym roku do liczby SOT w okresie styczeń-czerwiec	Prognoza na pełny rok 2024
Liczba przeszczepów narządu litego	1 098	2,0 ^a	2 162

a) na podstawie danych Poltransplant dla 2023 roku

Ze względu na znaczny wzrost liczby przeszczepów w 2023 i 2024 roku nie jest możliwe wykonanie wiarygodnej regresji liniowej prognozującej liczbę SOT w latach 2025–2026. Dlatego w celu dokonania prognozy w pierwszej kolejności przeanalizowano przyrosty liczby przeszczepów SOT pomiędzy kolejnymi latami kalendarzowymi (Tabela 25);

Tabela 25.

Przyrost liczby przeszczepów SOT pomiędzy kolejnymi latami kalendarzowymi – dane Poltransplant

Rok	Liczba przeszczepów narządu litego	Przyrost liczby przeszczepów
1996	443	-
1997	651	208
1998	698	47
1999	755	57
2000	1 028	273
2001	1 142	114
2002	1 201	59
2003	1 328	127
2004	1 384	56
2005	1 398	14
2006	1 257	-141
2007	958	-299
2008	1 126	168
2009	1 118	-8
2010	1 347	229
2011	1 464	117
2012	1 608	144
2013	1 610	2
2014	1 619	9
2015	1 508	-111
2016	1 545	37
2017	1 608	63

Rok	Liczba przeszczepów narządu litégo	Przyrost liczby przeszczepów
2018	1 447	-161
2019	1 541	94
2020	1 236	-305
2021	1 334	98
2022	1 495	161
2023	1 910	415
2024	2 162 ^a	252

a) Prognoza na podstawie danych za okres styczeń–czerwiec 2024 (por. Tabela 24)

Na podstawie regresji liniowej danych Poltransplant wyznaczono średni przyrost liczby przeszczepów w latach 2000-2019 wynoszący 26. Zakres lat do analizy wybrano w ten sposób, aby wykluczyć efekt pandemii COVID-19 na trend wzrostu.

W roku 2023 odnotowano najwyższy przyrost liczby SOT – o 415 w porównaniu z rokiem 2022. Z kolei przyrost w 2024 w odniesieniu do roku 2023 jest szacowany na 252, co stanowi 60,7% przyrostu 2023-2022 (Tabela 26).

Tabela 26.

Porównanie przyrostów przeszczepów litych w 2023 i 2024 roku – na podstawie danych Poltransplant

Parametr	Wartość
Przyrost liczby przeszczepów litych w roku 2023 w porównaniu z rokiem 2022	415
Przyrost liczby przeszczepów litych w roku 2024 w porównaniu z rokiem 2023	252
Stosunek przyrostu w 2024 do przyrostu w 2023	60,7%

Ze względu na obserwowany spadek przyrostu liczby przeszczepów w 2024 roku, w analizie przyjęto, że w kolejnych latach można się spodziewać dalszego obniżenia przyrostu liczby przeszczepów. Ze względu na brak innych danych założono, że przyrost liczby przeszczepów SOT w roku 2025 będzie wynosił 60,7% z przyrostu 252 dla 2024 roku, tj. 153. Innymi słowy przyjęto, że pomiędzy latami 2025–2024 będzie zachowana relacja przyrostów taka jak pomiędzy latami 2024-2023. Otrzymany przyrost 153 dla roku 2025 wpisuje się w zakres przyrostów obserwowany w latach 2000–2019 (por. Tabela 25). Z tego powodu w analizie podstawowej przyjęto, że przyrost liczby przeszczepów SOT w kolejnym roku 2026 będzie równy średniemu poziomowi przyrostów z lat 2000–2019, tj. 26. W ramach wariantu minimalnego P1 założono, że przyrost 26 przeszczepów będzie obserwowany zarówno w roku 2026, jak i w roku wcześniejszym 2025. Ponadto rozważono wariant maksymalny P2, w ramach którego w roku 2025 przyjęto przyrost taki jak w analizie podstawowej, tj. 153, a w roku 2026 przyjęto przyrost na poziomie 60,7% z 153, tj. 93. W wariacie maksymalnym przyjęto zatem metodykę wyznaczenia przyrostu jak dla roku 2025 (Tabela 27).

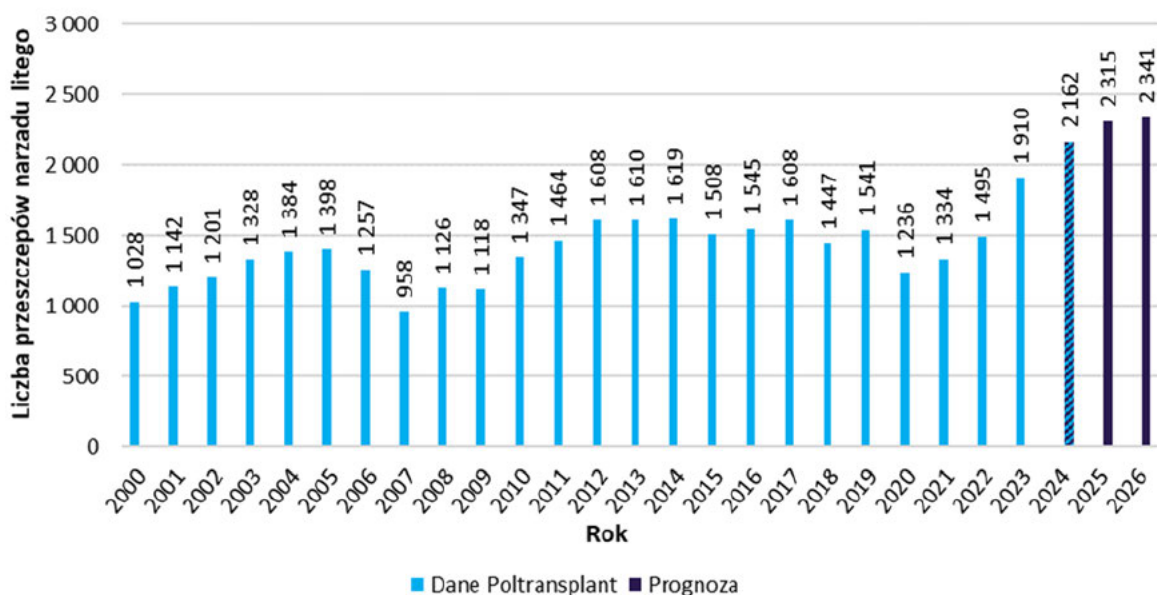
Tabela 27.
Roczne przyrosty liczby przeszczepów SOT w latach 2023–2026 – wartości przyjęte w analizie

Rok	Roczny przyrost liczby przeszczepów w odniesieniu do roku poprzedniego		
	Analiza podstawowa	Wariant P1 analizy wrażliwości (wariant minimalny)	Wariant P2 analizy wrażliwości (wariant maksymalny)
2023	415	415	415
2024	252	252	252
2025	153	26	153
2026	26	26	93

Po zastosowaniu powyższych przyrostów do danych Poltransplant za lata 2023–2024 otrzymano liczbę przeszczepów SOT w horyzoncie czasowym analizy w poszczególnych wariantach oszacowania liczebności populacji docelowej.

W analizie podstawowej liczbę przeszczepów SOT w latach 2025-2026 oszacowano odpowiednio na 2 315 oraz 2 341 (Wykres 6).

Wykres 6.
Liczba przeszczepień narządów litych w latach 2000-2026 – analiza podstawowa

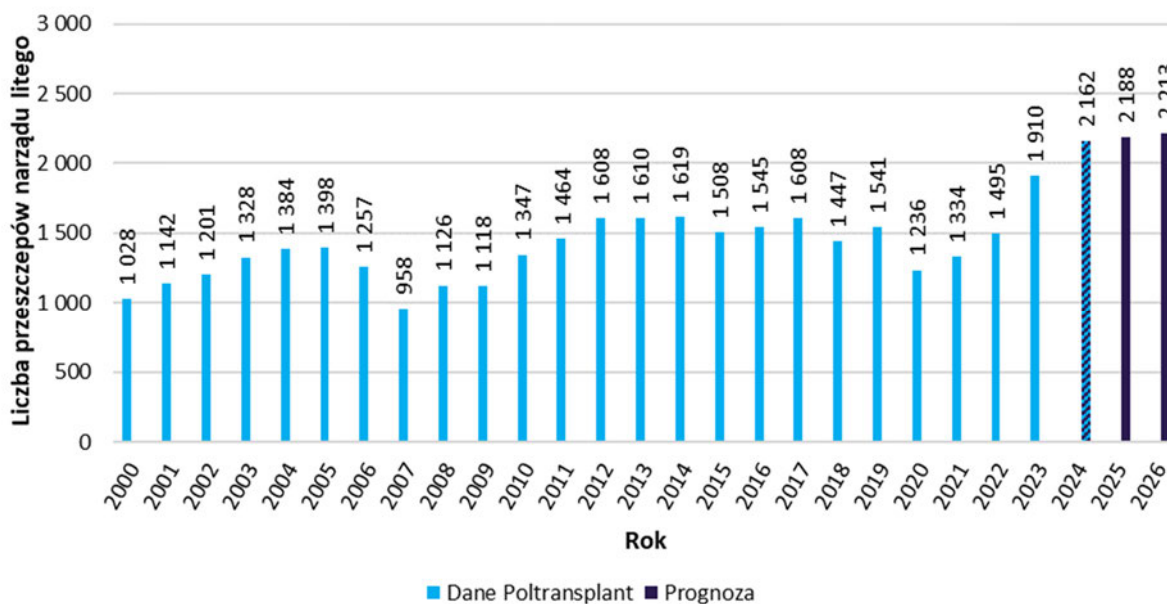


Dla roku 2024 dostępne były dane Poltransplant za okres styczeń–czerwiec

W wariantcie minimalnym P1 prognozy liczby SOT oszacowana liczba przeszczepów w latach 2025-2026 wyniosła 2 188 oraz 2 213 (Wykres 8).

Wykres 7.

Liczba przeszczepień narządów łitych w latach 2000-2026 – wariant minimalny P1 prognozy liczby SOT

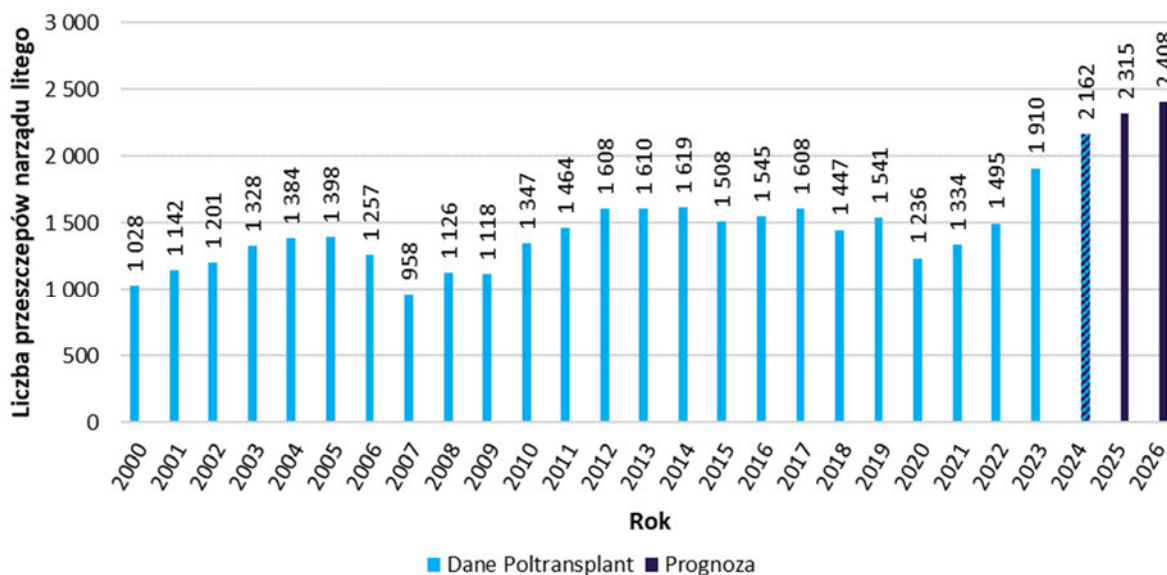


Dla roku 2024 dostępne były dane Poltransplant za okres styczeń–czerwiec

W wariantcie maksymalnym P2 liczbę przeszczepów SOT w latach 2025-2026 oszacowano odpowiednio na 2 315 oraz 2 408 (Wykres 8).

Wykres 8.

Liczba przeszczepień narządów łitych w latach 2000-2026 – wariant maksymalny P2 analizy wrażliwości



Dla roku 2024 dostępne były dane Poltransplant za okres styczeń–czerwiec

2.5.2.2. ODSETEK DOROSŁYCH PACJENTÓW, U KTÓRYCH DOKONANO PRZESZCZEPIENIA NARZĄDU LITEGO

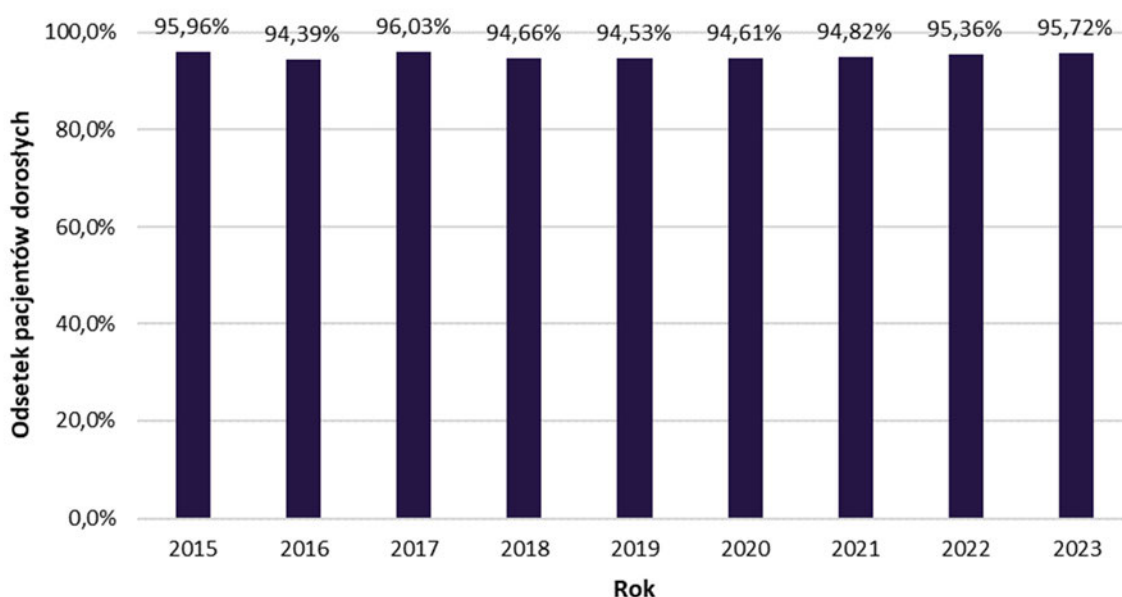
Z uwagi na brak informacji w biuletynach Poltransplantu [10] na temat przeszczepień litych z podziałem na biorców dorosłych i pediatrycznych, odsetek pacjentów dorosłych oszacowano na podstawie danych NFZ [13].

