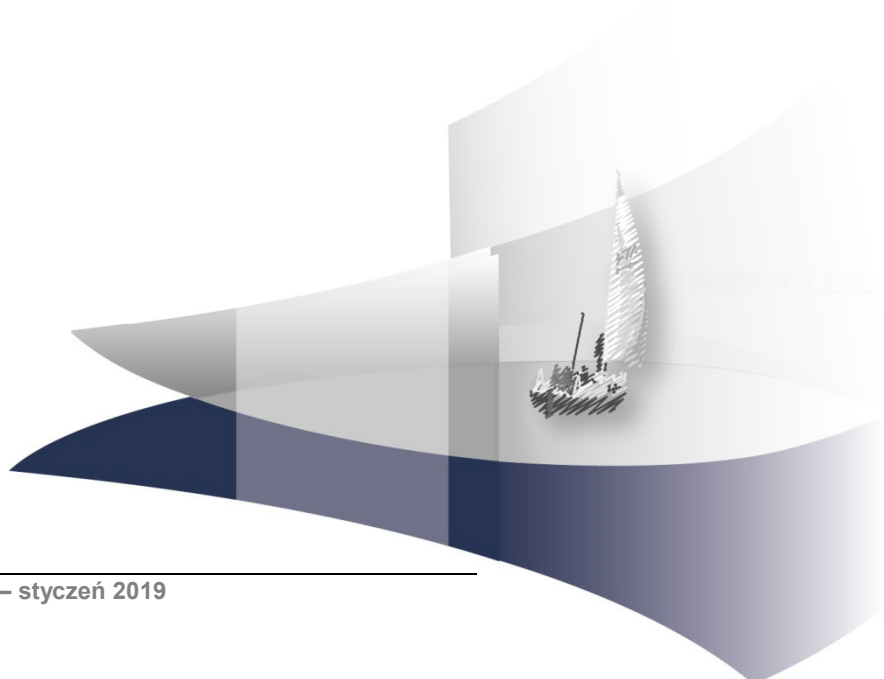


**LETERMOWIR W PROFILAKTYCE REAKTYWACJI
CYTOMEGALOWIRUSA U PACJENTÓW PO
ALLOGENICZNYM PRZESZCZEPIE KRWIOTWÓRCZYCH
KOMÓREK MACIERZYSTYCH**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 28.09.2018

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

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja i nadzorowanie prac, planowanie i formułowanie treści analizy
[REDACTED] przeszukanie baz informacji medycznej, formułowanie treści analizy
[REDACTED] selekcja badań, ekstrakcja wyników, charakterystyka i ocena jakości badań
[REDACTED] selekcja badań, poszerzona analiza bezpieczeństwa, ekstrakcja wyników

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li: [REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP.....	10
1.1. Cel analizy klinicznej	10
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	10
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	11
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	11
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	11
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	11
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	12
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	12
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	13
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	13
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	14
2.4. Ocena wiarygodności badań.....	14
2.5. Ekstrakcja danych	15
2.6. Analiza statystyczna.....	15
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	17
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	17
3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych	18
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	21
4.1. Skuteczność kliniczna	21
4.1.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy.....	21
4.1.2. Drugorzędowy punkt końcowy	21
4.1.3. Czas do wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV.....	23
4.1.4. Ponowne hospitalizacje.....	25
4.1.5. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	25
4.1.6. Infekcje oportunistyczne.....	26
4.2. Bezpieczeństwo	26
4.3. Zgony	31
4.3.1. Zgony bez względu na przyczynę	31
4.3.2. Zgony związane z infekcją CMV	32

4.3.3. Zgony związane nawrotem choroby pierwotnej.....	33
4.4. Analiza w podgrupach.....	34
5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	37
6. ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA	39
7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	43
8. WNIOSKI KOŃCOWE	45
9. OGRANICZENIA.....	47
10. DYSKUSJA	48
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....	51
12. BIBLIOGRAFIA	52
13. SPIS TABEL	54
14. SPIS RYSUNKÓW.....	55
A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	56
A.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy głównej.....	59
A.3. Analiza kliniczna – dane uzupełniające	62
A.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	63
A.5. Badania kliniczne w toku.....	65
A.6. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	66
A.7. Formularz AMSTAR II do oceny jakości opracowań wtórnych	67
A.8. Formularze do oceny wiarygodności badań	70

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
Alo-HSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CMV	Cytomegalowirus (<i>Cytomegalovirus</i>)
CMV (+)	Pacjenci CMV-seropozytywni
EBMT	Europejskie Towarzystwo Przeszczepiania Szpiku i Krwi (<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>Graft Versus Host Disease</i>)
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (<i>human leukocyte antigens</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IS	Wynik nieistotny statystycznie (<i>Statistically insignificant</i>)

LTV	Letermowir (<i>Letemovir</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
MedDRA	Międzynarodowy Słownik Terminologii Medycznej (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Nieistotny statystycznie (<i>not significant</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>polymerase chain reaction</i>)
PET	Leczenie wyprzedzające objawy (<i>Pre-emptive therapy</i>)
PLC	Placebo
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)

RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted mean difference</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki letermowirem (LTV) w porównaniu do placebo (PLC) u pacjentów CMV-seropozytywnych (CMV(+)) będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT).

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących analiz oceny technologii medycznych [1, 2]. W celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne), a zidentyfikowane publikacje poddano dwuetapowemu procesowi selekcji.

W pierwszej kolejności poszukiwano badania pierwotne o najwyższej wiarygodności (RCT), porównujące LTV z PLC. Z uwagi na spodziewaną niewielką ilość dowodów naukowych, poszukiwano także badania oceniające LTV o niższej wiarygodności – nierandomizowane, bez grupy kontrolnej, a także badania obserwacyjne przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej. Poszukiwano dodatkowo przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LTV.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 117 publikacji (w tym powtarzające się tytuły publikacji i badania), z których do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 33 prace. Kryteria włączenia do analizy podstawowej spełniło 1 randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne opisane w 7 publikacjach, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo LTV względem placebo w profilaktyce zakażenia CMV u dorosłych pacjentów CMV(+), będących biorcami allo-HSCT. Wykluczano pacjentów z obecnością wirerii CMV w osoczu w momencie randomizacji. Pierwszorzędownym ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją w ciągu 24 tyg. od przeszczepu lub utrata z badania rozumiana jako przerwanie leczenia lub brak możliwości oceny w 24. tyg. od przeszczepu. Drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowano analogicznie jak pierwszorzędowny, przy czym ocenę dokonywano w 14. tyg. od przeszczepu. Łącznie w badaniu udział wzięło 565 pacjentów, którzy obserwowani byli przez 48 tyg.

■ Wyniki analizy klinicznej

Skuteczność

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że profilaktyka LTV w porównaniu z PLC istotnie statystycznie:

- zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego o 38% (RR = 0,62 [0,51; 0,75]),
- zmniejsza ryzyko wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego o 62% (RR = 0,38 [0,29; 0,50]),
- zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV:

- w 14. tyg. po przeszczepie o 80% (RR = 0,20 [0,13; 0,30]),
- w 24. tygodniu po przeszczepie o 58% (RR = 0,42 [0,31; 0,56]),
- zmniejsza ryzyko konieczności rozpoczęcia PET
 - w 14. tyg. po przeszczepie o 81% (RR = 0,19 [0,13; 0,30]),
 - w 24. tyg. po przeszczepie o 60% (RR = 0,40 [0,29; 0,55]),

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

W grupie LTV niższy niż w ramieniu PLC był odsetek pacjentów z AE ogółem (RR = 0,98 [0,96; 0,997]) oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii (RR = 0,38 [0,29; 0,49]), przy porównywalnym ryzyku ciężkich działań niepożądanych (RR = 0,94 [0,78; 1,14]). W grupie LTV wyższe było ryzyko zdarzeń sercowych, natomiast niższe ryzyko zaburzeń nerek i dróg moczowych, przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych rodzajów zdarzeń niepożądanych.

Wnioski końcowe

Profilaktyka LTV w istotny sposób ogranicza ryzyko aktywacji wirusa CMV i związanych z tym stanem zagrożeń, zmniejszając odsetek pacjentów wymagających zastosowania terapii wyprzedzającej z wykorzystaniem toksycznych analogów nukleotydów (terapia wyprzedzająca PET, w tym walgancyklowir, gancyklowir), a także redukując śmiertelność związaną z CMV oraz śmiertelność ogólną (do 24 tyg.). Dodatkowo brak oporności krzyżowej z obecnie stosowanymi lekami, a także możliwość wyboru sposobu podania w zależności od potrzeb, powodują że LTV stanowi obiecującą alternatywę dla obecnej praktyki klinicznej u pacjentów po allo-HSCT.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa letermowiru (LTV) w profilaktyce reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV) i rozwoju choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych (CMV(+)), będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), bez względu na wyjściowe ryzyko reaktywacji.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Definicja	
Populacja	Dorośli pacjenci CMV (+), będący biorcami allo-HSCT (bez względu na wyjściowe ryzyko reaktywacji zakażenia)	
Oceniana interwencja	Letermowir w postaci tabletek lub wlewów (w przypadku przeciwwskazań do terapii doustnej) ¹ ; w schemacie podawania zgodnym z ChPL – tj. w dziennej dawce 480 mg lub w dawce zredukowanej do 240 mg u pacjentów stosujących jednocześnie cyklosporynę	
Komparatory	Brak leczenia (placebo)	
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna infekcja CMV • Narządowa choroba CMV • Odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli PET • Odsetek pacjentów, u których stwierdzono GVHD • Hospitalizacje • Zgony z jakiegokolwiek przyczyn • Rozwój infekcji oportunistycznych • Utrata z badania
	Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • AE oraz SAE (ogółem, związane z leczeniem oraz prowadzące do przerwania terapii), • Najczęściej występujące AE szczegółowe

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

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- ocena istotności klinicznej różnic,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

2.2.1.1. Populacja docelowa

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

2.2.1.2. Interwencja

Letermowir w postaci tabletek lub wlewów² (w przypadku przeciwwskazań do terapii doustnej); w schemacie podawania zgodnym z aktualną ChPL, tj. w dziennej dawce 480 mg lub w dawce zredukowanej do 240 mg u pacjentów stosujących jednocześnie cyklosporynę.

² Na potrzeby dalszych analiz przyjęto, że wszystkie podania dożylnie LTV będą wykonywane w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem allo-HSCT, a koszt tej terapii będzie zawarty w kosztach tej hospitalizacji. Z tego względu forma dożylna nie jest przedmiotem wniosku.

2.2.1.3. Komparatory

Komparatorem dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA jest brak leczenia (placebo).

2.2.1.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej uwzględnione zostaną punkty końcowe dotyczące:

- aktywnej infekcji CMV (potwierdzonej wirerii CMV),
- narządowej choroby CMV,
- odsetka pacjentów, którzy rozpoczęli PET,
- odsetka pacjentów, u których stwierdzono GVHD,
- ponownej hospitalizacji,
- zgonów z jakiegokolwiek przyczyny,
- rozwoju infekcji oportunistycznych,
- utraty z badania.

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie podlegać będą:

- AE oraz SAE (ogółem, związane z leczeniem oraz prowadzące do przerwania terapii),
- najczęściej występujące AE szczegółowe.

2.2.1.5. Metodyka

- przeglądy systematyczne,
- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- prospektywne eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych, oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo LTV,
- badania obserwacyjne oceniające efektywność LTV w rzeczywistej praktyce klinicznej.

2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych, opisy pojedynczych przypadków.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W celu wyszukania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji odpowiadających kryteriom zdefiniowanym dla danej analizy. Odpowiednie słowa kluczowe połączone operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, które wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmujące doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Obie strategię wyszukiwania zostały zaprojektowane iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustalone strategię przeprowadził jeden analityk (MB). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (MM). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (A.1, str. 56).

2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

W celu odnalezienie doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia, przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- strony internetowe konferencji, towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką związaną z tematem niniejszej analizy (American/European/British Society for Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease),
- Google/ Google Scholar.

Ponadto w ramach analizy podstawowej przeprowadzono przeszukanie w obrębie:

- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stron wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, NICE),
- witryny internetowej producenta leku MSD.

Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 26 czerwca 2018 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (A.1). Przeszukanie aktualizacyjne (10.09.2018r.) wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch z trzech analityków (MM, MB, KC). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.4. Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR II (A.7, str. 67).

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration, służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego, które obejmuje ocenę 7 kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji (błąd selekcji),
- ukrycia kodu alokacji (błąd selekcji),
- zaślepienia uczestników i personelu (błąd wykonania),
- zaślepienia osób oceniających wyniki (błąd detekcji),
- analizy niepełnych wyników (błąd utraty),
- selektywnego raportowania wyników (błąd raportowania),
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko lub niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (A.8, str. 70).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- populacji (liczba pacjentów, odsetek mężczyzn, wiek, liczba CMV(+) dawców, wskazanie do HSCT, pokrewieństwo z dawcą, źródło komórek macierzystych, stosowanie cyklosporyny, stopień ryzyka choroby CMV),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, okres obserwacji),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, kierunek badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania)
- sposobu przeprowadzenia analizy wyników (ITT, PP).

2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (MS) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (A.6, str. 66). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (MB).

2.6. Analiza statystyczna

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi, natomiast w przypadku punktów ciągłych przedstawiano średnie wartości ocenianych parametrów. Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich.

Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. W przypadku I-rzędowych punktów końcowych uwzględniono także wyniki analiz wrażliwości prezentowanych w publikacjach źródłowych. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

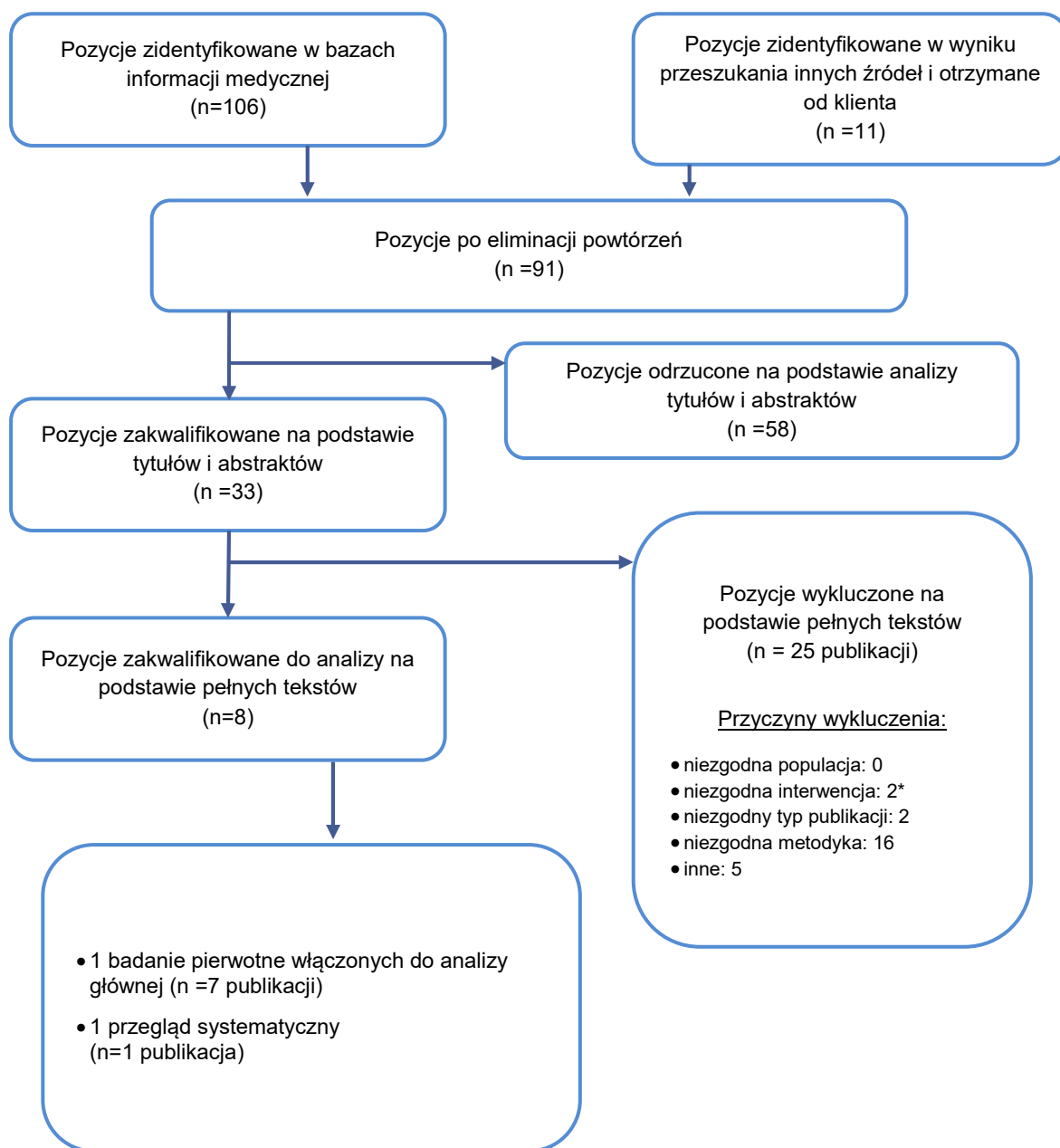
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej uzyskano łącznie 117 pozycji bibliograficznych, w tym powtarzające się publikacje. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do kolejnego etapu selekcji w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 33 publikacje, spośród których kryteria włączenia do analizy podstawowej spełniło 1 badanie z randomizacją, dostępne w 7 publikacjach, w którym LTV porównywano z PLC, a także 1 przegląd systematyczny zaprojektowany do porównania LTV względem opcjonalnych sposobów postępowania z wykorzystaniem acyklowiru, bryncydofowiru, gancyklowiru, maribawiru, szczepionki przeciw CMV. Ponadto w toku przeszukania zidentyfikowano 1 randomizowane badanie II fazy oceniające LTV względem placebo, jednakże w dawkach niższych niż dopuszczone aktualnie do stosowania. Wyniki tego badania nie są adekwatne do określenia korzyści ze stosowania LTV w populacji docelowej, natomiast pozwalają na wykazanie zależności pomiędzy dawką leku a uzyskiwanym efektem, wobec czego zaprezentowane zostały w ramach analizy uzupełniającej (Tabela 2). Przeprowadzono doszukanie aktualizacyjne (10.09.2018r.), w wyniku którego nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy. Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 12).

Tabela 2.
Zestawienie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa LTV

Akronim	Populacja	Porównanie	n pacjentów	Ref.
Badania pierwotne – analiza podstawowa				
Marty 2017	CMV(+) po allo-HSCT	LTV vs PLC	565	[2–8]
Badania pierwotne – analiza uzupełniająca				
Chemaly 2014	CMV(+) po allo-HSCT	LTV vs PLC	131	[9]
Przeglądy systematyczne				
Gagelman 2018	Pacjenci po allo-HSCT	LTV vs acyklowir vs bryncydofowir vs gancyklowir vs maribawir vs szczepionka przeciw CMV vs PLC	3924	[10]

Rysunek 12.
Schemat selekcji badań klinicznych zgodnie z PRISMA



* Badanie Chemaly 2014 [9] zostało włączone do analizy uzupełniającej

3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

Włączone do analizy podstawowej badanie Marty 2017 to wielośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna (III fazy), zaprojektowana do wykazania przewagi (*superiority*) LTV w profilaktyce reinfekcji CMV u pacjentów CMV(+), którzy do 28 dni przed randomizacją zostali biorcami allogenicznych hematopoetycznych komórek macierzystych. Pierwszorzędowym punktem

końcowym było ryzyko wystąpienia klinicznie znaczących infekcji CMV³ w ciągu 24 tygodni od przeszczepu, przy czym przerwanie leczenia lub brak danych w 24. tygodniu od przeszczepu traktowano jako równoznaczne z wystąpieniem pierwszorzędnego punktu końcowego.

Losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion przeprowadzono za pomocą strony internetowej (Web-based system), co zapewnia prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy i stopień ryzyka wystąpienia choroby CMV. LTV stosowano doustnie lub dożylnie w dawce 480 mg na dobę, a u chorych otrzymujących równocześnie cyklosporynę – w dawce 240 mg na dobę.

Randomizacji poddano ogółem 570 chorych, spośród których do grupy LTV przydzielono 376 pacjentów, natomiast przypisaną terapię otrzymały 373 osoby. W ramieniu kontrolnym znalazły się 194 osoby, a PLC otrzymało 192 chorych. Spośród 565 chorych, którzy otrzymali oceniane interwencje (*safety population*), u 70 chorych stwierdzono obecność DNA wirusa w momencie randomizacji (48 chorych w grupie LTV, 22 chorych w grupie PLC), dlatego zostali oni wykluczeni z głównej analizy skuteczności (*primary efficacy population*). Ostatecznie ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji łącznej obejmującej 495 chorych, w tym 325 w grupie LTV oraz 170 w ramieniu PLC (Tabela 3).

Tabela 3.
N pacjentów w poszczególnych grupach populacji

Populacja	Randomizacja		<i>Safety population</i>		<i>Primary efficacy population</i>	
	LTV	PLC	LTV	PLC	LTV	PLC
N pacjentów	570		565		495	
	376	194	373	192	325	170

Mediana liczby dni od przeszczepu do rozpoczęcia podawania LTV lub PLC wynosiła 9 (zakres: 0-28). Obie grupy były porównywalne pod względem czynników klinicznych i demograficznych, w tym wieku (mediana 53 vs 54 lata), odsetka mężczyzn (57% vs 60%) oraz odsetka pacjentów z wysokim ryzykiem CMV (32% vs 28%). Cyklosporynę stosowano u około 52% pacjentów w każdej grupie. Oceniane interwencje drogą dożylną (LTV lub PLC) otrzymało 26% chorych (99 osób w grupie LTV oraz 48 w grupie PLC). Mediana czasu trwania terapii wynosiła 82 dni w grupie LTV oraz 56 dni w grupie PLC.