Odsetek dorosłych po przeszczepie SOT wyznaczono na podstawie danych ze Statystyk NFZ dotyczących liczby hospitalizacji w latach 2015-2023 w grupach świadczeń wysokospecjalistycznych oraz grupach JGP:

- *Przeszczepienie płuca;*
- *Przeszczepienie wątroby;*
- *Przeszczepienie/wspomaganie serca;*
- *Przeszczepienie nerki (L94 przeszczepienie nerki > 17 r. ż., L96 Przeszczepienie nerki < 18 r.ż., PZL12 Przeszczepienie nerki < 18 r.ż. *);*
- *L97 Przeszczepienie nerki i trzustki;*
- *G30 Przeszczepienie trzustki.*

W pierwszej kolejności wyznaczono odsetek dorosłych w każdej z powyższych grup obejmujących przeszczepienia SOT. Następnie wyznaczono na podstawie otrzymanych odsetków oraz liczby przeszczepów w poszczególnych grupach wyznaczono średni odsetek dorosłych wśród pacjentów po przeszczepie SOT w kolejnych latach 2015-2023 (Wykres 9). Szczegółowe dane w tym zakresie zestawiono w aneksie (rozdz. A.2).

Wykres 9.
Odsetek dorosłych po przeszczepie SOT w latach 2015-2023 na podstawie danych ze Statystyk NFZ



Na podstawie uzyskanych powyżej odsetków dorosłych w latach 2015-2023 wyznaczono średni odsetek dorosłych ważony liczbą przeszczepów SOT w tych latach zgodną z danymi NFZ. Ostatecznie w analizie przyjęto, że odsetek dorosłych wśród pacjentów, u których wykonano przeszczep SOT wynosi 95,2% (Tabela 28).

Tabela 28.
Odsetek dorosłych po przeszczepie SOT na podstawie danych ze Statystyk NFZ

Rok	Liczba przeszczepów SOT	Odsetek dorosłych
2015	1 499	96,0%
2016	1 489	94,4%
2017	1 533	96,0%
2018	1 445	94,7%
2019	1 506	94,5%
2020	1 248	94,6%
2021	1 314	94,8%
2022	1 454	95,4%
2023	1 866	95,7%
Średnia ważona		95,2%

2.5.2.3. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA INFEKЦИИ CMV

Częstość występowania infekcji CMV wśród dorosłych pacjentów po SOT wyznaczono na podstawie publikacji opisujących dane epidemiologiczne CMV zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego literatury dostarczonego przez Zamawiającego oraz jego dostępnych aktualizacji [14–16]. Zastosowaną strategię wyszukiwania, metodykę oraz publikacje odnalezione w ramach aktualizacji przeglądu przedstawione są w dokumentach źródłowych. Dodatkowo w ramach niniejszej analizy przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

Podobnie jak w przypadku wyznaczania częstości infekcji CMV po allo-HSCT (por. rozdz. 2.5.1.3), ze względu na zależność częstości występowania zakażenia CMV u pacjentów po SOT od stanu serologicznego biorcy (R) i dawcy (D), do analizy włączono jedynie badania, w których populacja wyjściowa pacjentów po SOT nie była ograniczona pod względem statusu D/R.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [23, 46] pacjenci po SOT mogą stosować profilaktykę przeciwko infekcji CMV, dlatego do analizy włączono publikacje bez względu na stosowanie profilaktyki CMV przez populację pacjentów badania lub jego brak.

Na podstawie analizy dostępnych publikacji wybrano 9 badań zagranicznych raportujących częstość infekcji CMV wśród dorosłych pacjentów po SOT. Dane zabrano w tabeli poniżej (Tabela 29) Ostatecznie odsetek pacjentów po SOT, u których wystąpiło zakażenie CMV określono na 26,1%.

Tabela 29.
Odsetek pacjentów po SOT, w których wystąpiło zakażenie CMV – dane literaturowe

Publikacja	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów z CMV	Odsetek pacjentów po SOT, u których wystąpiło zakażenie CMV
Reekie 2020 [47]	755	173	22,9%
Serrano 2018 [48]	438	126	28,8%
Hensler 2018 [49]	566	88	15,5%
Nagai 2016 [50]	161	28	17,4%
Jaamei 2018 [51]	69	30	43,5%
Lollinga 2017 [52]	264	113	42,8%
Mahr 2015 [53]	348	114	32,8%
Ritta 2015 [54]	80	24	30,0%
Strakosha 2017 [55]	42	15	35,7%
Średnia ważona			26,1%

2.5.2.4. ODSETEK PACJENTÓW LECZONYCH Z POWODU INFEKCJI CMV

Odsetek pacjentów z infekcją CMV po SOT, u których stosuje się leczenie farmakologiczne z powodu tejże infekcji wyznaczono na podstawie danych z 3 publikacji raportujących szukane dane odnalezionych w ramach przeglądu literatury (Tabela 30). W przeciwieństwie do danych dotyczących odsetka pacjentów leczonych z powodu CMV po allo-HSCT (por. rozdz. 2.5.1.4), dane literaturowe dla przeszczepów litych wskazują, że duża część pacjentów z infekcją CMV po SOT nie jest leczona. Dlatego przyjęcie rozważanego odsetka na poziomie 100%, tak jak to założono dla allo-HSCT, wydaje się być nieuzasadnione.

Tabela 30.
Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV – pacjenci po SOT – dane literaturowe

Publikacja	Liczba pacjentów z infekcją CMV	Liczba pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV
Molina-Ortega 2019 [56]	64	38	59,4%
Durante-Mangoni 2015 [57]	232	139	59,9%
Jaamei 2018 [51]	30	17	56,7%
Średnia ważona			59,5%

2.5.2.5. ODSETEK PACJENTÓW Z INFEKCJĄ CMV NIEREAGUJĄCĄ NA LECZENIE

Publikacje odnalezione w ramach przeglądu literatury prezentowały różne definicje braku reakcji na leczenie przeciwwirusowe w kierunku CMV. Podobnie jak w przypadku pacjentów po allo-HSCT, w ramach oszacowania liczebności populacji docelowej po SOT wybrano 2 publikacje, w których

definicje infekcji niereagującej na leczenie były jak najbardziej zbliżone do definicji określonej w ramach uzgodnionego projektu programu lekowego [20] (Tabela 31).

Tabela 31.
Odsetek pacjentów z infekcją CMV niereagującą na leczenie – pacjenci po SOT – dane literaturowe

Publikacja	Definicja braku reakcji na leczenie	Liczba pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	Liczba pacjentów z infekcją CMV niereagującą na leczenie	Odsetek pacjentów z infekcją CMV niereagującą na leczenie
Fisher 2017 [58]	<i>Refractory viremia</i>	146	29	19,9%
Nagai 2016 [50]	<i>Documented resistance secondary to UL54 mutation and/or refractory or unresponsive CMV infection to ganciclovir treatment alone.</i>	34	7	20,6%
Średnia ważona				20,0%

W trakcie prac nad analizą odnaleziono publikację Grossi 2022 [59], w której przedstawiono wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2019 roku wśród transplantologów, dotyczącego postępowania z CMV wśród pacjentów po SOT, dla którego uzyskano 224 odpowiedzi z 41 państw. W ramach tego badania eksperci wskazywali m.in. częstość występowania oporności na gancyklowir u pacjentów z infekcją CMV po SOT:

- 180 respondentów (80%) wskazało, że częstość wystąpienia oporności na gancyklowir nie przekracza 1%,
- według 39 respondentów (17%) częstość wystąpienia oporności na gancyklowir wynosi 1-5%,
- tylko 5 respondentów wskazało odsetek 6-10%.

Na podstawie powyższych wartości wyznaczono, że oporność na leczenie przeciwwirusowe CMV u pacjentów po SOT wynosi średnio 1,9%. Jest to wartość znacznie niższa niż uwzględniona w analizie (por. Tabela 31). Należy jednak zwrócić uwagę na rozbieżność uwzględnionych pojęć – w niniejszej analizie uwzględniono odsetek pacjentów z zakażeniem CMV i (lub) chorobą **niereagującą (z opornością lub bez)** na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowiru, walgancyklowiru, cydofowiru lub foskarnet (ang. *refractory*), podczas gdy publikacja Grossi 2022 podaje jedynie dane dla **oporności na leczenie przeciwwirusowe** (ang. *resistant*), która jest terminem węższym niż choroba niereagująca na leczenie [2, 20]. Publikacje odnalezione w ramach przeglądu literatury i włączone do oszacowania liczebności populacji docelowej prezentowały różne definicje braku reakcji na leczenie przeciwwirusowe w kierunku CMV [14–16]. W ramach przeprowadzonego oszacowania wybrano te jak najbardziej zbliżone do definicji określonej w ramach uzgodnionego projektu programu lekowego. Nie uwzględniano przy tym publikacji prezentujących jedynie częstość oporności na leczenie, ponieważ nie obejmuje ona wszystkich pacjentów niereagujących na leczenie. Wykorzystanie w oszacowaniu jedynie odsetka wystąpienia oporności na leczenie najprawdopodobniej zaniżałoby liczebność populacji docelowej, ponieważ wykluczyłoby pacjentów nieodpowiadających na leczenie bez wystąpienia oporności (a pacjenci tacy zgodnie z kryteriami programu lekowego również

kwalifikują się do populacji docelowej). Z tego samego powodu również dane z publikacji Grossi 2022 nie zostały uwzględnione w oszacowaniach analizy.

2.5.2.6. ODSETEK PACJENTÓW Z NAWROTEM / KOLEJNYM EPIZODEM CHOROBY

Analogicznie jak dla pacjentów po allo-HSCT w analizie uwzględniono również pacjentów z nawrotową infekcją CMV niereagującą na leczenie. Poniżej przedstawiono zidentyfikowane dane wraz z wyznaczoną średnią ważoną, którą przyjęto do dalszych obliczeń.

Tabela 32.
Odsetek pacjentów z nawrotową infekcją CMV – pacjenci po SOT – dane literaturowe

Publikacja	Liczba pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV*	Liczba pacjentów z nawrotową CMV / z kolejnym epizodem CMV	Odsetek pacjentów z nawrotową infekcją CMV
Reekie 2020 [47]	173	bd	40%
Serrano 2018 [48]	126	44	34,9%
Kabbani 2019 [60]	59	29	49,2%
Monforte 2017 [61]	37	11	29,7%
Średnia ważona			38,8%

* W przypadku braku danych dot. liczby pacjentów leczonych uwzględniono dane dotyczące liczby pacjentów z infekcją CMV

Powyższy odsetek zastosowano do pacjentów, którzy wcześniej zareagowali na leczenie. Do liczby pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby / kolejny epizod choroby, zastosowano odsetek pacjentów leczonych przeciwwirusowo (por. rozdz. 2.5.2.4) oraz odsetek pacjentów z infekcją CMV niereagującą na leczenie (por. rozdz. 2.5.2.5). Postępowanie takie przeprowadzono trzykrotnie, uwzględniając w ten sposób możliwy przepływ pacjentów, którzy przestają reagować na leczenie w kolejnych epizodach choroby. W odnalezionych badaniach raportowano do 7 epizodów choroby. Uwzględnienie występowania nawrotów 3-krotnie generuje 1 lub mniej pacjentów niereagujących na leczenie, dalsze naliczanie powodowałoby naliczanie relatywnie niewielkiej dodatkowej liczby pacjentów. W każdym kroku obliczeń otrzymane liczby pacjentów zostały zaokrąglone w górę do najbliższej liczby całkowitej.

Poniżej przedstawiono poszczególne kroki obliczeniowe wraz z wynikami cząstkowymi.

Tabela 33.
Liczba pacjentów z nawrotową infekcją CMV po SOT – analiza podstawowa

Parametr	2025	2026
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	342	346
Odsetek pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie	20,0%	
Pacjenci z infekcją niereagującą na leczenie	69	70
Pozostali pacjenci z analizowanej populacji, którzy zareagowali na leczenie	273 (342-69)	276 (346-70)
Odsetek pacjentów z nawrotem / kolejnym epizodem infekcji CMV	38,8%	

Parametr	2025	2026
Liczba pacjentów z nawrotem / kolejnym epizodem infekcji CMV	106	107
Liczba pacjentów z nawrotem z infekcją niereagującą na leczenie	13 (106*59,5%*20,0%)	13 (107*59,5%*20,0%)
Pozostali pacjenci z analizowanej populacji, którzy zareagowali na leczenie kolejnego nawrotu	50 (63-13)	51 (64-13)
Liczba pacjentów z kolejnym nawrotem	19 (38,8%*50)	20 (38,8%*51)
Liczba pacjentów z kolejnym nawrotem z infekcją niereagującą na leczenie	3 (19*59,5%*20,0%)	3 (20*59,5%*20,0%)
Pozostali pacjenci z analizowanej populacji, którzy zareagowali na leczenie kolejnego nawrotu	9 (12-3)	9 (12-3)
Liczba pacjentów z kolejnym nawrotem	3 (38,8%*9)	3 (38,8%*9)
Liczba pacjentów z kolejnym nawrotem z infekcją niereagującą na leczenie	1 (3*59,5%*20,0%)	1 (3*59,5%*20,0%)
Liczba pacjentów z kolejnymi nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	17	17

W celu zbadania wrażliwości wyników analizy na zmienność wartości odsetka pacjentów z nawrotową infekcją CMV w analizie wrażliwości (wariant P3, P4) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości +/- 10 p.p. różnej od wartości w analizie podstawowej.

Tabela 34.
Liczba pacjentów z nawrotową infekcją CMV po SOT – analiza wrażliwości

Wariant analizy	Parametr	2025	2026
Analiza podstawowa	Odsetek pacjentów z nawrotem / kolejnym epizodem infekcji CMV	38,8%	
	Liczba pacjentów z nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	17	17
Wariant P3	Odsetek pacjentów z nawrotem / kolejnym epizodem infekcji CMV	28,8%	
	Liczba pacjentów z nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	13	13
Wariant P4	Odsetek pacjentów z nawrotem / kolejnym epizodem infekcji CMV	48,8%	
	Liczba pacjentów z nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	21	22

Analogicznie, nawroty choroby / kolejne epizody choroby mogą wystąpić u pacjentów niereagujących na leczenie CMV. Pacjentów nawrotowych nie uwzględniono w liczebności populacji docelowej ze względu na sposób naliczania kosztów i efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej (i w konsekwencji w analizie wpływu na budżet). Nawroty u tych pacjentów modelowane są oddzielnie w ramach modelu przebiegu jednostki chorobowej w czasie.

2.5.2.7. PODSUMOWANIE

Na podstawie wartości parametrów przyjętych w poprzednich rozdziałach wyznaczono liczebność populacji docelowej po SOT w latach 2025-2026 w wariantach podstawowym oraz w analizach wrażliwości.

Tabela 35.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej po SOT – analiza podstawowa

Parametr	2025	2026
Liczba pacjentów po przeszczepie SOT	2 315	2 341
Odsetek dorosłych pacjentów		95,2%
Liczba dorosłych pacjentów, u których dokonano przeszczepu SOT	2 203	2 227
Częstość występowania infekcji CMV		26,1%
Liczba dorosłych pacjentów, u których wystąpiła infekcja CMV	575	582
Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV		59,5%
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	342	346
Odsetek pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie		20,0%
Liczba pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie	69	70
Liczba pacjentów z nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	17	17
Liczba pacjentów z populacji docelowej	86	87

Tabela 36.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej po SOT – wariant P1 analizy wrażliwości

Parametr	2025	2026
Liczba pacjentów po przeszczepie SOT	2 188	2 213
Odsetek dorosłych pacjentów		95,2%
Liczba dorosłych pacjentów, u których dokonano przeszczepu SOT	2 082	2 106
Częstość występowania infekcji CMV		26,1%
Liczba dorosłych pacjentów, u których wystąpiła infekcja CMV	544	550
Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV		59,5%
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	323	327
Odsetek pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie		20,0%
Liczba pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie	65	66
Liczba pacjentów z nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	16	17
Liczba pacjentów z populacji docelowej	81	83

Tabela 37.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej po SOT – wariant P2 analizy wrażliwości

Parametr	2025	2026
Liczba pacjentów po przeszczepie SOT	2 315	2 408
Odsetek dorosłych pacjentów		95,2%
Liczba dorosłych pacjentów, u których dokonano przeszczepu SOT	2 203	2 291
Częstość występowania infekcji CMV		26,1%
Liczba dorosłych pacjentów, u których wystąpiła infekcja CMV	575	598

Parametr	2025	2026
Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	59,5%	
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV	342	356
Odsetek pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie	20,0%	
Liczba pacjentów z infekcją niereagującą na leczenie	69	72
Liczba pacjentów z nawrotami z infekcją niereagującą na leczenie	17	18
Liczba pacjentów z populacji docelowej	86	90

Tabela 38.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej po SOT – wariant P3 i P4 analizy wrażliwości

Wariant analizy	2025	2026
Wariant P3	82	83
Wariant P4	90	92

2.5.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 39) zestawiono dane dotyczące liczebności populacji docelowej uwzględnione w analizie wraz z jednoczesnym wskazaniem wariantu minimalnego i maksymalnego oszacowania (wariant minimalny i maksymalny wyznaczony na podstawie sumy liczebności pacjentów z populacji docelowej z dwóch lat).

Tabela 39.
Liczebność populacji docelowej uwzględniona w analizie

Parametr	2025	2026
Analiza podstawowa		
Liczebność populacji docelowej po allo-HSCT	■	■
Liczebność populacji docelowej po SOT	86	87
Liczebność populacji docelowej	■	■
Wariant P1 (Wariant minimalny)		
Liczebność populacji docelowej po allo-HSCT	■	■
Liczebność populacji docelowej po SOT	81	83
Liczebność populacji docelowej	■	■
Wariant P2 (Wariant maksymalny)		
Liczebność populacji docelowej po allo-HSCT	■	■
Liczebność populacji docelowej po SOT	86	90
Liczebność populacji docelowej	■	■
Wariant P3		
Liczebność populacji docelowej po allo-HSCT	■	■

Parametr	2025	2026
Liczebność populacji docelowej po SOT	82	83
Liczebność populacji docelowej	■	■
Wariant P4		
Liczebność populacji docelowej po allo-HSCT	■	■
Liczebność populacji docelowej po SOT	90	92
Liczebność populacji docelowej	■	■

2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej

Przedmiotem niniejszej analizy jest ocena skutków wprowadzenia refundacji MBV w zdefiniowanej populacji docelowej dla budżetu NFZ. W celu dokonania tej oceny konieczne jest uwzględnienie aktualnej sytuacji refundacyjnej interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, jak również przewidywać co do tej sytuacji w najbliższym czasie.

2.6.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt Livtency® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Założono, że pacjenci będą poddawani terapii zaordynowanej z użyciem gancyklowiru / walgancyklowiru / foskarnetu / cydofowiru (IAT, ang. *investigator-assigned therapy*). Ze względu na sposób finansowania powyższych leków w Polsce, w analizie uwzględniono podział terapii IAT ze względu na tryb leczenia pacjentów i sposób podania leków:

[Redacted text block containing details of the existing scenario for IAT therapy, including patient distribution and administration methods.]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

2.6.2. Scenariusz nowy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

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

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

bez wystąpienia oporności wirusowej, np. przez co najmniej 8-12 tygodni. Z tego powodu agencja CADTH zbadała wpływ uwzględnienia czasu trwania terapii MBV na poziomie 12 tygodni zamiast 8 tygodni wynikających z badania SOLSTICE [62]. Czas 12 tygodni rozważany przez agencję CADTH jest zgodny z maksymalnym czasem trwania leczenia MBV w ramach uzgodnionego projektu programu lekowego [20].

W ramach analizy klinicznej [7] zidentyfikowano dwie serie przypadków, Alain 2013 oraz Avery 2010, dotyczące pacjentów leczonych eksperymentalnie przed oficjalnym zarejestrowaniem MBV w danym wskazaniu, co nie odzwierciedla standardowej praktyki klinicznej. Przypadki opisane w badaniu Avery 2010 pochodziły z ośrodków w USA, gdzie terapię MBV prowadzono w ramach ratunkowego dostępu do nowych leków w fazie badań na podstawie indywidualnych zleceń wystawianych przez lekarza prowadzącego. Natomiast pacjenci objęci badaniem Alain 2013 byli leczeni w sześciu różnych ośrodkach transplantacyjnych we Francji. Próbkę od tych pacjentów zostały przesłane do francuskiego centrum referencyjnego CNR CMV (*The French National Reference Center for CMV*), a agencja ANSM (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament*) udzieliła zgody na zastosowanie terapii eksperymentalnej. W obu przypadkach głównym celem było zapewnienie dostępu do potencjalnie ratujących życie terapii w sytuacji braku innych opcji, jednocześnie gromadząc dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leku. Na podstawie badań Alain 2013 [17] oraz Avery 2010 [18] średni czas trwania terapii MBV określono na 15,3 tygodni. W poniżej tabeli przedstawiono szczegóły (Tabela 45).

Tabela 45.
Czas trwania terapii MBV – badania o charakterze eksperymentalnym

Badanie	Liczba pacjentów	Średni czas trwania terapii MBV (liczba tygodni)
Alain 2013 [17]	11	8 tyg.
Avery 2010 [18]	6	28 tyg.
Średnia ważona		15,3 tyg. (=107,2 dni)

Wyznaczony na podstawie badań obserwacyjnych średni czas trwania terapii MBV (15,3 tyg.) przekracza 12 tygodni, tj. dopuszczalną maksymalną długość terapii MBV określoną w uzgodnionej treści programu lekowego, dlatego dane z badań Alain 2013 [17] oraz Avery 2010 [18] nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Jednocześnie analiza dostępnych danych dla MBV rzuca także światło na zmienność w czasie potrzebnym do osiągnięcia klirensu wirerii przy stosowaniu MBV. Znaczna część pacjentów osiąga klirens już w pierwszych tygodniach terapii, co podkreśla potencjał szybkiej odpowiedzi na leczenie (mediana czasu do uzyskania spadku wirerii poniżej progu oznaczalności, w dwóch kolejnych próbach badania SOLSTICE – 22 dni, a w wieloośrodkowym badaniu fazy II Papanicolaou 2019 – 24 dni) [7]. Zdolność do wczesnego uzyskania efektu terapeutycznego może być szczególnie korzystna dla pacjentów, u których dąży się do szybkiego złagodzenia objawów lub zminimalizowania ryzyka powikłań – zarówno związanych z infekcją CMV, jak i tych o charakterze jatrogennym. U niektórych pacjentów konieczne może być jednak wydłużenie

czasu terapii, co potencjalnie wynikać może z wyjściowego obciążenia wirusami, wcześniej prowadzonego leczenia, obecności mutacji warunkujących oporności czy rodzaju przyjętego przeszczepu. Doświadczenia z obecnie dostępnymi terapiami anty-CMV podkreślają, że elastyczność w doborze długości kuracji jest kluczowa, aby skutecznie reagować na zmieniające się potrzeby pacjenta oraz dynamikę wirusii. Taki personalizowany schemat leczenia MBV, dostosowany do indywidualnego przebiegu infekcji i reakcji na lek, harmonizuje z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, które zalecają monitorowanie i modyfikację terapii anty-CMV w zależności od odpowiedzi pacjenta [7].

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię MBV będą leczeni przez maksymalny czas trwania terapii dopuszczalny w ramach uzgodnionego projektu programu lekowego, tj. 12 tygodni. Wartość ta jest zgodna z kanadyjską rekomendacją CADTH [62]. W ramach wariantu MBV_D1 analizy wrażliwości czas trwania leczenia MBV przyjęto na podstawie danych z badania SOLSTICE, tj. ██████████ (Tabela 46).

Tabela 46.
Średni czas trwania terapii MBV – dane przyjęte w analizie

Wariant analizy	Średni czas trwania terapii MBV	Źródło
Analiza podstawowa	84 dni (12 tyg.)	Maksymalny czas trwania terapii w programie lekowym, Rekomendacja CADTH [62]
Wariant MBV_D1	██████████	Badanie SOLSTICE [1]

W ramach analizy ekonomicznej [9] w wariantcie podstawowym uwzględniono średni czas trwania terapii MBV zgodny z badaniem SOLSTICE ze względu na konieczność zachowania spójności pomiędzy tym parametrem, a źródłem efektywności zastosowanych w modelu ekonomicznym (w badaniu SOLSTICE pacjenci mogli otrzymywać terapię MBV maksymalnie przez 8 tygodni). Celem analizy wpływu na budżet jest wyznaczenie prognozy rzeczywistych wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją wnioskowanego leku. Uzgodniona treść programu lekowego [20] nie ogranicza długości terapii MBV do maksymalnie 8 tygodni, a daje możliwość wydłużenia terapii do 12 tygodni, dlatego uwzględnienie w wariantcie podstawowym czasu trwania terapii z badania SOLSTICE byłoby nieadekwatne. W konsekwencji w analizie podstawowej przyjęto dłuższy czas terapii zgodny z maksymalnym określonych w ramach uzgodnionego programu lekowego, co jest równocześnie założeniem konserwatywnym.

2.7.2. Czas trwania terapii IAT

W ramach oryginalnego modelu BIM średni czas trwania leczenia terapiami IAT był przyjęty na podstawie badania klinicznego SOLSTICE i wynosił ██████████ [1]. Wartość ta została przyjęta w obliczeniach niniejszej analizy.

W ramach analizy problemu decyzyjnego [2] odnaleziono badania RWD (ang. *Real-World Data*) prezentujące dane dla czasu trwania leczenia IAT (Tabela 3). W badaniach tych czas leczenia zakażenia CMV i (lub) choroby niereagującej (z potwierdzoną opornością wirusową lub bez) wahał się średnio od około 2 tyg. do 15 tyg. z pojedynczymi przypadkami terapii trwającymi powyżej 25 tyg. Obserwowana rozbieżność wynika z tego, że leczenie pacjentów po SOT lub allo-HSCT z zakażeniem CMV, które nie reaguje na standardowo stosowane leki, jest skomplikowane i wymaga indywidualnego podejścia [2].

Tabela 47.

Czas trwania terapii anti-CMV w populacji pacjentów niereagujących na dotychczasowe leczenie (z lub bez potwierdzonej oporności) – badania odnalezione w ramach analizy problemu decyzyjnego [2]

Badanie	Metodyka	Populacja	N	Czas terapii	Uwagi
Hantz 2010	Pro, obserwacyjne, wieloośrodkowe (Francja)	SOT, allo-HSCT z opornością kliniczną	19	Zróżnicowany: min – 58 dni max – 180 dni średnia – 110 dni	Uwzględniono dane 5 pts, dla których podano czas trwania terapii po rozpoznaniu oporności klinicznej; stosowano różne strategie terapeutyczne
		SOT, allo-HSCT z opornością wirusową	18	Zróżnicowany: min – 21 dni, max – 165 dni średnia – 74 dni	Uwzględniono dane 11 pts, dla których podano czas trwania terapii po oznaczeniu mutacji; stosowano różne strategie terapeutyczne
Fisher 2017	Retro, kliniczno- kontrolne, jednoośrodkowe (USA)	SOT z opornością wirusową na gancyklowir	37	Mediana – 113 dni IQR 50-394	Uwzględniono jedynie pacjentów z potwierdzoną opornością; stosowano różne strategie terapeutyczne
Yin 2022	Retro, obserwacyjne, jednoośrodkowe (Chiny)	allo-HSCT z infekcją CMV po niepowodzeniu terapii I linii	9	Min – 3 dni Max – 39 dni średnia – 15 dni	Pts leczenia cydofowirem
Pierce 2018	Retro, obserwacyjne, jednoośrodkowe (USA)	SOT z opornością kliniczną lub wirusową	31	Mediana – 18 dni IQR 9-71 dni	Pts leczenia foskarnetem
Avery 2016	Retro, obserwacyjne, jednoośrodkowe (USA)	SOT, allo-HSCT z opornością kliniczną lub wirusową	39	Mediana – 32 dni Min – 6 dni Max – 193 dni	Pts leczenia foskarnetem
Myhre 2011	Retro, jednoośrodkowe (Norwegia)	SOT z opornością wirusową na gancyklowir	10	Średnia – 30 dni Min – 14 dni max – 117 dni	Pts leczenia foskarnetem

Czas leczenia określony jako minimalny najczęściej dotyczył pacjentów, którzy zmarli w wyniku infekcji CMV lub powikłań. Uwzględniono jedynie publikacje pełnotekstowe.

Z uwagi na brak możliwości wyznaczenia wiarygodnego średniego czasu trwania leczenia IAT na podstawie powyższych danych RWD, w ramach analizy wrażliwości przetestowano uwzględnienie dwukrotności czasu trwania leczenia przyjętego w analizie podstawowej (Tabela 48).

Tabela 48.

Średni czas trwania terapii IAT – dane przyjęte w analizie

Wariant analizy	Średni czas trwania terapii IAT	Źródło
Analiza podstawowa	██████	Badanie SOLSTICE [1]
Wariant IAT_D1	██████	Dwukrotność wartości z analizy podstawowej

2.7.3. Dawkowanie

Dawkowanie MBV określono zgodnie z zapisem projektu programu lekowego, tj. w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego tej substancji [5]. Dawkowanie leków wchodzących w skład IAT przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [9].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant K_IAT1, w którym założono, że koszty foskarnetu i cydofowiru są dodatkowo doliczane (por. rozdz. 2.8.2.4), spójnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną. Przyjęte w analizie warianty dawkowania uwzględnionych leków zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 49).

Tabela 49.
Dawkowanie leków przyjęte w analizie

Substancja	Dawkowanie	Źródło
Maribawir	400 mg (dwie tabletki 200 mg) dwa razy na dobę, tj. dawka dobową równą 800 mg (niezależne od masy ciała)	ChPL [5]
Walgancyklowir	900 mg dwa razy na dobę	
Cydofowir	5 mg/kg mc. raz w tygodniu przez 4 tygodnie	Analiza ekonomiczna [9]
Foskarnet	60 mg/kg mc. co 8 godzin przez 28 dni	

2.7.4. Nawrót infekcji CMV

W analizie uwzględniono, że część pacjentów leczonych maribawirem lub IAT będzie wymagać ponownego leczenia w przypadku nawrotu infekcji CMV. Odsetek pacjentów wymagających ponownego leczenia wyznaczono na podstawie danych z badania SOLSTICE określających:

- liczbę pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w 8. tygodniu i u których wystąpił nawrót wymagający leczenia, a także
- liczbę pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w 8. tygodniu i którzy w związku z tym wymagają dalszego leczenia [1].