Ocenę efektów leczenia przeprowadzono w 14. tyg. po przeszczepie, a następnie co 2 tyg. do 24. tyg. po przeszczepie, a następnie w odstępach miesięcznych do 48. tyg. po transplantacji. Badania nie ukończyło 21% pacjentów grupy eksperymentalnej oraz 30% grupy kontrolnej. W publikacji zamieszczono pełny opis utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn.

³ Złożony punkt końcowy: odsetek pacjentów z narządową chorobą CMV lub rozpoczynających leczenie wyprzedzające – oceny dokonywano na podstawie poziomu wirerii i stanu klinicznego pacjenta; w terapii wyprzedzającej dozwolone było stosowanie dostępnych zatwierdzonych leków przeciwwirusowych aktywnych wobec CMV [3, 4]. Szczegóły: Patrz Rozdz. A.2

Podsumowanie oceny wiarygodności badania przedstawiono poniżej (Tabela 4), natomiast szczegółową charakterystykę w Aneksie (A.2, str. 59).

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla LTV na podstawie Cochrane Handbook

Kategorie	Badanie Marty 2017		
	Ryzyko	Uzasadnienie	
Proces randomizacji	N	Randomizacja z zastosowaniem IWRS, metodą permutowanych bloków, 2:1 ze stratyfikacją ze względu na: ośrodek badawczy, niskie / wysokie ryzyko choroby CMV	
Ukrycie kodu alokacji	N	Centralny system (IWRS)	
Skuteczność	Zaślepienie pacjentów i personelu	N	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją
	Zaślepienie oceny wyników	N	Oceniający wyniki zostali zaślepieni
Bezpieczeństwo	Zaślepienie pacjentów i personelu	N	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją
	Zaślepienie oceny wyników	W	Brak zaślepienia
Kompletność danych	N	Analiza mITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy	
Selektywne raportowanie wyników	N	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	
Inne	N	Nie stwierdzono	

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Skuteczność kliniczna

4.1.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy

W grupie LTV znamienne niższy niż w grupie PLC był odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie pierwszorzędowego punktu końcowego, zdefiniowanego jako klinicznie istotna infekcja CMV lub utrata z badania⁴ w ciągu 24 tyg. od przeszczepu (37,5% vs 60,6%; $p < 0,001$). Przewaga LTV nad PLC wynikała głównie ze znamiennej różnicy pomiędzy grupami, odnoszącej się do klinicznie istotnej infekcji CMV, której ryzyko oszacowano na 17,5% w grupie LTV oraz na 41,8% w ramieniu PLC, podczas gdy utrata z badania była porównywalna w obu grupach (20,0% vs 18,8%). W grupie LTV istotnie statystycznie rzadziej konieczne było rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego (PET) niż w grupie PLC (16% vs 40%). Narządową chorobę CMV raportowano stosunkowo rzadko w obu grupach (1,5% vs 1,8%). Nie stwierdzono również różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów przerywających leczenie (Tabela 5). Dodatkowe dane estymowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera zamieszczono w Aneksie A.3.

4.1.2. Drugorzędowy punkt końcowy

W grupie LTV znamienne niższy niż w grupie PLC był również odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie drugorzędowego punktu końcowego, zdefiniowanego jako klinicznie istotna infekcja CMV lub utrata z badania⁴ w ciągu 14 tyg. od przeszczepu (19,1% vs 50%); $p < 0,001$). Również w tym przypadku przewaga LTV nad PLC wynikała głównie ze znamiennej różnicy pomiędzy grupami odnoszącej się do klinicznie istotnej infekcji CMV, której ryzyko oszacowano na 17,5% w grupie LTV oraz na 41,8% w ramieniu PLC, podczas gdy utrata z badania była porównywalna w obu grupach (11,4% vs 10,6%). W grupie LTV istotnie statystycznie rzadziej konieczne było rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego (PET) niż w grupie PLC (7,4% vs 38,2%). Narządową chorobę CMV raportowano stosunkowo rzadko w obu grupach (0,3% vs 1,2%). Nie stwierdzono również różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów przerywających leczenie (Tabela 5). Dodatkowe dane estymowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera zamieszczono w Aneksie A.3.

⁴ Zsumowane: przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny lub brak wyników (missing data)

Tabela 5.
Wyniki dla pierwszorzędowego oraz drugorzędowego punktu końcowego (z uwzględnieniem składowych) dla porównania LTV vs PLC [2]

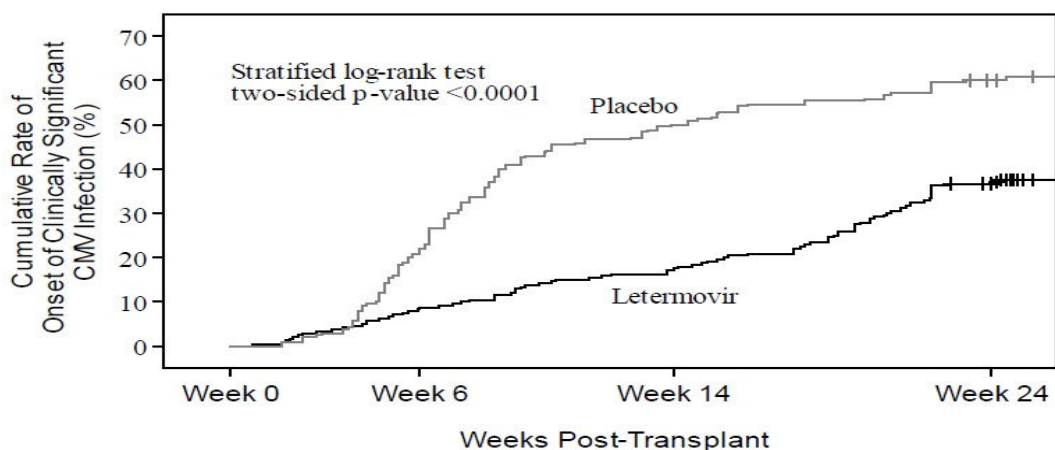
Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT	p
Pierwszorzędowy punkt końcowy (24 tyg. po przeszczepie)						
Pierwszorzędowy punkt końcowy^a	122/325 (37,5)	103/170 (60,6)	0,62 [0,51; 0,75]	-23,5 [-32,5; -14,6]^b	5 [4; 8]	<0,001
Klinicznie istotna infekcja CMV ogółem	57/325 (17,5)	71/170 (41,8)	0,42 [0,31; 0,56]	-24,2 [-32,7; -15,7]	5 [4; 7]	bd
Rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego	52/325 (16,0)	68/170 (40,0)	0,40 [0,29; 0,55]	-24,0 [-32,4; -15,6]	5 [4; 7]	bd
Narządowa choroba CMV	5/325 (1,5)	3/170 (1,8)	0,87 [0,21; 3,60]	-0,2 [-2,6; 2,1]	NA	bd
Przerwanie badania ogółem	56/325 (17,2)	27/170 (15,9)	1,08 [0,71; 1,65]	1,3 [-5,5; 8,2]	NA	bd
Przerwanie badania z powodu AE	6/325 (1,8)	1/170 (0,6)	3,14 [0,38; 25,86]	1,3 [-0,6; 3,1]	NA	bd
Przerwanie badania z powodu zgonu bez CMV	28/325 (8,6)	12/170 (7,1)	1,22 [0,64; 2,34]	1,6 [-3,4; 6,5]	NA	bd
Przerwanie badania z innego powodu ^c	22/325 (6,8)	14/170 (8,2)	0,82 [0,43; 1,56]	-1,5 [-6,4; 3,5]	NA	bd
Brak wyników po 24 tyg.	9/325 (2,8)	5/170 (2,9)	0,94 [0,32; 2,77]	-0,2 [-3,3; 2,9]	NA	bd
Drugorzędowy punkt końcowy (14 tyg. po przeszczepie)						
Drugorzędowy punkt końcowy^a	62/325 (19,1)	85/170 (50,0)	0,38 [0,29; 0,50]	-31,3 [-39,9; -22,6]^b	4 [3; 5]	<0,001
Klinicznie istotna infekcja CMV ogółem	25/325 (7,7)	67/170 (39,4)	0,20 [0,13; 0,30]	-31,7 [-39,6; -23,8]	4 [3; 5]	bd
Rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego	24/325 (7,4)	65/170 (38,2)	0,19 [0,13; 0,30]	-30,9 [-38,7; -23,0]	4 [3; 5]	bd
Narządowa choroba CMV	1/325 (0,3)	2/170 (1,2)	0,26 [0,02; 2,86]	-0,9 [-2,6; 0,9]	NA	bd
Przerwanie badania ogółem	33/325 (10,2)	16/170 (9,4)	1,09 [0,61; 1,90]	0,7 [-4,7; 6,2]	NA	bd
Przerwanie badania z powodu AE	5/325 (1,5)	1/170 (0,6)	2,62 [0,31; 22,21]	1,0 [-0,8; 2,7]	NA	bd
Przerwanie badania z powodu zgonu bez CMV	14/325 (4,3)	6/170 (3,5)	1,22 [0,48; 3,12]	0,8 [-2,8; 4,3]	NA	bd
Przerwanie badania z innego powodu ^c	14/325 (4,3)	9/170 (5,3)	0,81 [0,36; 1,84]	-1,0 [-5,0; 3,0]	NA	bd
Brakujący wynik w momencie oceny	4/325 (1,2)	2/170 (1,2)	1,05 [0,19; 5,65]	0,1 [-2,0; 2,1]	NA	bd

Wartości, RD obliczone zostały przez autorów niniejszej analizy, chyba że zaznaczono inaczej
a) klinicznie istotna infekcja CMV z uwzględnieniem pacjentów, którzy nie ukończyli badania (non-complete = failure);
b) wartości raportowane przez autorów publikacji; pozostałe obliczone na potrzeby niniejszej analizy;
c) w tym: utrata z *follow-up*, decyzja lekarza, wycofanie zgody.

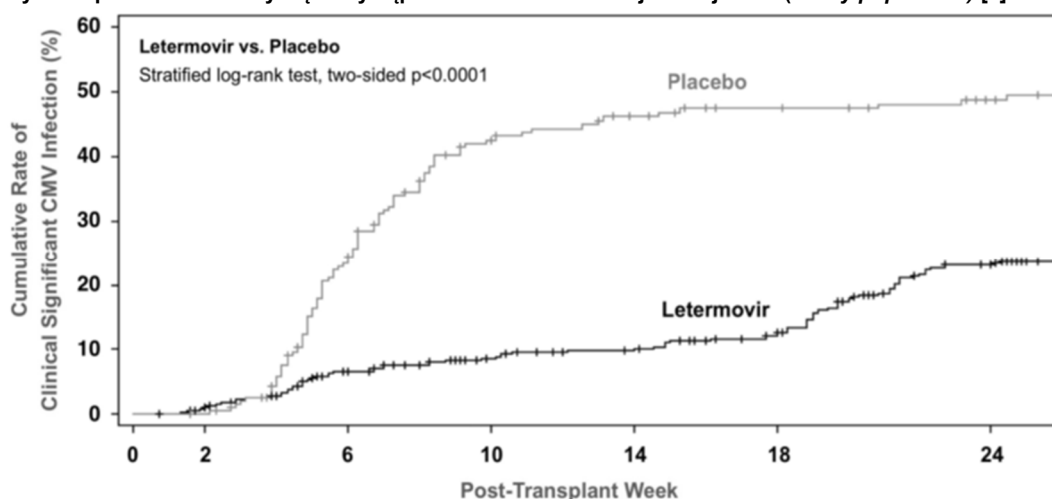
4.1.3. Czas do wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV

W analizie metodą Kaplana-Meiera wykazano, że zastosowanie LTV w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukuje czas do wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV ($p < 0,001$ log-rank test). Estymowane odsetki wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV w 14. tyg. od przeszczepu wynosiły 6,8% w grupie LTV oraz 41,3% w grupie kontrolnej, natomiast w 24. tyg. od przeszczepu 18,9% oraz 44,3% odpowiednio w ramieniu LTV oraz PLC. Analiza przebiegu krzywej przeżycia wskazuje, że począwszy od 18 tyg. po przeszczepie obserwowano wyraźny wzrost odsetka pacjentów z klinicznie istotnymi infekcjami CMV u pacjentów z grupy LTV, co tłumaczono pojawieniem się w tym okresie kolejnych czynników ryzyka CMV, takich jak GVHD czy terapia kortykosterydami. Nadal jednak utrzymała się istotna statystycznie różnica na korzyść grupy LTV.