Dane dotyczące częstości nawrotu choroby oraz konieczności ponownej terapii dostępne w badaniu SOLSTICE [1] przedstawiono poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Dane z badania SOLSTICE dotyczące częstości nawrotu choroby oraz konieczności ponownej terapii

Parametr	MBV	IAT
Liczba pacjentów w ramieniu	■	■
Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź w 8. tygodniu, wymagający ponownego leczenia z powodu nawrotu choroby *	■	■
Liczba pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu i którzy wymagają ponownego leczenia **	■	■

* Nawrót wymagający ponownego leczenia wystąpił u ■ pacjentów leczonych maribawirem i ■ pacjentów z ramienia IAT

** Wykluczono pacjentów, którzy:



Należy zwrócić uwagę, że w badaniu SOLSTICE pacjenci mogli otrzymywać terapię MBV maksymalnie przez 8 tygodni. Z kolei w ramach uzgodnionego projektu programu lekowego czas terapii MBV może być wydłużony do 12 tygodni, zatem rzeczywisty czas trwania terapii dla części pacjentów może być dłuższy niż 8 tygodni (por. rozdz. 2.7.1). Badanie SOLSTICE nie dostarcza zatem danych, u jakiego odsetka pacjentów wystąpi odpowiedź na leczenie w przypadku stosowania MBV dłużej niż 8 tygodni. W konsekwencji odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie MBV stosowane przez okres do 12 tygodni, u których konieczne będzie wdrożenie ponownego leczenia może być niższy niż wynikający z badania SOLSTICE. Ze względu na brak danych pozwalających określić, w jaki sposób dłuższy czas trwania terapii przełoży się na występowanie odpowiedzi na leczenie MBV w analizie podstawowej założono, że 50% spośród pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu w badaniu SOLSTICE w ramieniu MBV będą wymagać ponownego leczenia. Ze względu na niepewność tego parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie skrajnych wartości 0% i 100% (odpowiednio warianty Retr_nR1 i Retr_nR2). W przypadku pacjentów stosujących pierwotnie IAT nie przeprowadzono wyżej opisanej korekty, a zatem założono, że odsetek pacjentów u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu i którzy wymagają ponownego leczenia wynika wprost z odsetka odnotowanego w badaniu. Podejście takie związane jest z faktem, że większość pacjentów (prawie [redacted]) to pacjenci, u których w czasie badania wdrożono alternatywne leczenie IAT lub MBV.

Odsetek pacjentów wymagających ponownego leczenia po IAT / MBV został wyznaczony jako iloraz liczby pacjentów wymagających ponownego leczenia (z uwzględnieniem opisanej powyżej korekty dla ramienia MBV) oraz całkowitej liczby pacjentów w odpowiednim ramieniu badania SOLSTICE (Tabela 51, Tabela 52) [1].

Tabela 51.
Średnia liczba epizodów CMV / rok – pacjenci leczeni MBV

Parametr	Analiza podstawowa	Wariant Retr_nR1	Wariant Retr_nR2	Źródło
Liczba pacjentów w ramieniu MBV		[redacted]		
Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź w 8. tygodniu, wymagający ponownego leczenia z powodu nawrotu choroby		[redacted]		Badanie SOLSTICE [1]
Liczba pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu i którzy wymagają ponownego leczenia		[redacted]		

Parametr	Analiza podstawowa	Wariant Retr_nR1	Wariant Retr_nR1	Źródło
Prognozowany odsetek pacjentów wymagających ponownego leczenia w przypadku możliwości wydłużenia terapii MBV do 12 tyg. <u>spośród pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w badaniu SOLSTICE</u>	50%	0%	100%	Założenie
Razem – liczba pacjentów wymagających ponownego leczenia	■	■	■	-
Odsetek pacjentów wymagających ponownego leczenia	■	■	■	-
Średnia liczba epizodów CMV / rok ***	■	■	■	-

* Średnią liczbę epizodów CMV / rok oszacowano jako sumę 1 pierwotnego epizodu oraz przyjętego odsetka pacjentów wymagających ponownego leczenia (■).

Tabela 52.
Średnia liczba epizodów CMV / rok – pacjenci leczeni IAT

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów w ramieniu IAT	■	
Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź w 8. tygodniu, wymagający ponownego leczenia z powodu nawrotu choroby	■	Badanie SOLSTICE [1]
Liczba pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu i którzy wymagają ponownego leczenia	■	
Razem – liczba pacjentów wymagających ponownego leczenia	■	-
Odsetek pacjentów wymagających ponownego leczenia	■	-
Średnia liczba epizodów CMV / rok *	■	-

*Średnią liczbę epizodów CMV / rok oszacowano jako sumę 1 pierwotnego epizodu oraz przyjętego odsetka pacjentów wymagających ponownego leczenia (■).

W modelu BIM koszt ponownego leczenia infekcji CMV naliczany jest w tym samym roku kalendarzowym, w którym pacjent otrzymał leczenie pierwotne MBV lub IAT.

W analizie przyjęto, że pacjenci leczeni IAT w ramach ponownego leczenia również otrzymują terapię IAT.

Uzgodniony program lekowy [20] nie dopuszcza ponownego leczenia maribawirem u pacjentów, którzy odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie dawką terapeutyczną maribawiru, a u których nastąpił nawrót infekcji CMV. Dlatego w ramach analizy przyjęto, że pacjent pierwotnie leczony MBV w przypadku nawrotu choroby będzie stosował terapię IAT.

2.7.5. Częstość 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.

Częstość dodatkowych hospitalizacji pacjentów w ramieniu MBV i IAT przyjęto zgodnie z założeniami modelu oryginalnego BIM [1], w ramach którego roczną liczbę hospitalizacji na pacjenta wyznaczono na podstawie danych z badania klinicznego SOLSTICE (Tabela 53).

W przeciwieństwie do innych parametrów kosztowych, które naliczane są ponownie w przypadku konieczności ponownego leczenia infekcji CMV (por. rozdz. 2.7.4), liczba i koszt hospitalizacji dla maribawiru i IAT naliczane są jednorazowo – tylko dla leczenia pierwotnego. Wynika to z faktu, że liczba hospitalizacji przyjęta w obliczeniach reprezentuje liczbę hospitalizacji pacjenta w ciągu całego roku. Zakłada się zatem, że wszystkie hospitalizacje w ciągu roku z powodu infekcji CMV, niezależnie od tego, czy byłyby one związane z pierwotną infekcją CMV, czy jej nawrotem, zostały uwzględnione w przyjętym parametrze rocznym. Ponowne naliczanie kosztów hospitalizacji w przypadku konieczności ponownego leczenia spowodowałoby podwójne naliczenie i przeszacowanie kosztów hospitalizacji [1].

Tabela 53.
Roczna liczba hospitalizacji przyjęta w analizie

Parametr	MBV	IAT	Źródło
Roczna liczba hospitalizacji (w przeliczeniu na jednego pacjenta)	■	■	Badanie SOLSTICE [1]
Długość pojedynczej hospitalizacji (dni)	■	■	

W niniejszej analizie, podobnie jak w analizie ekonomicznej [9], koszty hospitalizacji dodatkowych nie zostały uwzględnione w wariacie podstawowym, ■■■■■■■■■■, 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.

Dodatkowe hospitalizacje uwzględniono jedynie w ramach wariantu KHosp1 analizy wrażliwości. Jednocześnie uwzględniono jedynie dane z badania SOLSTICE dotyczące liczby hospitalizacji na pacjenta. Ze względu na sposób finansowania hospitalizacji w Polsce (por. rozdz. 2.8.5) przyjęto, że koszt pojedynczej hospitalizacji będzie taki sam w ramieniu MBV i IAT, bez względu na różnice w średniej długości pojedynczej hospitalizacji z badania SOLSTICE.

2.7.6. Prawdopodobieństwo utraty przeszczepu (pacjenci po SOT)

Ryzyko utraty przeszczepu, podobnie jak w modelu oryginalnym BIM [1], określono na podstawie francuskiego badania retrospektywnego Hakimi 2017 [19]. Roczne prawdopodobieństwo utraty przeszczepu (dla CMV po 6 miesiącach od przeszczepu) dla pacjentów bez CMV (1,69%) z tego badania zostało przeliczone na prawdopodobieństwo 8-tygodniowe (0,26%) i przemnożone przez ryzyko względne (RR, ang. *relative risk*) odrzucenia przeszczepu wśród pacjentów z infekcją CMV w

porównaniu z pacjentami bez CMV (3,04) [19]. W ten sposób uzyskano 8-tygodniowe prawdopodobieństwo utraty przeszczepu dla pacjentów z infekcją CMV wynoszące 0,79% (Tabela 54). Założono, że pacjenci są narażeni na utratę przeszczepu tylko podczas trwania klinicznie istotnej infekcji CMV. Biorąc zatem pod uwagę, że pacjenci leczeni IAT doświadczają większej liczby nawrotów infekcji CMV (por. rozdz. 2.7.4), ryzyko utraty przeszczepu u pacjentów stosujących IAT będzie wyższe, niż u pacjentów leczonych MBV.

Tabela 54.
8-tygodniowe prawdopodobieństwo utraty przeszczepu

Parametr	Wartość	Źródło
8-tygodniowe prawdopodobieństwo utraty przeszczepu	0,793%	Hakimi 2017 [19]

2.7.7. Prawdopodobieństwo GvHD (pacjenci po HSCT)

Wyniki badania SOLSTICE nie są wystarczające do określenia wpływu występowania infekcji CMV na ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host disease*, GvHD). Podobnie jak w analizie ekonomicznej [9], ze względu na niejasną zależność przyczynowo skutkową, występowanie GvHD u pacjentów po allo-HSCT nie zostało uwzględnione w analizie podstawowej, a jedynie w ramach analizy wrażliwości (wariant KGvHD1).

W analizie wrażliwości częstość występowania GvHD u pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV przyjęto, podobnie jak w modelu oryginalnym BIM [1] oraz analizie ekonomicznej [9], na podstawie danych z publikacji Cantoni 2010 [63] i Hahn 2008 [64]. W badaniu Hahn 2008 raportowano 100-dniowe prawdopodobieństwo GvHD po przeprowadzeniu HSCT wynoszące 35% (odpowiadające pacjentom bez infekcji CMV). Do tych danych zastosowano wartość HR (hazard względny, *hazard ratio*) dla wystąpienia GvHD u pacjentów z aktywnym CMV w porównaniu z brakiem CMV na poziomie 2,18 z publikacji Cantoni 2010. Następnie na podstawie powyższych danych wyznaczono 8-tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia GvHD u pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV (40,9%, Tabela 55).

Tabela 55.
8-tygodniowe prawdopodobieństwo GvHD

Parametr	8-tygodniowe prawdopodobieństwo GvHD	Źródło
Analiza podstawowa	Brak uwzględnienia	Założenie
Wariat KGvHD1	40,9%	Cantoni 2010 [63], Hahn 2008 [64]

2.7.8. Zdarzenia niepożądane

Podobnie jak w analizie ekonomicznej [9] uwzględniono zdarzenia niepożądane o częstości występowania $\geq 10\%$, które zostały uznane przez ekspertów klinicznych za istotne klinicznie lub związane z leczeniem (TEAE, ang. *treatment emergent adverse event*). Ponadto w analizie przyjęto, że częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest taka sama dla każdego trybu leczenia IAT (Opcja 1, Opcja 2, Opcja 3 – por. rozdz. 2.7.8).

Częstość zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie danych z badania SOLSTICE (Tabela 56) [1].

Tabela 56.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w terapii MBV i IAT

Zdarzenie	MBV	IAT
Ostre uszkodzenie nerek	18,5%	19,4%
Anemia	16,1%	21,4%
Biegunka	20,6%	23,5%
Zaburzenia smaku	33,9%	11,4%
Zmęczenie	11,7%	8,3%
Gorączka neutropeniczna	1,7%	5,0%
Ból głowy	8,6%	12,9%
Leukopenia	6,2%	10,6%
Mdłości	22,6%	21,4%
Neutropenia	33,7%	43,4%
Gorączka	11,3%	15,8%
Zaburzenia czynności nerek	0,9%	5,0%
Trombocytopenia	9,0%	10,6%
Wymioty	18,5%	15,8%

2.8. Koszty

2.8.1. Całkowity koszt terapii MBV

2.8.1.1. KOSZTY MARIBAWIRU

[REDACTED]

Tabela 57.
Cena produktu Livtency

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

2.8.1.2. KOSZTY PODANIA MARIBAVIRU

Jako że MBV jest lekiem doustnym, założono, że może być podawany samodzielnie przez pacjentów w warunkach domowych – wówczas podanie nie będzie związane z dodatkowymi kosztami. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 [65]. 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) [66].

Tabela 61.
Podanie leku w ramach hospitalizacji - 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 wariantcie KP_MBV2 analizy wrażliwości, podobnie jak w analizie ekonomicznej [9] testowano alternatywny wariant, 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 intensywnej terapii przeciwwirusowej i/lub przeciwgrybiczej - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu >3 dni (por. rozdz. 2.8.2).

Ponadto, biorąc pod uwagę, że MBV jest lekiem doustnym i może być podawany samodzielnie, testowano również wariant, w którym wszyscy pacjenci stosują ten lek w warunkach domowych i w konsekwencji nie są ponoszone koszty (scenariusz KP_MBV1).

Tabela 62.
Koszty podania MBV – podsumowanie

Wariant	Koszty podania za pełny czas terapii	Uwagi
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant KP_MBV1	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant KP_MBV2	[REDACTED]	[REDACTED]

2.8.2. Całkowity koszt terapii IAT

Koszty leków stosowanych w terapii IAT i ich podania określono z uwzględnieniem trybu, w jakim leczeni są pacjenci. W niniejszej analizie terapię IAT podzielono w zależności od trybu leczenia pacjenta:

[REDACTED]

2.8.2.1. KOSZT TERAPII DLA PACJENTÓW STOSUJĄCYCH TYLKO LECZENIE SZPITALNE (OPCJA 1)

W przypadku leczenia szpitalnego z zastosowaniem leków dożylnych (gancyklowiru, foskarnetu, cydofowiru) lub walgancyklowiru założono, że pacjenci wymagają hospitalizacji przez cały okres podania leków, ze względu na częstość podawania oraz konieczność monitorowania terapii. Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [9] w niniejszej analizie przyjęto, że leczenie szpitalne (z zastosowaniem gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu lub cydofowiru) odbywa się wówczas w ramach świadczenia szpitalnego z katalogu świadczeń odrębnych *Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnej terapii przeciwwirusowej i/lub przeciwgrybiczej - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu >3 dni*, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 68/2024/DSOZ [4]. W celu

wyznaczenia kosztu hospitalizacji uwzględniono dane ze statystyk NFZ za 2023 r. (najnowsze dostępne dane) [13]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach [66] dla umów na rok 2024 dla produktu rozliczeniowego *Transplantologia kliniczna - hospitalizacja* (kod produktu: 03.4650.030.02).