Rysunek 3.
Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (*primary efficacy population*) [6]



Rysunek 4.
Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (*safety population*) [2]



[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]

4.1.6. Infekcje oportunistyczne

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy LTV a PLC odnośnie do ryzyka wystąpienia zakażeń oportunistycznych ogółem, a także stopnia ciężkości oraz czynnika etiologicznego. Wyjątek stanowią infekcje grzybicze w 14 tyg. po przeszczepie, które raportowano istotnie częściej w grupie przyjmującej LTV (Tabela 9).

Tabela 9.
Ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych dla porównania LTV z PLC (*primary efficacy population*) [3, 4, 7]

Infekcje oportunistyczne	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI] ^b	NNH
Raportowane w ciągu 14 tyg.					
Ogółem	109/325 (33,5)	52/170 (30,6)	1,10 [0,83; 1,44]	0,03 [-0,06; 0,12]	NA
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
Bakteryjne	67/325 (20,6)	34/170 (20,0)	1,03 [0,71; 1,49]	0,01 [-0,07; 0,08]	NA
Grzybicze	22/325 (6,8)	4/170 (2,4)	2,88 [1,01; 8,21]	0,04 [0,01; 0,08]	22 [12; 116]
Wirusowe	50/325 (15,4)	27/170 (15,9)	0,97 [0,63; 1,49]	-0,005 [-0,07; 0,06]	NA
Istotne klinicznie^a	0/325 (0)	1/170 (0,6)	0,17 [0,01; 4,27]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NA
Raportowane w ciągu 24 tyg.					
Ogółem	117/325 (36,0)	58/170 (34,1)	1,06 [0,82; 1,36]	1,9 [-7,0; 10,7]	NA
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
Bakteryjne	72/325 (22,2)	38/170 (22,4)	0,99 [0,70; 1,40]	-0,2 [-7,9; 7,5]	NA
Grzybicze	26/325 (8,0)	8/170 (4,7)	1,70 [0,79; 3,67]	3,3 [-1,0; 7,6]	NA
Wirusowe	52/325 (16,0)	28/170 (16,5)	0,97 [0,64; 1,48]	-0,5 [-7,3; 6,4]	NA
Istotne klinicznie^a	67/324 (21%)	40/170 (24%)	0,88 [0,62; 1,24]	-0,03 [-0,11; 0,05]	NA
Raportowane w ciągu 48 tyg.					
Ogółem	143/325 (44,0)	72/170 (42,4)	1,0 [0,84; 1,29]	1,6 [-7,5; 10,8]	NA
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
Bakteryjne	97/325 (29,8)	45/170 (26,5)	1,13 [0,83; 1,52]	3,4 [-4,9; 11,7]	NA
Grzybicze	34/325 (10,5)	20/170 (11,8)	0,89 [0,53; 1,50]	-1,3 [-7,2; 4,6]	NA
Wirusowe	71/325 (21,8)	36/170 (21,2)	1,03 [0,72; 1,47]	0,7 [-6,9; 8,3]	NA

a) dane pochodzą z dodatkowej analizy, w której wykluczono wszystkie OI nieistotne klinicznie w populacji HSCT (np. infekcja dróg moczowych, biegunka związana z *clostridium difficile* etc.);
b) dane obliczone przez autorów niniejszej analizy.

4.2. Bezpieczeństwo

W grupie LTV znamienne niższe niż w ramieniu PLC było ryzyko wystąpienia AE ogółem (RR=0,98 [0,96;0,99]), jak również ryzyko przerwania profilaktyki z powodu AE (RR = 0,38 [0,29; 0,49]). Odsetek pacjentów doświadczających SAE wynosił 44,2% u pacjentów stosujących LTV i 46,9% u chorych otrzymujących PLC, przy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 10).

Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy LTV i PLC odnośnie do pozostałych kategorii ocenianych w ramach analizy bezpieczeństwa, a także w zakresie poszczególnych rodzajów zdarzeń, z wyjątkiem zaburzeń serca, które częściej obserwowano w grupie LTV oraz zaburzeń nerek i dróg moczowych, które z kolei częściej występowały w ramieniu PLC (Tabela 11).

Ponadto autorzy publikacji wskazują na numerycznie wyższe odsetki pacjentów doświadczających wymiotów, duszności, obrzęków i bólów mięśniowych, a także migotania lub trzepotania przedsionków. W żadnym przypadku nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Ponadto szczegółowa analiza zdarzeń związanych z migotaniem i trzepotaniem przedsionków wskazuje, że u żadnego pacjenta nie stanowiły one przyczyny zaprzestania LTV, natomiast tylko 2 przypadki sklasyfikowano jako SAE.

Z uwagi na możliwość stosowania LTV zarówno w formie doustnej, jak i dożylniej przeprowadzono analizę w podgrupie stosującej formę dożylną przez co najmniej 7 dni. Podobnie jak w populacji ogólnej, ryzyko AE ogółem, SAE ogółem było numerycznie niższe w grupie LTV niż w grupie PLC (Tabela 13). Podobną zależność obserwowano w odniesieniu do ryzyka AE prowadzących do zaprzestania terapii. W podgrupie otrzymującej formę dożylną przez co najmniej 7 dni odsetek pacjentów doświadczających SAE był numerycznie wyższy niż w całej populacji (64% vs 44%), przy czym najpewniej związane jest to z stanem klinicznym chorych zakwalifikowanych do formy dożylniej, gdyż podobną zależność obserwowano w grupie pacjentów otrzymujących PLC, wśród których odsetek SAE w podgrupie leczonej dożylnie przez co najmniej 7 dni był wyższy niż w całej grupie PLC (67% vs 47%), podczas gdy w podgrupie z której wykluczono pacjentów otrzymujących LTV dożylnie przez co najmniej 7 dni różnice między LTV a PLC były znacznie mniejsze (27/301, 9,0% vs 11/165, 6,7%) (Tabela 14) [7].

Tabela 10.
Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania LTV z PLC (*safety population*) [6]

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT
AE	365/373 (97,9)	192/192 (100,0)	0,98 [0,96; 0,997]	-2,1 [-4,2; -0,2]	47 [27; 215]
DR-AE	63/373 (16,9)	23/192 (12,0)	1,41 [0,90; 2,20]	4,9 [-1,4; 10,6]	NA
SAE	165/373 (44,2)	90/192 (46,9)	0,94 [0,78; 1,14]	-2,6 [-11,3; 6,0]	NA
DR-SAE	3/373 (0,8)	3/192 (1,6)	0,51 [0,10; 2,53]	NA	NA
Zgon	38/373 (10,2)	17/192 (8,9)	1,15 [0,67; 1,98]	1,3 [-4,2; 6,2]	NA
Przerwanie leczenia z powodu AE	72/373 (19,3)	98/192 (51,0)	0,38 [0,29; 0,49]	-31,7 [-39,7; -23,6]	4 [3; 5]
Przerwanie leczenia z powodu DR-AE	18/373 (4,8)	7/192 (3,6)	1,32 [0,56; 3,11]	1,2 [-2,9; 4,5]	NA

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT
Przerwanie leczenia z powodu SAE	35/373 (9,4)	27/192 (14,1)	0,67 [0,42; 1,07]	-4,7 [-10,9; 0,7]	NA
Przerwanie leczenia z powodu DR-SAE	3/373 (0,8)	3/192 (1,6)	0,51 [0,10; 2,53]	NA	NA

AE – działania niepożądane (ang. *adverse events*); DR-AE – działania niepożądane związane z leczeniem (ang. *drug related adverse events*); SAE – poważne działania niepożądane (ang. *serious adverse events*); DR-SAE – poważne działania niepożądane związane z terapią (ang. *drug related adverse events*).

Tabela 11.
Ryzyko zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów do 16. tyg. po przeszczepie [2]

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego					
Ogółem	98/373 (26,3)	51/192 (26,6)	0,99 [0,74; 1,32]	-0,003 [-0,08; 0,07]	NA
Zaburzenia serca					
Ogółem	47/373 (12,6)	12/192 (6,3)	2,02 [1,10; 3,71]	0,06 [0,02; 0,11]	NNH=15 [8; 64]
Zaburzenia okulistyczne					
Ogółem	62/373 (16,6)	32/192 (16,7)	1,00 [0,68; 1,47]	-0,0004 [-0,07; 0,06]	NA
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
Ogółem	261/373 (70,0)	129/192 (67,2)	1,04 [0,92; 1,17]	0,03 [-0,05; 0,11]	NA
Ból brzucha	44/373 (11,8)	18/192 (9,4)	1,26 [0,75; 2,12]	0,02 [-0,03; 0,08]	NA
Zaparcia	27/373 (7,2)	20/192 (10,4)	0,69 [0,40; 1,21]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NA
Biegunka	97/373 (26,0)	47/192 (24,5)	1,06 [0,79; 1,44]	0,02 [-0,06; 0,09]	NA
Nudności	99/373 (26,5)	45/192 (23,4)	1,13 [0,83; 1,54]	0,03 [-0,04; 0,11]	NA
Wymioty	69/373 (18,5)	26/192 (13,5)	1,37 [0,90; 2,07]	0,05 [-0,01; 0,11]	NA
Zaburzenia ogółem i stany w miejscu podania					
Ogółem	211/373 (56,6)	100/192 (52,1)	1,09 [0,92; 1,28]	0,04 [-0,04; 0,13]	NA
Zmęczenie	50/373 (13,4)	21/192 (10,9)	1,23 [0,76; 1,98]	0,02 [-0,03; 0,08]	NA
Zapalenie błony śluzowej	46/373 (12,3)	24/192 (12,5)	0,99 [0,62; 1,57]	-0,002 [-0,06; 0,06]	NA
Obrzęki obwodowe	54/373 (14,5)	18/192 (9,4)	1,54 [0,93; 2,56]	0,05 [-0,004; 0,11]	NA
Gorączka	77/373 (20,6)	43/192 (22,4)	0,92 [0,66; 1,28]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NA
Zaburzenia układu immunologicznego					
Ogółem	153/373 (41,0)	80/192 (41,7)	0,98 [0,80; 1,21]	-0,01 [-0,09; 0,08]	NA
GVHD	146/373 (39,1)	74/192 (38,5)	1,02 [0,82; 1,26]	0,01 [-0,08; 0,09]	NA
Infekcje i infestacje					
Ogółem	241/373 (64,6)	139/192 (72,4)	0,89 [0,80; 1,001]	-0,08 [-0,16; 0,002]	NA
Zakażenie CMV	31/373 (8,3)	88/192 (45,8)	0,18 [0,13; 0,26]	-0,38 [-0,45; -0,30]	NNT=3 [3; 4]
Obrażenia, zatrucia i powikłania proceduralne					
Ogółem	42/373 (11,3)	27/192 (14,1)	0,80 [0,51; 1,26]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NA

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych					
Ogółem	133/373 (35,7)	60/192 (31,3)	1,14 [0,89; 1,47]	0,04 [-0,04; 0,13]	NA
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Ogółem	134/373 (35,9)	63/192 (32,8)	1,09 [0,86; 1,40]	0,03 [-0,05; 0,11]	NA
Obniżenie apetytu	38/373 (10,2)	22/192 (11,5)	0,89 [0,54; 1,46]	-0,01 [-0,07; 0,04]	NA
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
Ogółem	121/373 (32,4)	57/192 (29,7)	1,09 [0,84; 1,42]	0,03 [-0,05; 0,11]	NA
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
Ogółem	39/373 (10,5)	17/192 (8,9)	1,18 [0,69; 2,03]	0,02 [-0,03; 0,07]	NA
Zaburzenia układu nerwowego					
Ogółem	137/373 (36,7)	64/192 (33,3)	1,10 [0,87; 1,40]	0,03 [-0,05; 0,12]	NA
Ból głowy	52/373 (13,9)	18/192 (9,4)	1,49 [0,90; 2,47]	0,05 [-0,01; 0,10]	NA
Zaburzenia psychiatryczne					
Ogółem	78/373 (20,9)	30/192 (15,6)	1,34 [0,91; 1,96]	0,05 [-0,01; 0,12]	NA
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
Ogółem	81/373 (21,7)	46/192 (24,0)	0,91 [0,66; 1,24]	-0,02 [-0,10; 0,05]	NA
Ostre uszkodzenie nerek	36/373 (9,7)	25/192 (13,0)	0,74 [0,46; 1,20]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NA
Zaburzenia układu oddechowego					
Ogółem	147/373 (39,4)	71/192 (37,0)	1,07 [0,85; 1,33]	0,02 [-0,06; 0,11]	NA
Kaszel	53/373 (14,2)	20/192 (10,4)	1,36 [0,84; 2,21]	0,04; -0,02; 0,09]	NA
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Ogółem	179/373 (48,0)	80/192 (41,7)	1,09 [0,89; 1,34]	0,04 [-0,05; 0,13]	NA
Wysypka	76/373 (20,4)	41/192 (21,4)	0,95 [0,68; 1,34]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NA
Zaburzenia układu krążenia					
Ogółem	69/373 (18,5)	40/192 (20,8)	0,89 [0,63; 1,26]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NA
Nadciśnienie	31/373 (8,3)	21/192 (10,9)	0,76 [0,45; 1,29]	-0,03 [-0,08; 0,03]	NA

Tabela 12.
Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych do 24. tyg. po przeszczepie [2]

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	18/373 (4,8)	6/192 (3,1)	1,54 [0,62; 3,83]	0,02 [-0,02; 0,05]	NA
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	17/373 (4,6)	7/192 (3,6)	1,25 [0,53; 2,96]	0,01 [-0,02; 0,04]	NA
Zaburzenia ogółem i stany w miejscu podania	16/373 (4,3)	10/192 (5,2)	1,18 [0,49; 2,81]	0,01 [-0,03; 0,04]	NA
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5/373 (1,3)	4/192 (2,1)	0,64 [0,17; 2,37]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NA
Zaburzenia układu	44/373 (11,8)	31/192 (16,1)	0,73 [0,48; 1,12]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NA

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT
immunologicznego					
Infekcje i infestacje	93/373 (24,9)	47/192 (24,5)	1,02 [0,75; 1,38]	0,005 [-0,07; 0,08]	NA
Obrażenia, zatrucia i powikłania proceduralne	8/373 (2,1)	9/192 (4,7)	0,46 [0,18; 1,17]	-0,03 [-0,06; 0,01]	NA
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	48/373 (12,9)	28/192 (14,6)	0,88 [0,57; 1,36]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NA
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	13/373 (3,5)	14/192 (7,3)	0,48 [0,23; 0,996]	-0,04 [-0,08; 0,003]	NA
Zaburzenia układu oddechowego	12/373 (3,2)	8/192 (4,2)	0,77 [0,32; 1,86]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NA
Choroba żylna-zatorowa	5/373 (1,3)	3/192 (1,6)	0,86 [0,21; 3,55]	-0,002 [-0,02; 0,02]	NA

Tabela 13.

Ryzyko zdarzeń niepożądanych w trakcie przyjmowania postaci dożylniej LTV przez co najmniej 7 dni dla porównania LTV z PLC [7]

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT
AE					
AE ogółem	63/72 (87,5)	24/27 (88,9)	0,98 [0,84; 1,15]	-0,01 [-0,15; 0,13]	NA
DRAE	5/72 (6,9)	1/27 (3,7)	1,88 [0,23; 15,33]	0,03 [-0,06; 0,12]	NA
Przerwanie terapii z powodu AE	3/72 (4,2)	6/27 (22,2)	0,19 [0,05; 0,70]	-0,18 [-0,34; -0,02]	6 [3; 59]
Zgon	2/72 (2,8)	1/27 (3,7)	0,75 [0,07; 7,94]	-0,01 [-0,09; 0,07]	NA
SAE					
SAE ogółem	11/72 (15,3)	9/27 (33,3)	0,46 [0,21; 0,98]	-0,18 [-0,38; 0,02]	NA
DR-SAE	0/72 (0)	1/27 (3,7)	0,13 [0,01; 3,05]	-0,04 [-0,13; 0,05]	NA
Przerwanie terapii z powodu SAE	3/72 (4,2)	3/27 (11,1)	0,38 [0,08; 1,75]	-0,07 [-0,20; 0,06]	NA

iv – podanie dożylnie

Tabela 14.

Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na przyjmowaną postać LTV [7]

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT
SAE raportowane przez cały okres badania (postać doustna i dożylna LTV) w podgrupie pacjentów przyjmujących postać dożylną LTV przez co najmniej 7 dni					
SAE ogółem	46/72 (63,9)	18/27 (66,7)	0,96 [0,70; 1,32]	-0,03 [-0,24; 0,18]	NA
SAE raportowane u pacjentów, którzy nie przyjmowali dożylniej postaci LTV					
SAE ogółem	27/301 (9,0)	11/165 (6,7)	1,35 [0,69; 2,64]	0,02 [-0,03; 0,07]	NA

4.3. Zgony

4.3.1. Zgony bez względu na przyczynę

[Redacted text block]

[Redacted text] Wyniki te były spójne z danymi uzyskanymi w analizie podstawowej (Aneksie A.3.)

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

⁵ Do analizy włączono pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali udział w badaniu; łącznie uwzględniono dane dla 97,2% leczonych z *primary efficacy population* (481/495)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

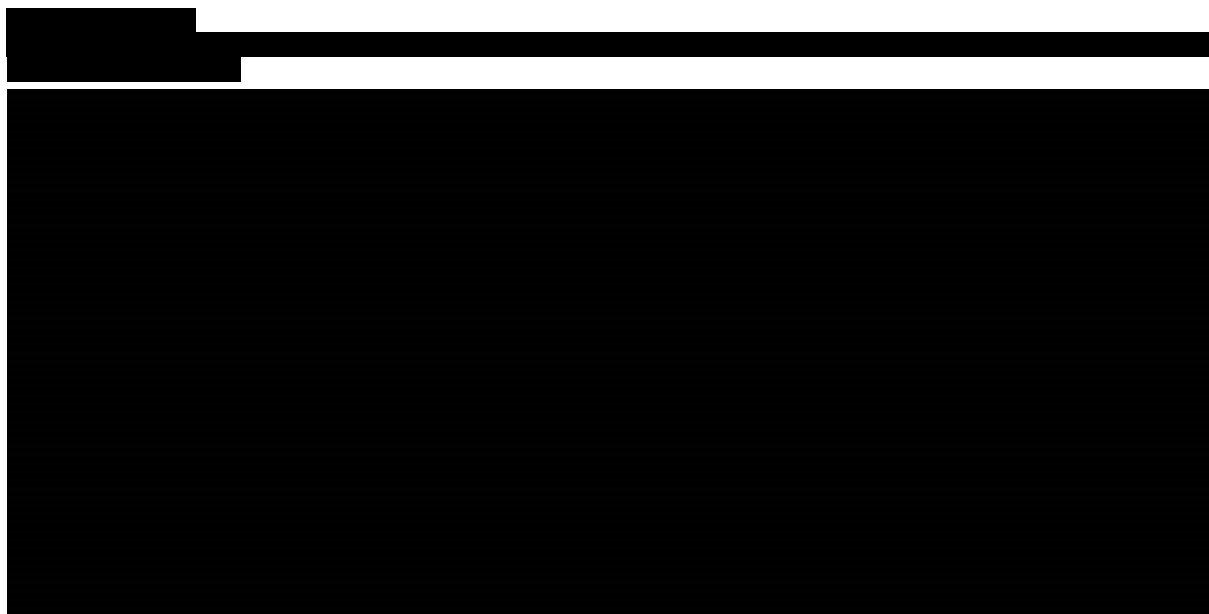
4.3.2. Zgony związane z infekcją CMV

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁶ Do analizy włączono pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali udział w badaniu; łącznie uwzględniono dane dla 97,2% leczonych z *primary efficacy population* (481/495)



4.3.3. Zgony związane nawrotem choroby pierwotnej

Przeprowadzono również analizę warstwową (*post-hoc*), dokonując podziału na zgony związane z nawrotem choroby podstawowej oraz zgony niezwiązane z chorobą podstawową. Dodatkowo analizę przeprowadzono w dwóch okresach czasowych – tj. do 24. tyg. po przeszczepie oraz między 24. a 48. tyg. po przeszczepie. W żadnym przypadku nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 16).