Tabela 63.
Koszty terapii – Opcja 1 – Tylko 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 przeciwwirycznego 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)

Zgodnie z założeniem analizy ekonomicznej [9] w analizie podstawowej przyjęto, że koszty leków wykorzystywanych w ramach leczenia szpitalnego zawierają się w kosztach powyższej hospitalizacji i nie zostały uwzględnione oddzielnie w analizie podstawowej. Niemniej jednak, ze względu na niepewność w tym zakresie w ramach analizy wrażliwości testowano wariant K_IAT1, w którym uwzględniono dodatkowo koszty foskarnetu i cydofowiru, spójnie z podejściem przyjętym w analizie ekonomicznej. Obliczenia dotyczące tego dodatkowych kosztów foskarnetu i cydofowiru uwzględnionych w tym wariantcie przedstawiono w rozdziale 2.8.2.4.

2.8.2.2. KOSZT TERAPII DLA PACJENTÓW STOSUJĄCYCH TYLKO LECZENIE AMBULATORYJNE (OPCJA 2)

W przypadku leczenia ambulatoryjnego z zastosowaniem walgancyklowiru (Opcja 2) założono, że podanie leku następuje w warunkach domowych i nie są ponoszone dodatkowe koszty w tym zakresie.

Koszty jednostkowe walgancyklowiru przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej [9] (Tabela 64).

Tabela 64.
Jednostkowe koszty walgancyklowiru

Substancja	Koszt za 1 mg	
	NFZ	NFZ + pacjent
Walgancyklowir	0,0178 zł	0,0179 zł

Na podstawie przyjętego dawkowania oraz czasu trwania leczenia (por. rozdz. 2.7.2, 2.7.3) wyznaczono całkowity koszt terapii walgancyklowirem, co odpowiada całkowitemu kosztowi terapii dla pacjentów stosujących tylko leczenie ambulatoryjne (z zastosowaniem walgancyklowiru) (Opcja 2) (Tabela 65).

Tabela 65.
Całkowity koszt terapii dla pacjentów stosujących tylko leczenie ambulatoryjne (z zastosowaniem walgancyklowiru) (Opcja 2)

Substancja	Dawkowanie	Czas leczenia	Koszt za 1 mg		Koszt terapii	
			NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Walgancyklowir	2 razy dziennie po 900 mg	36 dni	0,0178 zł	0,0179 zł	1 152,62 zł	1 160,30 zł

2.8.2.3. LEKI STOSOWANE W „MIESZANYM” TRYBIE LECZENIA (OPCJA 3)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

2.8.2.4. KOSZTY FOSKARNETU I CYDOFOWIRU (ANALIZA WRAŻLIWOŚCI)

Podobnie jak w analizie ekonomicznej, w niniejszej analizie koszty wszystkich analizowanych leków dożylnych (gancyklowir, foskarnet, cydofowir) uwzględnione są w ramach świadczenia hospitalizacji i w konsekwencji nie zostały uwzględnione oddzielnie w analizie podstawowej (por. rozdz. 2.8.2.1 i 2.8.2.3). Niemniej jednak, ze względu na niepewność w tym zakresie opisaną szczegółowo w analizie ekonomicznej [9], w ramach analizy wrażliwości testowano wariant K_IAT1, w którym uwzględniono dodatkowo koszty foskarnetu i cydofowiru.

[Redacted Text]

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

W poniższej tabeli podsumowano udziały foskarnetu i cydofowiru w ramach IAT przyjęte na potrzeby wariantu K_IAT1 analizy wrażliwości (Tabela 71).

Tabela 71.
Udziały foskarnetu i cydofowiru w ramach IAT – wariant K_IAT1 analizy wrażliwości

Lek	Odsetek pacjentów z populacji docelowej leczonych danym lekiem	
	Pacjenci po SOT	Pacjenci po allo-HSCT
Foskarnet	[REDACTED]	[REDACTED]
Cydofowir	[REDACTED]	[REDACTED]

Średnie dodatkowe koszt terapii foskarnetem i cydofowirem wyznaczono na podstawie kosztów jednostkowych i dawkowania leków z analizy ekonomicznej [9] oraz czasu trwania leczenia IAT zgodnie z rozdz. 2.7.2 (Tabela 72).

Tabela 72.
Dodatkowe koszty terapii foskarnetem i cydofowirem – wariant K_IAT1 analizy wrażliwości

Lek	Dodatkowe koszty terapii	Źródło
Foskarnet	88 119,19 zł	Średni koszt terapii na podstawie kosztów jednostkowych i dawkowania leków z analizy ekonomicznej oraz czasu trwania terapii IAT zgodnie z rozdz. 2.7.2
Cydofowir	21 659,34 zł	

2.8.3. Koszty monitorowania leczenia

2.8.3.1. KWALIFIKACJA I MONITOROWANIE LECZENIA MBV W PROGRAMIE LEKOWYM

Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [9] 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 celu zbadania DNA CMV, morfologii krwi oraz czynności nerek. Ponadto w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu sprawdzane jest stężenie leków immunosupresyjnych. Koszt pojedynczego świadczenia określono na podstawie wyceny wizyt ambulatoryjnych W12/W13 i W14 [9].

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 oraz wyznaczony na tej podstawie koszt tygodniowy (Tabela 73).

Tabela 73.
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

2.8.3.2. MONITOROWANIE LECZENIA IAT

Jednostkowy koszt tygodniowy monitorowania leczenia IAT uwzględniony w niniejszej analizie został zaczerpnięty z analizy ekonomicznej [9] (Tabela 74).

Tabela 74.
Jednostkowy koszt tygodniowy monitorowania pacjentów IAT

Parametr	Wartość
Koszt tygodniowy monitorowania pacjentów IAT	150,62 zł

Powyższy koszt posłużył następnie do wyznaczenia kosztów tygodniowych monitorowania specyficznych dla rozważanych trybów leczenia IAT.



[Redacted text block consisting of approximately 18 horizontal black bars of varying lengths]

W poniższej tabeli zestawiono tygodniowe koszty monitorowania leczenia IAT w zależności od trybu leczenia (Tabela 75).

Tabela 75.
Koszt monitorowania leczenia IAT – podsumowanie

Tryb leczenia IAT	Koszt tygodniowy monitorowania	
	Analiza podstawowa	Wariant O3_ToTD1
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.8.4. Koszt leczenia reinfekcji CMV

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdz. 2.7.4, w analizie przyjęto, że zarówno pacjenci leczeni IAT, jak i pacjenci pierwotnie leczeni MBV, w przypadku wystąpienia reinfekcji CMV w ramach ponownego leczenia otrzymują terapię IAT.

2.8.5. Koszty dodatkowych hospitalizacji

W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono dodatkowych hospitalizacji dla pacjentów z zakażeniem i/lub chorobą CMV niereagującą na leczenie, którzy opuścili szpital, a następnie

wymagali kolejnej hospitalizacji z przyczyn innych niż konieczność leczenia lekami przeciwwirusowymi zakażenia i/lub choroby CMV.

W ramach wariantu KHosp1 analizy wrażliwości, podobnie jak w analizie ekonomicznej [9], zbadano możliwy wpływ kosztów dodatkowych hospitalizacji na wyniki analizy.

W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej [9] założono, że pacjenci, którzy po opuszczenia szpitala wymagają kolejnej hospitalizacji z przyczyn innych niż konieczność leczenia lekami przeciwwirusowymi zakażenia i/lub choroby CMV, będą leczeni w ramach dwóch świadczeń, w zależności od stanu klinicznego choroby tj. cs-CMV (kliniczna istotna infekcja CMV) lub n-csCMV (brak klinicznie istotnej infekcji CMV):

- u pacjentów z cs-CMV 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*.

Koszty powyższych hospitalizacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 76).

Tabela 76.
Koszty dodatkowych hospitalizacji

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Koszt hospitalizacji
5.52.01.0001462	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenia (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepienia) >3 dni	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 przeszczepienia) >3 dni.	16 815,67 zł

W modelu BIM uwzględniona jest średnia liczba hospitalizacji na pacjenta leczonego MBV i IAT, bez wyszczególnienia cs-CMV i n-csCMV (por. rozdz. 2.7.5). Dlatego w ramach wariantu KHosp1 analizy wrażliwości koszt hospitalizacji wyznaczono na podstawie droższej z grup, tj. *Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenia (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepi) >3 dni* (Tabela 77). Poprzez uwzględnienie w analizie wrażliwości wyższego kosztu hospitalizacji spośród dostępnych uzyskano scenariusz skrajny oszacowań.

Tabela 77.
Koszt hospitalizacji z przyczyn innych niż konieczność leczenia lekami przeciwwirusowymi zakażenia i/lub choroby CMV – dane uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Koszt hospitalizacji	Źródło
Analiza podstawowa	0 zł	Brak uwzględnienia dodatkowych kosztów hospitalizacji

Wariant analizy	Koszt hospitalizacji	Źródło
Wariant KHosp1	25 218,97 zł	Koszt świadczenia <i>Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenia (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepienia) >3 dni</i>

2.8.6. Koszty związane z utratą przeszczepu

W analizie przyjęto, że w przypadku utraty przeszczepu konieczne jest przeprowadzenie ponownej transplantacji. Koszty przeszczepienia serca, wątroby, płuc, nerki i innych SOT oraz rozkład rodzajów przeszczepów wśród SOT przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [9] (Tabela 78).

Tabela 78.
Koszty związane z ponownym przeszczepieniem z powodu utraty przeszczepu

Typ SOT	Rozkład wśród SOT	Koszt procedury przeszczepu
Przeszczepienie serca	11%	226 604 zł
Przeszczepienie wątroby	3%	352 849 zł
Przeszczepienie płuca	29%	427 620 zł
Przeszczepienie nerki	50%	296 192 zł
Pozostałe SOT	6%	273 383 zł

Podobnie jak w analizie ekonomicznej [9], w przypadku pacjentów wymagających transplantacji nerki założono, że przeszczep nie jest wykonywany natychmiast, a w trakcie oczekiwania pacjenci są dializowani. W konsekwencji, w analizie uwzględniono również koszty dializoterapii. Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej przyjęto, że okres oczekiwania na narząd, a w konsekwencji czas trwania dializoterapii, wynosi 2,13 roku (Tabela 79).

Tabela 79.
Koszt dializoterapii uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt roczny dializoterapii	98 650 zł	Analiza ekonomiczna [9]
Czas trwania dializoterapii	2,13 roku (776 dni)	

2.8.7. Koszt związane z GvHD

Ryzyko wystąpienia GvHD uwzględniono jedynie w ramach wariantu KGvHD1 analizy wrażliwości (por. rozdz. 2.7.7). Koszty związane z GvHD zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [9] (Tabela 80).

Tabela 80.
Koszty związane z GvHD – wariant KGvHD1 analizy wrażliwości

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty związane z GvHD	38 471,00 zł	Analiza ekonomiczna [9]

2.8.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [9]. Szczegółowy opis ich oszacowania przedstawiono w dokumencie źródłowym tej analizy.

Tabela 81.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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

2.9. Analiza wrażliwości

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

- liczebności populacji docelowej,
- rozpowszechnienia maribawiru,
- czasu trwania terapii MBV,
- kosztu terapii IAT,

- kosztów dodatkowych hospitalizacji,
- kosztów związanych z GvHD,
- kosztów podania MBV,

[REDACTED]

[REDACTED]

- perspektywy analizy.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

3.1. Populacja docelowa

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

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz pacjentów objętych leczeniem w obu scenariuszach analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 82.
Liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy (pacjenci rozpoczynający leczenie)

Interwencja	2025	2026
Scenariusz istniejący		
MBV	■	■
IAT	■	■
Razem	■	■
Scenariusz nowy		
MBV	■	■
IAT	■	■
Razem	■	■

3.2. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z finansowaniem produktu Livtency® w populacji docelowej analizy. Prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą ■■■■■ w roku 2025 oraz ■■■■■ w roku 2026.

Tabela 83.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	2025	2026
Koszty MBV	■	■
Koszty IAT*	■	■
Koszty podania MBV	■	■
Koszty monitorowania leczenia	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■
Koszty dodatkowych hospitalizacji	■	■
Koszty związane z utratą przeszczepu	■	■
Koszty związane z GvHD	■	■
Wydatki całkowite	■	■

* W tym koszt leków i podania IAT

3.3. Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Livtency® w populacji docelowej analizy ze środków publicznych oraz ■ prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą ■ w roku 2025 oraz ■ w roku 2026.

W scenariuszu nowym prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu Livtency® w populacji docelowej analizy wyniosą ■ w roku 2025 oraz ■ w roku 2026.

Tabela 84.
Wydatki całkowite – analiza podstawowa, scenariusz nowy, ■

Kategoria	2025	2026
Koszty MBV	■	■
Koszty IAT*	■	■
Koszty podania MBV	■	■
Koszty monitorowania leczenia	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■
Koszty dodatkowych hospitalizacji	■	■
Koszty związane z utratą przeszczepu	■	■
Koszty związane z GvHD	■	■
Wydatki całkowite	■	■

* W tym koszt leków i podania IAT

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Livtency® w populacji docelowej analizy ze środków publicznych oraz ■

████████████████████ prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą ██████████
██████████ w roku 2025 oraz ██████████ w roku 2026.

W scenariuszu nowym prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu Livtency® wyniosą ██████████ w roku 2025 oraz ██████████ w roku 2026.

Tabela 85.
Wydatki całkowite – analiza podstawowa, scenariusz nowy, ██████████

Kategoria	2025	2026
Koszty MBV	██████████	██████████
Koszty IAT*	██████████	██████████
Koszty podania MBV	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Koszty dodatkowych hospitalizacji	██	██
Koszty związane z utratą przeszczepu	██████████	██████████
Koszty związane z GvHD	██	██
Wydatki całkowite	██████████	██████████

* W tym koszt leków i podania IAT

3.4. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu Livtency® w populacji docelowej analizy ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

████████████████████
████████████████████
████████████████████

Tabela 86.
Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa ██████████

Kategoria	2025	2026
Koszty MBV	██████████	██████████
Koszty IAT*	██████████	██████████
Koszty podania MBV	██████████	██████████
Koszty monitorowania leczenia	██████████	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████
Koszty dodatkowych hospitalizacji	██	██
Koszty związane z utratą przeszczepu	██████████	██████████
Koszty związane z GvHD	██	██

Kategoria	2025	2026
Wydatki całkowite		

* W tym koszt leków i podania IAT

Tabela 87.
Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa, [REDACTED]

Kategoria	2025	2026
Koszty MBV		
Koszty IAT*		
Koszty podania MBV		
Koszty monitorowania leczenia		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Koszty dodatkowych hospitalizacji		
Koszty związane z utratą przeszczepu		
Koszty związane z GvHD		
Wydatki całkowite		

* W tym koszt leków i podania IAT

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 88.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Liczba pacjentów	2025	2026
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie MBV		
Scenariusz istniejący		
Scenariusz nowy		
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący		
Scenariusz nowy		

Tabela 89.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej - ██████████

Kategoria	2025	2026
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████

Tabela 90.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej - ██████████

Kategoria	2025	2026
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Livtency® podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie maribawiru nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie produktu Livtency® nie generuje kosztów (maribawir stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania produktu Livtency® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię zakażeń CMV. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub choroby niereagującej na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet, u pacjentów będących biorcami allo-HSCT lub SOT, będą w stanie prowadzić również terapię lekiem maribawir.

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie produktu Livtency® stosowanego w populacji dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT) w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

Obecnie w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu profilaktycznym oraz aktywnego zakażenia CMV wykorzystuje się najczęściej: gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet i cidofowir, niemniej żaden z leków nie jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów po SOT lub allo-HSCT. Jednocześnie analiza wytycznych klinicznych pokazuje wskazuje, iż maribawir jest lekiem innowacyjnym, który nie ma odpowiednika w dotychczasowym postępowaniu i stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów. MBV działa na inne cele niż konwencjonalne terapie anty-CMV, przez co

przewiduje się, że będzie skuteczny przeciwko opornym szczepom CMV. Ponadto dzięki podaniu doustnemu terapia jest wygodniejsza w porównaniu z pozostałymi lekami anty-CMV, które wymagają podania dożylnego w warunkach szpitalnych.

Istnieje dostrzegalna potrzeba, aby rozszerzyć dostępne możliwości terapii CMV o skuteczną opcję, którą można będzie stosować bez obaw o profil bezpieczeństwa tego postępowania czy pogorszenie jakości życia pacjentów. Maribawir, po wprowadzeniu do polskiej praktyki, zwiększyłby spektrum terapeutyczne dostępne dla pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 91.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu maribawiru ze środków publicznych

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

Analiza aspektów etycznych i społecznych

**Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji
pacjenta przy wyborze terapii**

Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

5. Podsumowanie i wnioski

POPULACJA

[Redacted text]

[Redacted text]

SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

[Redacted text]

[Redacted text]

SCENARIUSZ NOWY

[Redacted text]

WYDATKI INKREMENTALNE

[Redacted text]

WNIOSKI KOŃCOWE

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Livtency® ze środków publicznych spowoduje [Redacted text]

Jednocześnie pozytywna decyzja o refundacji terapii maribawirem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne leczenia infekcji CMV o terapię skuteczniejszą i o lepszym profilu

bezpieczeństwa niż IAT i będzie odpowiedzią na dotychczas niezaspokojone potrzeby zdrowotne u dorosłych pacjentów z potransplantacyjnym zakażeniem CMV, którzy nie odpowiadali na dostępne leczenie. Ponadto dzięki doustnej drodze podania terapia jest wygodniejsza w porównaniu z pozostałymi lekami anti-CMV, które wymagają podania dożylnego w warunkach szpitalnych. MBV jest pierwszym i jedynym lekiem zarejestrowanym w populacji chorych po przeszczepieniach z CMV niereagującym na uprzednio stosowane leczenie i ma status leku sierociego.

6. Ograniczenia

- Założenia niniejszej analizy w zakresie zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej we wspomnianym zakresie są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich) – danych Poltransplant, ██████████, danych NFZ oraz danych z badań epidemiologicznych. Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- ██████████
██████████
██████████ Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Zgodnie z konstrukcją modelu BIM, dla każdego pacjenta z populacji docelowej wszelkie koszty związane z infekcją CMV, w tym koszty leczenia reinfekcji CMV, naliczane są tylko w roku kalendarzowym, w którym pacjent rozpoczął leczenie MBV lub IAT. Podejście takie jest spójne z założeniami wykorzystanego na potrzeby analizy kosztów-użyteczności modelu ekonomicznego, gdzie od 78. tygodnia nie jest śledzony status CMV [9].
- 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.
██████████
██████████ 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 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.

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego maribawiru (Livtency®) 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 gancyklowiru, walgancyklowir, cydofowiru lub foskarnet.

Populację docelową dla maribawiru 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. Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie ogólnodostępnych danych Poltransplant, danych NFZ oraz danych z badań epidemiologicznych. [REDACTED]

Od 1. lipca 2022 roku w ramach programu lekowego B.132. refundowana jest profilaktyka infekcji CMV z zastosowaniem letermowiru [3]. Refundacja obejmuje dorosłych biorców przeszczepu allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych ze stwierdzoną seropozytywnością biorcy względem CMV (pacjenci R+). W obliczeniach liczebności populacji docelowej uwzględniono wpływ refundacji letermowiru na obniżenie częstości występowania infekcji CMV po allo-HSCT.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego dla maribawiru [20], infekcja CMV nieodpowiadająca na leczenie przeciwwirusowe (ang. *refractory*) definiowana jest jako [REDACTED]

[REDACTED] Publikacje odnalezione w ramach przeglądu literatury prezentowały różne definicje braku reakcji na leczenie przeciwwirusowe w kierunku CMV. W ramach niniejszej analizy w celu wyznaczenia odsetka pacjentów niereagujących na leczenie przeciwwirusowe (z opornością lub bez) wybrano dane z publikacji z definicją braku reakcji

na leczenie najbardziej zbliżoną do definicji określonej w ramach uzgodnionej treści programu lekowego.

W analizie uwzględniono fakt, że u pacjentów, którzy zareagowali na leczenie, może wystąpić nawrót choroby / kolejny epizod choroby. Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których występują nawroty / kolejne epizody choroby, określono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu literatury. Przyjęty odsetek zastosowano do pacjentów, którzy wcześniej zareagowali na leczenie. Do liczby pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, zastosowano odsetek pacjentów z infekcją CMV niereagującą na leczenie. Postępowanie takie przeprowadzono trzykrotnie, uwzględniając w ten sposób możliwy przepływ pacjentów, którzy przestają reagować na leczenie w kolejnych epizodach choroby. W odnalezionych badaniach raportowano do 7 epizodów choroby. Uwzględnienie występowania nawrotów 3-krotnie generuje 2 lub mniej pacjentów niereagujących na leczenie, dalsze naliczanie spowodowałoby naliczanie relatywnie niewielkiej dodatkowej liczby pacjentów.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [5] czas trwania terapii maribawirem wynosi 8 tygodni i może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta [5]. Jednocześnie należy zauważyć, że w badaniu klinicznym SOLSTICE pacjenci mogli otrzymywać terapię MBV maksymalnie przez 8 tygodni. Zgodnie z treścią uzgodnionego projektu programu lekowego [20] leczenie maribawirem należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu i trwa 8 tygodni (± 2 dni), z możliwością przedłużenia do maksymalnie 12 tygodni (± 2 dni). Projekt programu lekowego dopuszcza zatem zastosowanie terapii MBV przez okres dłuższy niż wskazane w badaniu SOLSTICE 8 tygodni. W ramach analizy podstawowej przyjęto, że wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię MBV będą leczeni przez maksymalny czas trwania terapii dopuszczalny w ramach uzgodnionego projektu programu lekowego, tj. 12 tygodni. W ramach rekomendacji kanadyjskiej agencji CADTH dla maribawiru [62] eksperci kliniczni zwrócili uwagę, że czas trwania leczenia maribawirem może być bardzo zmienny i zależny od takich czynników, jak oporność wirusowa (związana z mutacjami w genomie wirusa). Pacjenci oporni prawdopodobnie będą wymagać dłuższego czasu leczenia niż pacjenci nieodpowiadający na leczenie bez wystąpienia oporności wirusowej, np. przez co najmniej 8-12 tygodni. Z tego powodu agencja CADTH zbadała wpływ uwzględnienia czasu trwania terapii MBV na poziomie 12 tygodni zamiast 8 tygodni wynikających z badania SOLSTICE [62]. Przyjęty w analizie czas trwania terapii MBV jest również zatem zgodny z rekomendacją CADTH. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant MBV_D1, w ramach którego czas trwania leczenia MBV przyjęto na podstawie danych z badania

SOLSTICE, tj. [REDACTED]. Przyjęcie krótszego czasu trwania terapii MBV powoduje [REDACTED]
[REDACTED]

Terapia maribawirem to nowa i skuteczna opcja terapii dorosłych pacjentów po allo-HSCT lub SOT z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii przeciwwirusowych. Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu Livtency® ze środków publicznych spowoduje [REDACTED]

[REDACTED] Jednocześnie pozytywna decyzja o refundacji terapii maribawirem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne leczenia infekcji CMV o terapię skuteczniejszą niż IAT i będzie odpowiedzią na dotychczas niezaspokojone potrzeby zdrowotne u dorosłych pacjentów z potransplantacyjnym zakażeniem CMV, którzy nie odpowiadali na dostępne leczenie. Ponadto dzięki doustnej drodze podania terapia jest wygodniejsza w porównaniu z pozostałymi lekami anti-CMV, które wymagają podania dożylnego w warunkach szpitalnych. MBV jest pierwszym i jedynym lekiem zarejestrowanym w populacji chorych po przeszczepieniach z CMV niereagującym na uprzednio stosowane leczenie i ma status leku sierociego.

8. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Livtency (maribawir) w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego lub krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2023.
3. 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> (26.7.2024).
4. 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 świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43305/Zarzadzenie-68_2024_DSOZ.
5. Charakterystyka produktu leczniczego - Livtency. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/livtency-epar-product-information_pl.pdf (21.3.2023).
6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696> (20.10.2023).
7. [REDACTED] (2023) Analiza kliniczna. Livtency (maribawir) w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego lub krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2023.
8. [REDACTED]
9. [REDACTED] (2023) Analiza ekonomiczna. Livtency (maribawir) w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego lub krwiotwórczych komórek macierzystych. HTA Consulting 2023.
10. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji „Poltransplant”. Dostęp: <https://www.poltransplant.pl/> (19.3.2023).
11. Statystyka Poltransplant 2023. Dostęp: https://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2023.html (30.7.2024).
12. Statystyka Poltransplant 2024. Dostęp: https://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2024.html (30.7.2024).
13. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (27.2.2023).
14. [REDACTED]
15. [REDACTED]
16. [REDACTED]
17. Alain S, Revest M, Veyer D, Essig M, Rerolles JP, Rawlinson W, Mengelle C, Huynh A, Kamar N, Garrigue I, Kaminski H, Segard C, Presne C, Mazon MC, Avettant-Fenoël V, i in. (2013) Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. *Transplant Proc* 45(4):1603–1607.
18. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly 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.
19. 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):.
20. Projekt programu lekowego „Leczenie pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) (ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9)”.

21. 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).
22. Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (21.3.2023).
23. Durlik M, Grenda R, Jędrzejczak W, Kaliciński P. (2007) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie: Transplantologii Klinicznej, Chorób Zakaźnych, Hematologii i Nefrologii dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 11(3):89–99.
24. Koldehoff M, Ross SR, Dührsen U, Beelen DW, Elmaagacli AH. (2017) Early CMV-replication after allogeneic stem cell transplantation is associated with a reduced relapse risk in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 58(4):822–833.
25. Panagou E, Zakout G, Keshani J, Smith C, Irish D, Mackinnon S, Kottaridis P, Fielding A, Griffiths PD. (2016) Cytomegalovirus pre-emptive therapy after hematopoietic stem cell transplantation in the era of real-time quantitative PCR: comparison with recipients of solid organ transplants. *Transpl Infect Dis* 18(3):405–414.
26. Robin C, Hémerly F, Dindorf C, Thillard J, Cabanne L, Redjoul R, Beckerich F, Rodriguez C, Pautas C, Toma A, Maury S, Durand-Zaleski I, Cordonnier C. (2017) Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients. *BMC Infect Dis* 17(1):747.
27. Servais S, Dumontier N, Biard L, Schnepf N, Resche-Rigon M, Peffault de Latour R, Scieux C, Robin M, Meunier M, Xhaard A, Sicre de Fontbrune F, Le Goff J, Socié G, Simon F, Mazon M-C. (2016) Response to antiviral therapy in haematopoietic stem cell transplant recipients with cytomegalovirus (CMV) reactivation according to the donor CMV serological status. *Clin Microbiol Infect* 22(3):289.e1–7.
28. 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.
29. Huang Y-T, Su Y, Kim SJ, Nichols P, Burack D, Maloy M, Giralt S, Perales M-A, Jakubowski AA, Papanicolaou GA. (2019) Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Managed by the Preemptive Approach: Estimating the Impact on Healthcare Resource Utilization and Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 25(4):791–799.
30. Kim SJ, Huang Y-T, Foldi J, Lee YJ, Maloy M, Giralt SA, Jakubowski AA, Papanicolaou GA. (2018) Cytomegalovirus resistance in CD34+ -selected hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 20(3):e12881.
31. Saullo JL, Li Y, Messina JA, Thompson J, Dalton T, Giri VK, Reed SD, Miller R, Horwitz ME, Alexander BD, Sung AD. (2020) Cytomegalovirus in Allogeneic Hematopoietic Transplantation: Impact on Costs and Clinical Outcomes Using a Preemptive Strategy. *Biol Blood Marrow Transplant* 26(3):568–580.
32. Slade M, Goldsmith S, Romee R, DiPersio JF, Dubberke ER, Westervelt P, Uy GL, Lawrence SJ. (2017) Epidemiology of infections following haploidentical peripheral blood hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 19(1):e12629.
33. Zavras P, Su Y, Fang J, Stern A, Gupta N, Tang Y, Raval A, Giralt S, Perales MA, Jakubowski AA, Papanicolaou GA. (2020) Impact of Preemptive Therapy for Cytomegalovirus on Toxicities after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Clinical Practice: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 26(8):1482–1491.
34. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, i in. (2017) Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 377(25):2433–2444.
35. Jaskula E, Lange A, Kyrz-Krzemien S, Markiewicz M, Dzierzak-Mietla M, Jędrzejczak WW, Czajka P, Mordak-Domagala M, Lange J, Gronkowska A, Nowak J, Warzocha K, Hellmann A, Kowalczyk J, Drabko K, i in. (2014) NOD2/CARD15 single nucleotide polymorphism 13 (3020insC) is associated with risk of sepsis and single nucleotide polymorphism 8 (2104C>T) with herpes viruses reactivation in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 20(3):409–414.
36. Zawilinska B, Kopec J, Szostek S, Piatkowska-Jakubas B, Skotnicki AB, Kosz-Vnenchak M. (2011) Lymphotropic herpesvirus DNA detection in patients with active CMV infection - a possible role in the course of CMV infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Med Sci Monit* 17(8):CR432-441.
37. Aparicio ES, Cardeñosa L, Pereira PL, Fernandez PC. P446 Impact of cmv replication in overall survival in allogeneic HSCT recipients. *45th Annual Meeting of the EBMT - Physicians - Poster Session*; 2019; 54:.