Tabela 16.
Ryzyko zgonu z uwzględnieniem podziału na związane i niezwiązane z nawrotem choroby pierwotnej [8]

PK	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI] ^a
Zgon niezwiązany z nawrotem				
Zgon w ciągu 24 tyg. po przeszczepie	22/325 (6,8)	19/170 (11,2)	0,61 [0,34; 1,09]	-4,41 [-9,87; 1,06]

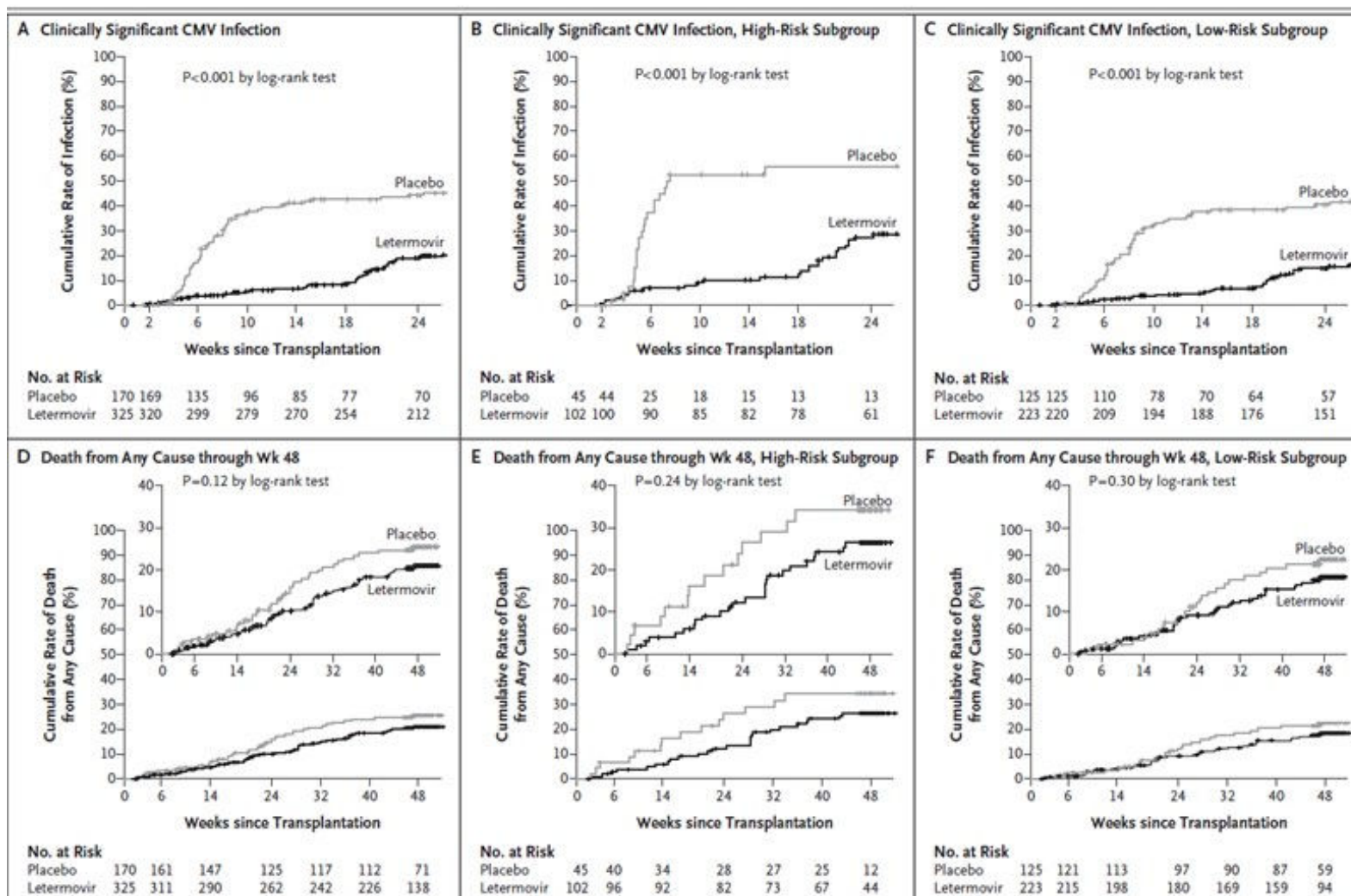
PK	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI] ^a
Zgon pomiędzy 24 a 48 tyg. po przeszczepie	18/325 (5,5)	8/170 (4,7)	1,18 [0,52; 2,65]	0,83 [-3,21; 4,87]
Zgon związany z nawrotem				
Zgon w ciągu 24 tyg. po przeszczepie	13/325 (4)	10/170 (5,9)	0,68 [0,30; 1,52]	-1,88 [-6,01; 2,25]
Zgon pomiędzy 24 a 48 tyg. po przeszczepie	15/325 (4,6)	5/170 (2,9)	1,57 [0,58; 4,24]	1,67 [-1,74; 5,09]

a) dane obliczone przez autorów badania.

4.4. Analiza w podgrupach

Wyniki analizy w podgrupach świadczą o tym, że redukcję ryzyka klinicznie istotnej infekcji CMV oraz redukcję śmiertelności ogólnej obserwowano zarówno u pacjentów z niskim, jak również z wysokim ryzykiem wyjściowym, przy czym różnica była większa u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (Rysunek 11). Ponadto spójne wyniki uzyskano również w pozostałych predefiniowanych subpopulacjach, co potwierdza, że korzyści ze stosowania LTV odnosi cała badana populacja niezależnie od różnic w charakterystyce wyjściowej (Rysunek 12).

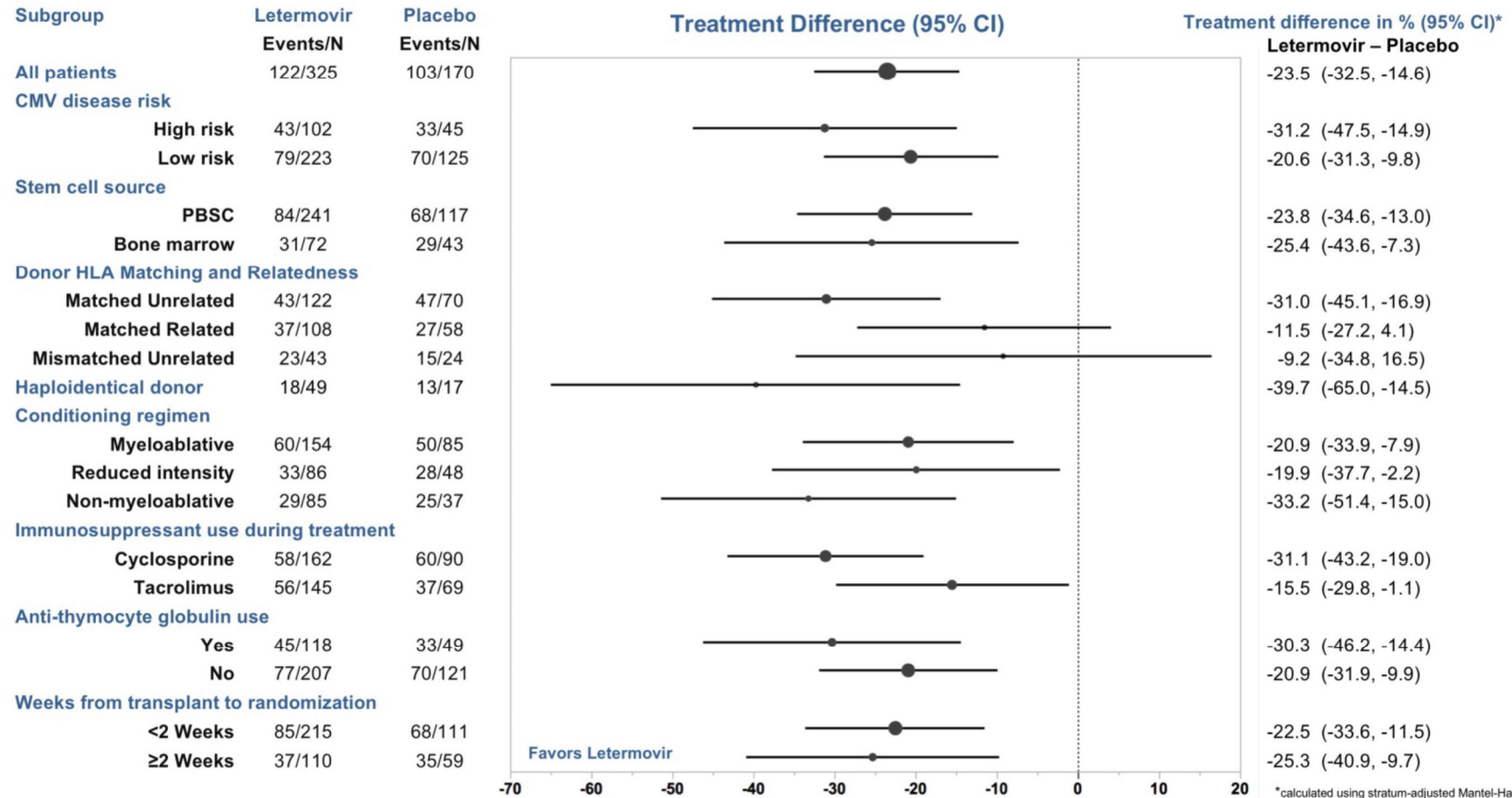
Rysunek 11. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV oraz śmiertelności ogólnej dla porównania LTV z PLC – analiza w podgrupach w zależności od ryzyka wyjściowego (wysokie vs niskie) [2]



Rysunek 12.
Ryzyko klinicznie istotnej infekcji CMV dla porównania LTV z PLC – analiza w predefiniowanych podgrupach [2]

Proportion of subjects with Clinically Significant CMV Infection through Week 24 post-HCT

Primary Efficacy Population, selected patient characteristics, non-completers considered failures



*calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (high or low risk)

5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania LTV, opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- WHO *Uppsala Monitoring Centre (VigiBase)*.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania LTV na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, MHRA.

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia LTV na rynek (rok 2018) zgłoszono 23 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano epizody należące do grupy zaburzeń układu immunologicznego, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oraz urazy, zatrucia i powikłania proceduralne. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 17) [12]. Globalne zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa terapii przygotowywane są w oparciu o system MedDRA i zabezpieczone przed wielokrotnym raportowaniem tego samego przypadku [13].

Tabela 17.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu LTV raportowanych przez WHO (stan na lipiec 2018) [12]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5
Zaburzenia serca	1
Zaburzenia wzroku	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4
Zaburzenia układu immunologicznego	11
Infekcje i infestacje	6
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	7
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	7
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Zaburzenia układu nerwowego	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2
Zburzenia skóry i tkanki podskórnej	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	2

6. ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA

Wyniki głównego badania klinicznego wskazują, że LTV stosowany w zarejestrowanym schemacie dawkowania stanowi skuteczną formę profilaktyki CMV. W toku systematycznego przeszkowania zidentyfikowano również dodatkowe badanie ukierunkowane na ustalenie właściwej dawki terapeutycznej LTV, które nie spełnia wprawdzie kryteriów włączenia ze względu na odmienne schematy dawkowania, ale pozwala na ocenę zależności efektu terapeutycznego od dawki, co stanowi istotną informację przy ocenie skuteczności leku.

Charakterystyka badania

W publikacji Chemaly 2014 zaprezentowano wyniki wieloośrodkowego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania fazy II (typ badania wg klasyfikacji AOTMiT: IIA) oceniającego profilaktykę LTV u pacjentów CMV(+) będących biorcami allo-HSCT. Randomizacji poddano 133 pacjentów, których losowo przydzielono do 1 z 4 grup otrzymujących LTV w dawce 60 mg, 120 mg lub 240 mg na dobę lub PLC. Porównywane interwencje otrzymało 131 chorych (1 pacjent zmarł, u 1 chorego stwierdzono reaktywację infekcji CMV przed podaniem leku).