38. Tan SK, Waggoner JJ, Pinsky BA. (2015) Cytomegalovirus load at treatment initiation is predictive of time to resolution of viremia and duration of therapy in hematopoietic cell transplant recipients. *J Clin Virol* 69:179–183.
39. Studer U, Khanna N, Leuzinger K, Hirsch HH, Heim D, Lengerke C, Tsakiris DA, Halter J, Gerull S, Passweg J, Medinger M, Gwerder M. (2020) Incidence of CMV Replication and the Role of Letemovir Primary/Secondary Prophylaxis in the Early Phase After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation - A Single Centre Study. *Anticancer Res* 40(10):5909–5917.
40. Webb BJ, Harrington R, Schwartz J, Kammerer J, Spalding J, Lee E, Dodds B, Kaufusi S, Goodman BE, Firth SD, Martin G, Sorensen J, Hoda D. (2018) The clinical and economic impact of cytomegalovirus infection in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 20(5):e12961.
41. Baltadakis I, Gigantes S, Tsonis I, Gardeli D, Oikonomopoulou D, Tzenou T, Bouzani M, Giatra C, Mellios Z, Grispou E, Katsareli M, Karatza M-E, Karmiris T, Karakasis D. (2020) Viral Reactivation after T Cell Replete Haploidentical Stem Cell Transplantation: Increased Incidence in Association with Immune Reconstitution. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 26(3):S290.
42. Crocchiolo R, Bramanti S, Vai A, Sarina B, Minerì R, Casari E, Tordato F, Mauro E, Timofeeva I, Lugli E, Mavilio D, Carlo-Stella C, Santoro A, Castagna L. (2015) Infections after T-replete haploidentical transplantation and high-dose cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 17(2):242–249.
43. Reekie J, Helleberg M, Ekenberg C, Khurana MP, Lodding IP, Mocroft A, Lundgren J, Sengeløv H. (2020) 1075. Absolute Lymphocyte Count as a Predictor of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Recurrence in Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients. *Open Forum Infect Dis* 7(Suppl 1):S565.
44. Huntley D, Giménez E, Pascual MJ, Hernández-Boluda JC, Gago B, Vázquez L, Piñana JL, García M, Pérez A, Serrano D, Hernández M, Albert E, Solano C, Navarro D. (2020) Incidence, features, and outcomes of cytomegalovirus DNAemia in unmanipulated haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Transpl Infect Dis* 22(1):e13206.
45. Balan A. Molecular monitoring of Herpesviridae family members after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - a single center experience. Bone Marrow Transplantation - 41st Annual Meeting of ESBMT: Physicians Poster Sessions.2015.
46. Dęborska-Materkowska D, Durlík M, Grenda R, Kaliciński P. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych*. Red M Durlík. Warszawa 2010.
47. Reekie J, Khurana MP, Lodding IP, Ekenberg C, Gustafsson F, Helleberg M, Mocroft A, Perch M, Rasmussen A, Sørensen SS, Lundgren J. (2020) 1079. The Risk of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Recurrence Among Solid Organ Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis* 7(Suppl 1):S567–S568.
48. Serrano-Alonso M, Guillen-Grima F, Martin-Moreno P, Rabago G, Manrique J, Garcia-Del-Barrio M, Reina G, Torre-Cisneros J, Fernandez-Alonso M, Herrero JL. (2018) Reduction in mortality associated with secondary cytomegalovirus prophylaxis after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 20(3):e12873.
49. Hensler D, Richardson CL, Brown J, Tseng C, DeCamp PJ, Yang A, Pawlowski A, Ho B, Ison MG. (2018) Impact of electronic health record-based, pharmacist-driven valganciclovir dose optimization in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 20(2):e12849.
50. Nagai S, Mangus RS, Anderson E, Ekser B, Kubal CA, Fridell JA, Tector AJ. (2016) Cytomegalovirus Infection After Intestinal/Multivisceral Transplantation: A Single-Center Experience With 210 Cases. *Transplantation* 100(2):451–460.
51. Jaamei N, Koutsokera A, Pasquier J, Mombelli M, Meylan P, Pascual M, Aubert J-D, Manuel O. (2018) Clinical significance of post-prophylaxis cytomegalovirus infection in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 20(4):e12893.
52. Lollinga WT, Rurenga-Gard L, Doesum W van, Bergen R van, Diepstra A, Vonk JM, Riezebos-Brilman A, Niesters HGM, Son WJ van, Born J van den, Sanders J-S. (2017) High human cytomegalovirus DNAemia early post-transplantation associates with irreversible and progressive loss of renal function - a retrospective study. *Transpl Int* 30(8):817–826.
53. Mahr S, Aliabadi A, Zuckermann A, Dunkler D. (2015) CMV complications after heart transplantation - a single center analysis. *Transplant International* 28:253.
54. Rittà M, Costa C, Sidoti F, Ballocco C, Ranghino A, Messina M, Biancone L, Cavallo R. (2015) Pre-transplant assessment of CMV-specific immune response by Elispot assay in kidney transplant recipients. *New Microbiol* 38(3):329–335.
55. Strakosha A, Pasko N, Giri V. (2017) Cytomegalovirus infection in renal transplant recipient. *Transplant International* 30(S2):494–5.
56. Molina-Ortega A, Martín-Gandul C, Mena-Romo JD, Rodríguez-Hernández MJ, Suñer M, Bernal C, Sánchez M, Sánchez-Céspedes J, Pérez Romero P, Cordero E. (2019) Impact of pretransplant CMV-specific T-cell immune response in the control of CMV infection after solid organ transplantation: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 25(6):753–758.

57. Durante-Mangoni E, Andini R, Pinto D, Iossa D, Molaro R, Agrusta F, Casillo R, Grimaldi M, Utili R. (2015) Effect of the immunosuppressive regimen on the incidence of cytomegalovirus infection in 378 heart transplant recipients: A single centre, prospective cohort study. *J Clin Virol* 68:37–42.
58. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, Limaye AP. (2017) Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 65(1):57–63.
59. Grossi PA, Kamar N, Saliba F, Baldanti F, Aguado JM, Gottlieb J, Banas B, Potena L. (2022) Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplant Recipients: A Pre-COVID-19 Survey From the Working Group of the European Society for Organ Transplantation. *Transpl Int* 35:10332.
60. Kabbani D, Hirji A, Hernandez C, Malhi H, Mabilangan C, Chandrarathne S, Halloran K, Weinkauff J, Kapasi A, Lien D, Preiksaitis J, Cervera C. (2019) High incidence of clinically significant cytomegalovirus infection in CMV D+/R+ lung transplant recipients receiving 3 months of antiviral prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 21(4):e13094.
61. Monforte V, Sintés H, López-Gallo C, Delgado M, Santos F, Zurbano F, Solé A, Gavaldá J, Borro JM, Redel-Montero J, Cifrian JM, Pastor A, Román A, Ussetti P. (2017) Risk factors, survival, and impact of prophylaxis length in cytomegalovirus-seropositive lung transplant recipients: A prospective, observational, multicenter study. *Transpl Infect Dis* 19(3):.
62. CADTH Reimbursement Review. Maribavir (Livtency). January 2023. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0720-Livtency.pdf>.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search#> (27.2.2023).

9. Spis elementów

9.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2024 roku	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2024 roku	12
Tabela 3.	Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	13
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	15
Tabela 5.	Przeszczepienia allogeniczne komórek krwiotwórczych – dane Poltransplant i statystyki JGP	19
Tabela 6.	Podział liczby hospitalizacji rozliczonych grupami S22, S23, PZS02 i PZS03 ze względu na wiek pacjentów.....	22
Tabela 7.	Częstość infekcji CMV wśród pacjentów R+, bez uwzględnienia profilaktyki LTV – dane literaturowe.....	24
Tabela 8.	Częstość infekcji CMV wśród pacjentów R+ po uwzględnieniu stosowania LTV	24
Tabela 9.	Częstość infekcji CMV wśród pacjentów R- – dane literaturowe	25
Tabela 10.	Rozkład populacji R+ i R- wśród polskich pacjentów po allo-HSCT	25
Tabela 11.	Częstość występowania infekcji CMV w warunkach refundacji LTV w populacji pacjentów po allo-HSCT – wartość przyjęta w analizie	25
Tabela 12.	Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV – pacjenci po allo-HSCT – dane literaturowe.....	26
Tabela 13.	Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV – pacjenci po allo-HSCT – wartości przyjęte w analizie.....	26
Tabela 14.	Odsetek pacjentów z infekcją CMV niereagującą na leczenie – pacjenci po allo-HSCT – dane literaturowe.....	27
Tabela 15.	Odsetek pacjentów z nawrotową infekcją CMV – pacjenci po allo-HSCT – dane literaturowe.....	28
Tabela 16.	Liczba pacjentów z nawrotową infekcją CMV po allo-HSCT – analiza podstawowa	28
Tabela 17.	Liczba pacjentów z nawrotową infekcją CMV po allo-HSCT – analiza wrażliwości	29
Tabela 18.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej po allo-HSCT – analiza podstawowa.....	30
Tabela 19.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej po allo-HSCT – wariant P1 analizy wrażliwości.....	30
Tabela 20.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej po allo-HSCT – wariant P2 analizy wrażliwości.....	30
Tabela 21.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej po allo-HSCT – wariant P3 i P4 analizy wrażliwości.....	31
Tabela 22.	Przeszczepienia narządu litégo – dane Poltransplant i statystyki JGP.....	31
Tabela 23.	Stosunek liczby SOT w roku 2023 do liczby SOT w okresie styczeń-czerwiec 2023 – dane Poltransplant.....	33
Tabela 24.	Liczba przeszczepów narządu litégo w 2024 r. – prognoza na podstawie danych Poltransplant.....	34
Tabela 25.	Przyrost liczby przeszczepów SOT pomiędzy kolejnymi latami kalendarzowymi – dane Poltransplant.....	34
Tabela 26.	Porównanie przyrostów przeszczepów litych w 2023 i 2024 roku – na podstawie danych Poltransplant.....	35
Tabela 27.	Roczne przyrosty liczby przeszczepów SOT w latach 2023–2026 – wartości przyjęte w analizie	36
Tabela 28.	Odsetek dorosłych po przeszczepie SOT na podstawie danych ze Statystyk NFZ.....	39

Tabela 29.	Odsetek pacjentów po SOT, w których wystąpiło zakażenie CMV – dane literaturowe	40
Tabela 30.	Odsetek pacjentów leczonych z powodu infekcji CMV – pacjenci po SOT – dane literaturowe.....	40
Tabela 31.	Odsetek pacjentów z infekcją CMV niereagującą na leczenie – pacjenci po SOT – dane literaturowe.....	41
Tabela 32.	Odsetek pacjentów z nawrotową infekcją CMV – pacjenci po SOT – dane literaturowe	42
Tabela 33.	Liczba pacjentów z nawrotową infekcją CMV po SOT – analiza podstawowa	42
Tabela 34.	Liczba pacjentów z nawrotową infekcją CMV po SOT – analiza wrażliwości	43
Tabela 35.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej po SOT – analiza podstawowa	44
Tabela 36.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej po SOT – wariant P1 analizy wrażliwości	44
Tabela 37.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej po SOT – wariant P2 analizy wrażliwości	44
Tabela 38.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej po SOT – wariant P3 i P4 analizy wrażliwości	45
Tabela 39.	Liczebność populacji docelowej uwzględniona w analizie	45
	47
	47
	48
	50
	51
Tabela 45.	Czas trwania terapii MBV – badania o charakterze eksperymentalnym.....	53
Tabela 46.	Średni czas trwania terapii MBV – dane przyjęte w analizie.....	54
Tabela 47.	Czas trwania terapii anti-CMV w populacji pacjentów niereagujących na dotychczasowe leczenie (z lub bez potwierdzonej oporności) – badania odnalezione w ramach analizy problemu decyzyjnego [2]	55
Tabela 48.	Średni czas trwania terapii IAT – dane przyjęte w analizie.....	55
Tabela 49.	Dawkowanie leków przyjęte w analizie.....	56
Tabela 50.	Dane z badania SOLSTICE dotyczące częstości nawrotu choroby oraz konieczności ponownej terapii	56
Tabela 51.	Średnia liczba epizodów CMV / rok – pacjenci leczeni MBV	57
Tabela 52.	Średnia liczba epizodów CMV / rok – pacjenci leczeni IAT	58
Tabela 53.	Roczna liczba hospitalizacji przyjęta w analizie.....	59
Tabela 54.	8-tygodniowe prawdopodobieństwo utraty przeszczepu	60
Tabela 55.	8-tygodniowe prawdopodobieństwo GvHD.....	60
Tabela 56.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w terapii MBV i IAT	61
Tabela 57.	Cena produktu Livtency	62
	62
	62
	63
Tabela 61.	Podanie leku w ramach hospitalizacji - koszt świadczenia	63
Tabela 62.	Koszty podania MBV – podsumowanie	64
Tabela 63.	Koszty terapii – Opcja 1 – Tylko leczenie szpitalne.....	65
Tabela 64.	Jednostkowe koszty walgancyklowiru	65
Tabela 65.	Całkowity koszt terapii dla pacjentów stosujących tylko leczenie ambulatoryjne (z zastosowaniem walgancyklowiru) (Opcja 2).....	66
	66
	67
	67

[REDACTED]	[REDACTED]	68
[REDACTED]	[REDACTED]	68
Tabela 71.	Udziały foskarnetu i cydofowiru w ramach IAT – wariant K_IAT1 analizy wrażliwości	68
Tabela 72.	Dodatkowe koszty terapii foskarnetem i cydofowirem – wariant K_IAT1 analizy wrażliwości	68
Tabela 73.	Koszt kwalifikacji i monitorowania leczenia MBV – dane przyjęte w analizie	69
Tabela 74.	Jednostkowy koszt tygodniowy monitorowania pacjentów IAT	69
Tabela 75.	Koszt monitorowania leczenia IAT – podsumowanie	70
Tabela 76.	Koszty dodatkowych hospitalizacji	71
Tabela 77.	Koszt hospitalizacji z przyczyn innych niż konieczność leczenia lekami przeciwwirusowymi zakażenia i/lub choroby CMV – dane uwzględnione w analizie	71
Tabela 78.	Koszty związane z ponownym przeszczepieniem z powodu utraty przeszczepu	72
Tabela 79.	Koszt dializoterapii uwzględniony w analizie	72
Tabela 80.	Koszty związane z GvHD – wariant KGvHD1 analizy wrażliwości	73
Tabela 81.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	73
Tabela 82.	Liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy (pacjenci rozpoczynający leczenie)	75
Tabela 83.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	76
Tabela 84.	Wydatki całkowite – analiza podstawowa, scenariusz nowy, [REDACTED]	76
Tabela 85.	Wydatki całkowite – analiza podstawowa, scenariusz nowy, [REDACTED]	77
Tabela 86.	Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa, [REDACTED]	77
Tabela 87.	Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa, [REDACTED]	78
Tabela 88.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	78
Tabela 89.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej - [REDACTED]	79
Tabela 90.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej - [REDACTED]	79
Tabela 91.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu maribawiru ze środków publicznych	81
Tabela 92.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet	97
Tabela 93.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	99
Tabela 94.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - [REDACTED]	101
Tabela 95.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - [REDACTED]	102
[REDACTED]	[REDACTED]	104
[REDACTED]	[REDACTED]	104
Tabela 98.	Dane ze Statystyk NFZ dotyczące liczby przeszczepów SOT w ramach świadczeń wysokospecjalistycznych oraz grup JGP [13]	106