W ramach badania oceniano ryzyko niepowodzenia profilaktyki CMV z dowolnej przyczyny (pierwszorzędowy punkt końcowy), które zdefiniowano jako przerwanie profilaktyki z powodu niepowodzenia wirusologicznego lub jakiegokolwiek innej przyczyny (AEs, wycofanie zgody, niestosowanie się do zaleceń). Dodatkowym punktem końcowym było niepowodzenie wirusologiczne, zdefiniowane jako obecność antygeny CMV lub obecność DNA wirusa we krwi chorego prowadzące do zaprzestania profilaktyki lub konieczność rozpoczęcia PET, lub wystąpienie narządowej choroby CMV.

Skuteczność

W analizie skuteczności wykazano, że odsetek pacjentów doświadczających niepowodzenia z dowolnej przyczyny w ramieniu PLC był znamienne wyższy niż w grupach LTV 120 mg ($p = 0,01$) oraz LTV 240 mg ($p = 0,007$). Nie zaobserwowano natomiast różnic pomiędzy PLC a najniższą ocenianą dawką. Zbliżone wyniki uzyskano również po wykluczeniu pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono replikację CMV (Tabela 18). W analizie metodą Kaplana-Meiera wykazano, że skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia było najniższe w grupie LTV 240 mg i różniło się istotnie statystycznie względem PLC ($p = 0,002$). Nie stwierdzono natomiast różnic względem PLC dla niższych dawek – tj. LTV 60 mg ($p = 0,15$) oraz LTV 120 mg ($p = 0,13$).

Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego również było najwyższe w grupie PLC (36%), a najniższe w grupie LTV 240 mg (6%), przy czym szczególnie interesujące wyniki, wskazujące na zależność pomiędzy dawką a efektem zdrowotnym, uzyskano po wykluczeniu pacjentów, u których wyjściowo

stwierdzono replikację CMV. Podobnie jak w populacji ogólnej, najwyższe ryzyko stwierdzono w grupie PLC (29%), nieco niższe dla LTV 60 mg (17%), następnie dla LTV 240 (8%), natomiast w grupie otrzymującej najwyższą dawkę LTV żaden pacjent nie doświadczył niepowodzenia wirusologicznego.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa stwierdzono, że większość pacjentów uczestniczących w badaniu doświadczyła co najmniej jednego AE (96% w grupie LTV, 100% w grupie PLC), aczkolwiek większość miała charakter łagodny lub umiarkowany. SAE stwierdzono u 31% chorych otrzymujących LTV oraz 36% w grupie PLC, również AE uznane za związane z otrzymywaną terapią rzadziej raportowano w grupach LTV niż w ramieniu kontrolnym (17% vs 33%). W grupie PLC częściej konieczne było przerwanie interwencji niż u pacjentów otrzymujących LTV (58% vs 26%). AE najczęściej dotyczyły układu pokarmowego - zaburzenia żołądkowo jelitowe wystąpiły u 66% pacjentów stosujących LTV i u 61% pacjentów z grupy PLC. Stosunkowo wysokie były też odsetki pacjentów z infekcjami, zarówno w grupie LTV jak i PLC (odpowiednio 59% i 76%). Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania GVHD w obu grupach (Tabela 19).

Podsumowanie

Podsumowując, wyniki badania Chemaly 2014 wskazują, że LTV jest skuteczną interwencją w profilaktyce CMV u biorców allo-HSCT. Ryzyko niepowodzenia profilaktyki z jakiegokolwiek przyczyny zmniejszało się wraz ze wzrostem dawki LTV, przy czym podanie najwyższej dawki (240 mg) skutkowało istotnie statystycznie niższym odsetkiem niepowodzeń ogółem w stosunku do grupy PLC. Również niepowodzenie wirusologiczne występowało rzadziej w grupie LTV 240 mg w porównaniu do PLC. Należy dodatkowo pokreślić, że w analizie wrażliwości (po wykluczeniu pacjentów z wiremią CMV w momencie inicjacji profilaktyki) w grupie stosującej LTV w dawce 240 mg u żadnego pacjenta nie stwierdzono niepowodzenia wirusologicznego. Ponadto, profil bezpieczeństwa LTV niezależnie od dawki okazał się nie gorszy od PLC.

Tabela 18.
Skuteczność profilaktyki LTV w różnych dawkach w porównaniu do PLC

Oceniany parametr	LTV 60 mg N=33	LTV 120 mg N=31	LTV 240 mg N=34	PLC N=33
Populacja ogólna				
Niepowodzenie z jakiegokolwiek przyczyny	16 (48)	10 (32)	10 (29)	21 (64)
Niepowodzenie wirusologiczne	7 (21)	6 (19)	2 (6)	12 (36)
Iloraz szans vs PLC (95%CI)^a	0,54 (0,18; 1,60)	0,27 (0,08; 0,86)	0,24 (0,08; 0,74)	-
Wartość p vs PLC (95%CI)^a	0,32	0,01	0,007	-
Populacja po wykluczeniu pacjentów z wiremią CMV w momencie inicjacji profilaktyki				
Niepowodzenie z jakiegokolwiek przyczyny	14/29 (48)	5/24 (21)	6/30 (20)	17/28 (61)
Niepowodzenie wirusologiczne	5/29 (17)	2/24 (8)	0	8/28 (29)

Oceniany parametr	LTV 60 mg N=33	LTV 120 mg N=31	LTV 240 mg N=34	PLC N=33
Iloraz szans vs PLC (95%CI) ^a	0,60 (0,18; 1,95)	0,17 (0,04; 0,68)	0,16 (0,04; 0,60)	-
p vs PLC (95%CI) ^a	0,43	0,005	0,003	-

a) dla niepowodzenia leczenia bez względu na przyczynę.

Tabela 19.
Bezpieczeństwo stosowania profilaktyki LTV w różnych dawkach w porównaniu do PLC

Oceniany parametr	LTV 60 mg N=33	LTV 120 mg N=31	LTV 240 mg N=34	LTV ogółem N=98	PLC N=33
AE					
Ogółem	31 (94)	29 (94)	34 (100)	94 (96)	33 (100)
SAE	9 (27)	12 (39)	9 (26)	30 (31)	12 (36)
Prowadzące do zgonu	2 (6)	0	1 (3)	3 (3)	1 (3)
Prowadzące do przerwania interwencji	9 (27)	9 (29)	7 (21)	25 (26)	19 (58)
Związane z interwencją	11 (33)	4 (13)	2 (6)	17 (17)	11 (33)
Poważne AE	8 (24)	9 (29)	6 (18)	23 (24)	10 (30)
AE szczegółowe					
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	17 (52)	22 (71)	26 (76)	65 (66)	20 (61)
Infekcje i infestacje	17 (52)	18 (58)	23 (68)	58 (59)	25 (76)
Schorzenia skóry i tkanki podskórnej	13 (39)	17 (55)	15 (44)	45 (46)	11 (33)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10 (30)	13 (42)	16 (47)	39 (40)	18 (54)
Zaburzenia odżywiania i metabolizmu	13 (39)	13 (42)	10 (29)	36 (37)	8 (24)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	9 (27)	15 (48)	10 (29)	34 (35)	10 (30)
Zaburzenia układu nerwowego	10 (30)	11 (35)	11 (32)	32 (33)	8 (24)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	9 (27)	9 (29)	13 (38)	31 (32)	6 (18)
Zaburzenia układu immunologicznego	10 (30)	7 (23)	11 (32)	28 (29)	8 (24)
Ostre GVHD skóry	3 (9)	5 (16)	6 (18)	14 (14)	2 (6)
Ostre GVHD jelita	3 (9)	0	5 (15)	8 (8)	4 (12)
Zaburzenia układu moczowego i nerek	5 (15)	10 (32)	10 (29)	25 (26)	6 (18)
Zaburzenia oczu	6 (18)	8 (26)	9 (26)	23 (23)	6 (18)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	8 (24)	8 (26)	5 (15)	21 (21)	5 (15)

Oceniany parametr	LTV 60 mg N=33	LTV 120 mg N=31	LTV 240 mg N=34	LTV ogółem N=98	PLC N=33
Zaburzenia psychiatryczne	8 (24)	7 (23)	3 (9)	18 (18)	5 (15)

7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny dotyczący skuteczności LTV w profilaktyce zakażenia CMV po allo-HSCT, którego jakość metodyczną zgodnie ze skalą AMSTAR II oceniano jako krytycznie niską (Tabela 20).

Tabela 20.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Gagelman 2018 dla LTV

Obszar	Charakterystyka
Akronim	Gagelman 2018
Cel	Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leków przeciwwirusowych w profilaktyce zakażenia CMV
Populacja docelowa:	Pacjenci po allo-HSCT
Źródła informacji	MEDLINE, MEDLINE-In Process, Cochrane Central Register for Controlled Trials, referencje odnalezionych przeglądów i meta-analiz, www.clinicaltrials.gov
Metodyka badań włączonych do przeglądu	RCT fazy II, III i IV z liczbą pacjentów w jednym ramieniu >20
Analiza danych:	Jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)
Oceniane interwencje	Letermowir, Acyklowir, Bryncydofowir, Gancyklowir, Maribawir, szczepionka przeciw CMV
Liczba badań/ liczba pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> • LTV: 2 RCT / 696; • pozostałe interwencje: 13 RCT / 3 228
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Istotna klinicznie infekcja CMV • Detekcja wirerii CMV • Choroba CMV • Infekcja prowadząca do rozpoczęcia PET
AMSTAR II	Krytycznie niska

Na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego wykonano metaanalizę sieciową ukierunkowaną na porównanie LTV z opcjonalnymi sposobami postępowania, wykazując, że:

- **LTV jako jedyny lek** spośród wszystkich analizowanych **przyczynił się do istotnej redukcji ryzyka rozwoju infekcji CMV** (redukcja względem PLC o 56%, RR=0,44 [0,22; 0,86]).
- **LTV ma 75-procentowe prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją terapeutyczną spośród analizowanych** w kontekście zapobiegania infekcji CMV.
- Do istotnej statystycznie redukcji ryzyka choroby CMV względem PLC przyczynił się (poza LTV) jedynie gancyklowir (0,37 [0,22; 0,62]).
- Profilaktyka CMV ogółem w porównaniu z grupą kontrolną przyczyniała się do redukcji ryzyka rozwoju choroby CMV o 34% (RR=0,66 [0,48; 0,90]).
- Profilaktyka CMV ogółem w porównaniu z grupą kontrolną przyczyniała się do redukcji ryzyka rozwoju infekcji CMV o 37% (RR=0,63 [0,50; 0,79]).