9.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Przeszczepienia allogeniczne komórek krwiotwórczych – dane Poltransplant i ze statystyk JGP	19
Wykres 2.	Liczba przeszczepień allogenicznych komórek krwiotwórczych w latach 2006-2026 – analiza podstawowa	20
Wykres 3.	Liczba przeszczepień allogenicznych komórek krwiotwórczych w latach 2006-2026 – wariant drugi prognozy	21
Wykres 4.	Odsetek dorosłych po przeszczepie allo-HSCT w latach 2009-2023 na podstawie danych ze Statystyk NFZ	23
Wykres 5.	Przeszczepy narządów litych – dane Poltransplant i ze statystyk JGP	33
Wykres 6.	Liczba przeszczepień narządów litych w latach 2000-2026 – analiza podstawowa	36

Wykres 7.	Liczba przeszczepień narządów litych w latach 2000-2026 – wariant minimalny P1 prognozy liczby SOT	37
Wykres 8.	Liczba przeszczepień narządów litych w latach 2000-2026 – wariant maksymalny P2 analizy wrażliwości	37
Wykres 9.	Odsetek dorosłych po przeszczepie SOT w latach 2015-2023 na podstawie danych ze Statystyk NFZ	38

9.3. Spis rysunków

Rysunek 1.	Postępowanie u pacjentów z ryzykiem zakażenia / aktywnym zakażeniem CMV [2]	10
------------	---	----

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

Tabela 92.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 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 cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
• obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
• docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.2.2, 2.5
• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

Wymagania	Rozdział
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3, 1.4
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy
§ 6.2.	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3.	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4.	
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; min-height: 60px;"></div>	Rozdz. 3, A.1
§ 6.5.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 6.6.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 93.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie	
		2025	2026		
Populacja docelowa	Pacjenci po allo-HSCT	P0	■	■	Rozdz. 2.5
		P1	■	■	
		P2	■	■	
		P3	■	■	
		P4	■	■	
	Pacjenci po SOT	P0	86	87	
		P1	81	83	
		P2	86	90	
		P3	82	83	
		P4	90	92	
Rozpowszechnienie MBV	Pacjenci po allo-HSCT	MBV_R0	■	■	Rozdz. 2.6.2
		MBV_R1	■	■	
		MBV_R2	■	■	
	Pacjenci po SOT	MBV_R0	■	■	
		MBV_R1	■	■	
		MBV_R2	■	■	

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2025	2026	
Przejmowanie rynku przez MBV	R0			Rozdz. 2.6.2
	R1			
	R2			
Czas trwania terapii MBV	MBV_D0			Rozdz. 2.7.1
	MBV_D1			
Czas trwania terapii IAT	IAT_D0			Rozdz. 2.7.2
	IAT_D1			
Koszty terapii IAT	K_IAT0	Brak dodatkowego uwzględnienia kosztów foskarnetu i cydofowiru w kosztach terapii IAT		Rozdz. 2.8.2.4
	K_IAT1	Dodatkowe uwzględnienie kosztów foskarnetu i cydofowiru w kosztach terapii IAT		
Odsetek pacjentów bez odpowiedzi na leczenie w badaniu SOLSTICE, dla których założono konieczność ponownego leczenia po MBV	Retr_nR0	50%		Rozdz. 2.7.4
	Retr_nR1	0%		
	Retr_nR2	100%		
Koszt dodatkowych hospitalizacji	KHosp0	Brak uwzględnienia dodatkowych kosztów hospitalizacji		Rozdz. 2.7.5, 2.8.5
	KHosp1	Koszt świadczenia <i>Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku – diagnostyka, leczenia (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepi) >3 dni</i>		
Uwzględnienie kosztów związanych z GvHD	KGvHD0	Brak uwzględnienia kosztów związanych z GvHD		Rozdz. 2.7.7, 2.8.7
	KGvHD1	Uwzględnienie kosztów związanych z GvHD		
Koszt podania MBV	KP_MBV0	34 405 zł		Rozdz. 2.8.1.2
	KP_MBV1	0 zł		
	KP_MBV2	55 485 zł		
Rozkład pacjentów SOT i HSCT wśród pacjentów stosujących terapię „mieszana” przyjęty do wyznaczenia średniego czasu trwania leczenia Opcją 3	O3_ToTD0			Rozdz. 2.8.2
	O3_ToTD1			
Perspektywa analizy	Per0	Perspektywa płatnika publicznego		Rozdz. 2.3
	Per1	Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[REDACTED]

Tabela 94.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2025	2026	2025	2026
Analiza podstawowa	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
P1	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
P2	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
P3	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
P4	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MBV_R1	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MBV_R2	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
R1	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
R2	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MBV_D1	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IAT_D1	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
K_IAT1	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Retr_nR1	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Retr_nR2	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
KHosp1	Wydatki na MBV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2025	2026	2025	2026
KGvHD1	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
KP_MBv1	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
KP_MBv2	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
O3_ToTD1	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
Per1	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				

Tabela 95.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości -

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2025	2026	2025	2026
Analiza podstawowa	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
P1	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
P2	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
P3	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
P4	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
MBV_R1	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
MBV_R2	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
R1	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				
R2	Wydatki na MBV				
	Wydatki całkowite				

[Redacted text block]

A.1. Przegląd badań epidemiologicznych

[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 text block]

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

■				■
■				■
■				■
■				■

■

■

A.2. Statystyki NFZ – dane dla przeszczepień narządów litych

Tabela 98.

Dane ze Statystyk NFZ dotyczące liczby przeszczepów SOT w ramach świadczeń wyspecjalistycznych oraz grup JGP [13]

Rok	Parametr	Świadczenie wyspecjalistyczne / Grupa JGP								Odsetek dorosłych – Średnia ważona liczbą przeszczepów	
		Przeszczepienie:		Przeszczepienie / wspomaganie serca ^b	Przeszczepienie nerki			Przeszczepienie:			
		płuca ^b	wątroby ^b		Suma grup JGP L94, L96 i PZL12	JGP L94 (> 17 r. ż.)	JGP L96 / PZL12 (< 18 r.ż.)	nerki i trzustki (JGP L97)	serca i płuca ^b		trzustki (JGP G30)
2023	Liczba pacjentów	94	522	431 ^a	1047	1013	34	24	2	4	95,72%
	Liczba hospitalizacji	94	525	2757 ^a	1047	1013	34	24	2	4	
	Liczba hospitalizacji z określonym wiekiem pacjentów	94	525	2757 ^a	1047	1013	34	24	2	4	
	Liczba hospitalizacji wśród dorosłych pacjentów	91	482	2743 ^a	1014	1013	1	24	2	4	
	Odsetek dorosłych	96,81%	91,81%	99,49%	96,85%	-	-	100,00%	100,00%	100,00%	
	Liczba przeszczepów	94	525	170	1047	-	-	24	2	4	
2022	Liczba pacjentów	89	343	387 ^a	835	806	29	17	-	-	
	Liczba hospitalizacji	90	347	1853 ^a	836	807	29	17	-	-	

Rok	Parametr	Świadczenie wysokospecjalistyczne / Grupa JGP								Odsetek dorosłych – Średnia ważona liczbą przeszczepów	
		Przeszczepienie:		Przeszczepienie / wspomaganie serca ^b	Przeszczepienie nerki			Przeszczepienie:			
		płuca ^b	wątroby ^b		Suma grup JGP L94, L96 i PZL12	JGP L94 (> 17 r. ż.)	JGP L96 / PZL12 (< 18 r.ż.)	nerki i trzustki (JGP L97)	serca i płuca ^b		trzustki (JGP G30)
2020	Liczba hospitalizacji z określonym wiekiem pacjentów	90	347	1853 ^a	836	807	29	17	-	-	95,36%
	Liczba hospitalizacji wśród dorosłych pacjentów	90	311	1837 ^a	806	806	0	17	-	-	
	Odsetek dorosłych	100,00%	89,63%	99,14%	96,41%	-	-	100,00%	-	-	
	Liczba przeszczepów	90	347	164	836	-	-	17	-	-	
	Liczba pacjentów	70	286	394 ^a	745	704	41	16	-	3	
	Liczba hospitalizacji	70	288	1899 ^a	746	705	41	16	-	3	
	Liczba hospitalizacji z określonym wiekiem pacjentów	70	288	1899 ^a	746	705	41	16	-	3	
2021	Liczba hospitalizacji wśród dorosłych pacjentów	68	261	1879 ^a	709	705	4	16	-	3	94,82%
	Odsetek dorosłych	97,14%	90,63%	98,95%	95,04%	-	-	100,00%	-	100,00%	
	Liczba przeszczepów	70	288	191	746	-	-	16	-	3	
	Liczba pacjentów	70	286	394 ^a	745	704	41	16	-	3	
	Liczba hospitalizacji	70	288	1899 ^a	746	705	41	16	-	3	

Rok	Parametr	Świadczenie wysokospecjalistyczne / Grupa JGP									Odsetek dorosłych – Średnia ważona liczbą przeszczepów
		Przeszczepienie:			Przeszczepienie nerki			Przeszczepienie:			
		płuca ^b	wątroby ^b	Przeszczepienie / wspomaganie serca ^b	Suma grup JGP L94, L96 i PZL12	JGP L94 (> 17 r. ż.)	JGP L96 / PZL12 (< 18 r.ż.)	nerki i trzustki (JGP L97)	serca i płuca ^b	trzustki (JGP G30)	
2020	Liczba pacjentów	51	279	354 ^a	761	740	21	-	-	-	94,61%
	Liczba hospitalizacji	51	285	2433 ^a	761	740	21	-	-	-	
	Liczba hospitalizacji z określonym wiekiem pacjentów	50	271	2428 ^a	761	-	-	-	-	-	
	Liczba hospitalizacji wśród dorosłych pacjentów	46	232	2409 ^a	740	-	-	-	-	-	
	Odsetek dorosłych	92,00%	85,61%	99,22%	97,24%	-	-	-	-	-	
	Liczba przeszczepów	51	285	151	761	-	-	-	-	-	
2019	Liczba pacjentów	50	333	333 ^a	958	912	46	26	-	-	
	Liczba hospitalizacji	50	334	3171 ^a	958	912	46	26	-	-	
	Liczba hospitalizacji z określonym wiekiem pacjentów	47	321	3165 ^a	958	-	-	26	-	-	
	Liczba hospitalizacji wśród dorosłych pacjentów	45	289	3143 ^a	912	-	-	26	-	-	

Rok	Parametr	Świadczenie wysokospecjalistyczne / Grupa JGP									Odsetek dorosłych – Średnia ważona liczbą przeszczepów
		Przeszczepienie:		Przeszczepienie / wspomaganie serca ^b	Przeszczepienie nerki			Przeszczepienie:			
		płuca ^b	wątroby ^b		Suma grup JGP L94, L96 i PZL12	JGP L94 (> 17 r. ż.)	JGP L96 / PZL12 (< 18 r.ż.)	nerki i trzustki (JGP L97)	serca i płuca ^b	trzustki (JGP G30)	
2018	Odsetek dorosłych	95,74%	90,03%	99,30%	95,20%	-	-	100,00%	-	-	94,53%
	Liczba przeszczepów	50	334	138	958	-	-	26	-	-	
	Liczba pacjentów	39	295	305 ^a	945	902	43	19	-	-	94,66%
	Liczba hospitalizacji	39	300	2904 ^a	945	902	43	19	-	-	
	Liczba hospitalizacji z określonym wiekiem pacjentów	38	296	2898 ^a	945	-	-	19	-	-	
	Liczba hospitalizacji wśród dorosłych pacjentów	36	265	2883 ^a	902	-	-	19	-	-	
Odsetek dorosłych	94,74%	89,53%	99,48%	95,45%	-	-	100,00%	-	-	94,66%	
Liczba przeszczepów	39	300	142	945	-	-	19	-	-		
2017	Liczba pacjentów	35	332	167 ^a	1029	1008	21	30	-	10	
	Liczba hospitalizacji	35	336	185 ^a	1029	1008	21	30	-	10	
	Liczba hospitalizacji z określonym wiekiem pacjentów	35	334	183 ^a	1029	-	-	30	-	10	

Rok	Parametr	Świadczenie wysokospecjalistyczne / Grupa JGP									Odsetek dorosłych – Średnia ważona liczbą przeszczepów
		Przeszczepienie:			Przeszczepienie nerki			Przeszczepienie:			
		płuca ^b	wątroby ^b	Przeszczepienie / wspomaganie serca ^b	Suma grup JGP L94, L96 i PZL12	JGP L94 (> 17 r. ż.)	JGP L96 / PZL12 (< 18 r.ż.)	nerki i trzustki (JGP L97)	serca i płuca ^b	trzustki (JGP G30)	
2016	Liczba hospitalizacji wśród dorosłych pacjentów	35	301	170 ^a	1008	-	-	30	-	10	96,03%
	Odsetek dorosłych	100,00%	90,12%	92,90%	97,96%	-	-	100,00%	-	100,00%	
	Liczba przeszczepów	35	336	93	1 029	-	-	30	-	10	
	Liczba pacjentów	33	312	152 ^a	1010	973	37	27	-	7	
	Liczba hospitalizacji	33	315	166 ^a	1013	976	37	27	-	7	
	Liczba hospitalizacji z określonym wiekiem pacjentów	33	297	155 ^a	1013	-	-	27	-	7	
	Liczba hospitalizacji wśród dorosłych pacjentów	31	263	141 ^a	976	-	-	27	-	7	
2016	Odsetek dorosłych	93,94%	88,55%	90,97%	96,35%	-	-	100,00%	-	100,00%	94,39%
	Liczba przeszczepów	33	315	94	1 013	-	-	27	-	7	
	Liczba pacjentów	22	309	139 ^a	1037	1000	37	30	-	12	
2015	Liczba hospitalizacji	22	311	185 ^a	1037	1000	37	30	-	12	

Rok	Parametr	Świadczenie wysokospecjalistyczne / Grupa JGP								Odsetek dorosłych – Średnia ważona liczbą przeszczepów	
		Przeszczepienie:		Przeszczepienie / wspomaganie serca ^b	Przeszczepienie nerki			Przeszczepienie:			
		płuca ^b	wątroby ^b		Suma grup JGP L94, L96 i PZL12	JGP L94 (> 17 r. ż.)	JGP L96 / PZL12 (< 18 r.ż.)	nerki i trzustki (JGP L97)	serca i płuca ^b		trzustki (JGP G30)
	Liczba hospitalizacji z określonym wiekiem pacjentów	21	271	179 ^a	1037	-	-	30	-	12	
	Liczba hospitalizacji wśród dorosłych pacjentów	21	256	166 ^a	1000	-	-	30	-	12	
	Odsetek dorosłych	100,00%	94,46%	92,74%	96,43%	-	-	100,00%	-	100,00%	
	Liczba przeszczepów	22	311	87	1 037	-	-	30	-	12	95,96%

a) Grupa *Przeszczepienie / wspomaganie serca* stosowana jest do rozliczenia świadczeń wysokospecjalistycznych w zakresie procedur kardiologicznych. Procedura 37.51 *Przeszczep serca* jest jedną z wielu możliwych do rozliczania w ramach tej grupy. Odsetek dorosłych pacjentów wśród pacjentów z przeszczepem serca przyjęto na podstawie danych o wieku dla całej grupy *Przeszczepienie / wspomaganie serca* (brak danych szczegółowych o wieku dla procedury 37.51 *Przeszczep serca*).

b) w ramach świadczenia wysokospecjalistycznego