- Profilaktyka antywirusowa ogółem nie prowadzi do istotnej redukcji ryzyka zgonu (RR=0,92 [0,78; 1,08]) ani ryzyka wystąpienia SAE (RR=1,09 [0,94; 1,27]).
- **LTV istotnie statystycznie obniżał ryzyko wystąpienia SAE w porównaniu z gancyklowirem (RR=0,55 [0,30; 1,00]). Poza tym LTV był porównywalny do PLC i większości pozostałych ocenianych leków antywirusowych w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii.**
- **LTV wykazał 81-procentowe prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszą z ocenianych opcji terapeutycznych.**

8. WNIOSKI KOŃCOWE

Skuteczność kliniczna

Wyniki randomizowanego badania klinicznego wskazują, że profilaktyka LTV w porównaniu z PLC u pacjentów CMV(+) cechuje się wysoką skutecznością kliniczną, definiowaną jako istotne statystycznie zmniejszenie:

- ryzyka założonego punktu końcowego (klinicznie istotna infekcja CMV lub utrata z badania):
 - o 38% w 14. tyg. po przeszczepie,
 - o 62% w 24. tyg. po przeszczepie,
- ryzyka wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV:
 - o 80% w 14. tyg. po przeszczepie,
 - o 58% w 24. tyg. po przeszczepie,
- ryzyka konieczności rozpoczęcia PET:
 - o 81% w 14. tyg. po przeszczepie,
 - o 60% w 24. tyg. po przeszczepie,

Podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności klinicznej

Punkt końcowy	Tyg. po przeszczepie	RR [95%CI]	NNT
Klinicznie istotna infekcja CMV z uwzględnieniem pacjentów, którzy nie ukończyli badania (<i>non-complete = failure</i>)	14	0,38 [0,29; 0,50]	4 [3; 5]
	24	0,62 [0,51; 0,75]	5 [4; 8]
Klinicznie istotna infekcja CMV ogółem	14	0,20 [0,13; 0,30]	4 [3; 5]
	24	0,42 [0,31; 0,56]	5 [4; 7]
Rozpoczęcie leczenia wyprzedającego	14	0,19 [0,13; 0,30]	4 [3; 5]
	24	0,40 [0,29; 0,55]	5 [4; 7]
Ryzyko ponownej hospitalizacji ogółem	■	■	■
	■	■	■

Punkt końcowy	Tyg. po przeszczepie	RR [95%CI]	NNT
	■	■	■
	■	■	■
Ryzyko ponownej hospitalizacji z powodu CMV	■	■	■
	■	■	■

Profil bezpieczeństwa

LTV cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z PLC nie zwiększa ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich ani związanych z leczeniem. Co więcej w grupie LTV istotnie statystycznie rzadziej raportowano AE ogółem oraz AE prowadzące do przerwania leczenia, co odzwierciedla najpewniej skuteczność leku w profilaktyce CMV (Tabela 22).

Tabela 22.
Podsumowanie najważniejszych wyników bezpieczeństwa

Punkt końcowy	RR [95%CI]	NNT
AE	0,98 [0,96; 0,997]	47 [27; 215]
DR-AE	1,41 [0,90; 2,20]	NA
SAE	0,94 [0,78; 1,14]	NA
DR-SAE	0,51 [0,10; 2,53]	NA
Zgon	1,15 [0,67; 1,98]	NA
Przerwanie leczenia z powodu AE	0,38 [0,29; 0,49]	4 [3; 5]
Przerwanie leczenia z powodu DR-AE	1,32 [0,56; 3,11]	NA
Przerwanie leczenia z powodu SAE	0,67 [0,42; 1,07]	NA
Przerwanie leczenia z powodu DR-SAE	0,51 [0,10; 2,53]	NA

9. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona wyłącznie w oparciu o wyniki jednego dużego badania z randomizacją, stąd instytucję regulatorowe wskazują na zasadność prowadzenia dalszych obserwacji postmarketingowych. Warto jednocześnie zwrócić uwagę, że wyniki uzyskane w badaniu Marty 2017 są spójne, wytłumaczalne mechanizmem działania leku oraz znajdują odzwierciedlenie w dotychczasowej wiedzy medycznej [2, 11, 12]. Ponadto dowody na skuteczność LTV pochodzą również z wcześniejszych badań, w których stosowano wprawdzie niższe dawki, ale również wykazano ich aktywność przeciwwirusową, a jednocześnie obserwowano zależność pomiędzy dawką a wielkością efektu [9].
2. W badaniu Marty 2017 z podstawowej oceny skuteczności wykluczono 70 pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono wiremę, wydaje się to podejściem słusznym gdyż była to grupa która już w momencie podania leku uzyskała punkt końcowy [2]. Rozkład pacjentów wykluczonych z analizy skuteczności był w zbliżony do rozkładu pacjentów zrandomizowanych (ok. 2:1), ponadto dla głównego punktu końcowego, czyli wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV przeprowadzono również analizę w całej populacji poddanej leczeniu, której wyniki były spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach analizy podstawowej.
3. W badaniu Marty 2017 punkty końcowe dotyczące zgonów miały charakter eksploracyjny, co sprawia, że szacowanie efektu na ich podstawie może być obarczone błędem. Tym niemniej uzyskane wyniki są spójne zarówno wewnątrznie, jak również mają odzwierciedlenie w dotychczasowych obserwacjach [6].
4. Zaletą LTV jest dostępność leku w dwóch postaciach, zarówno w wygodnej formie doustnej, jak również w podaniu dożylnym, które wymaga większej ostrożności, ale w niektórych stanach klinicznych jest niezbędne. W badaniu Marty 2017 u 26% chorych konieczne było zastosowanie formy dożylnnej, a zatem informacje na temat bezpieczeństwa tej postaci są ograniczone [2]. Tym niemniej nie obserwowano istotnych sygnałów świadczących o gorszym profilu bezpieczeństwa, za wyjątkiem zdarzeń sercowych, które numerycznie częściej raportowano w trakcie leczenia dożylnego [7]. Jednakże obserwacje te z uwagi na małą liczebność próby nie mogą stanowić podstawy do jednoznacznego wnioskowania. Ponadto formę dożylną należy traktować jako postępowanie alternatywne, do stosowania w wąskiej grupie pacjentów, objętej ścisłym nadzorem, natomiast dla zdecydowanej większości chorych właściwą formą profilaktyki jest terapia doustna.

10. DYSKUSJA

Zakażenie CMV jest bardzo powszechne w populacji ogólnej. U większości osób dorosłych na całym świecie stwierdza się przeciwciała świadczące o przebytej infekcji. Specyfiką wirusa jest zdolność do pozostawania w stanie uśpienia przez wiele lat po pierwotnym zakażeniu. U osób z prawidłową odpornością nie stanowi to istotnego zagrożenia, natomiast w przypadku obniżenia odporności (np. biorcy przeszczepów), może dojść do reaktywacji wirusa i rozwoju choroby, co skutkuje podwyższonym ryzykiem powikłań i wzrostem śmiertelności. W związku z powyższym zapobieganie infekcji CMV stanowi jeden z istotnych czynników w opiece nad pacjentami CMV(+) w okresie okołoprzeszczepowym. Dotychczasowe leki przeciwwirusowe działające na polimerazę DNA (acyklowir, gancyklowir, i inne), cechują się pewną aktywnością przeciwwirusową, ale ich stosowanie związane jest z ryzykiem działań niepożądanych, (m. in. mielosupresja, nefrotoksyczność), dlatego nie zaleca się ich rutynowego stosowania [13–18]. Aktualnie u większości chorych CMV(+) leczenie przeciwwirusowe rozpoczyna się dopiero w przypadku reinfekcji, objawiającej się obecnością DNA wirusa we krwi pacjenta, i określa się jako terapię wyprzedzającą. Postępowanie takie u większości chorych zapobiega rozwojowi choroby narządowej, ale już nawet bezobjawowa wiremia wiąże się ze złym rokowaniem [19, 20]. W badaniu kohortowym, obejmującym ponad 900 pacjentów, obecność wiremii CMV, niezależnie od zastosowania PET, związana była ze zwiększoną śmiertelnością ogólną oraz śmiertelnością niezwiązaną z nawrotem choroby pierwotnej w pierwszym roku po przeszczepie allo-HSCT [11]. Z kolei Chan i wsp. zaobserwowali, że wiremia utrzymująca się >2 tyg. w ciągu pierwszych 100 dni po przeszczepie związana jest z 10-krotnie wyższym hazardem rozwoju choroby narządowej (HR = 10,54 [2,47; 45,01]) [12].

Wobec powyższego istnieje istotna niezaspokojona potrzeba wprowadzenia do leczenia skutecznej formy profilaktyki CMV, która z jednej strony ograniczy ryzyko aktywacji wirusa, a z drugiej nie będzie związana z ryzykiem działań niepożądanych. Odpowiedzią na to zapotrzebowanie jest LTV, dopuszczony do stosowania na terenie UE w styczniu 2018 roku [21], którego skuteczność w zapobieganiu infekcji CVM wykazano w badaniach RCT [2, 9], a jego wysoką przydatność kliniczną potwierdzają rekomendacje wytycznych praktyki klinicznej, w których uzyskał najwyższą możliwą klasę zaleceń (A1) [14].

Wyniki badania ankietowego wskazują, że w warunkach polskich profilaktyka CMV nie jest obecnie rutynowo stosowana, zatem wobec braku technologii alternatywnej [22], LTV w ramach oceny technologii medycznej porównano z brakiem profilaktyki, co odpowiada grupie PLC w badaniach z randomizacją.

W toku systematycznego przeszukania zidentyfikowano jedno duże badanie z randomizacją, o wysokiej wiarygodności metodycznej, w którym wykazano wysoką skuteczność zarówno w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (klinicznie istotna infekcja CMV lub utrata z

badania do 24. tyg. od przeszczepu), jak i w zakresie jego kluczowej składowej, czyli redukcji ryzyka klinicznie istotnej infekcji CMV. W grupie poddanej profilaktyce CMV niższe były: odsetek pacjentów wymagających rozpoczęcia PET oraz ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z CMV, przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka chorych z narządową chorobą CMV. Uzyskane wyniki są spójne z dotychczasowymi obserwacjami wskazującymi, że zastosowanie PET zapobiega wprawdzie chorobie narządowej CMV, ale nie eliminuje zwiększonego ryzyka zgonu związanego z wiremiami CMV [11]. Tym samym, zastosowanie profilaktyki CMV odzwierciedla bezpośrednią korzyść dla pacjentów, gdyż zmniejsza konieczność stosowania toksycznych leków przeciwwirusowych, które niewątpliwie pogarszają jakość życia, a także redukuje śmiertelność, zwłaszcza tę związaną z CMV.

W ramach analizy post-hoc zbadano wpływ profilaktyki LTV na śmiertelność wśród pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie infekcja CMV. Wykazano sporą różnicę pomiędzy grupami - u pacjentów stosujących LTV śmiertelność ta wyniosła 21,1% a w grupie PLC – 33,8% [6]. Co ciekawe, biorąc pod uwagę pozostałych pacjentów (bez klinicznie istotnej infekcji CMV), należy stwierdzić, że odsetki w obu grupach były porównywalne (23,9% vs 22,2%), co świadczy o tym że na różnicę w zakresie zgonów pomiędzy grupami wpłynęła w głównej mierze śmiertelność pacjentów, u których rozwinęła się infekcja CMV. Warto też zauważyć, że śmiertelność u pacjentów stosujących LTV nie różniła znacząco się w zależności tego czy wystąpiła infekcja. Świadczy to o skuteczności działania LTV nawet u pacjentów, u których rozwinęła się wiremia. Prawdopodobnie polega to na opóźnieniu reaktywacji do momentu, gdy organizm pacjenta jest już immunokompetentny, dzięki czemu nie zwiększa się ryzyko zgonu.

Dane długoterminowe dotyczące śmiertelności ogólnej wskazują, że największą różnicę obserwowano po 24. tyg. od przeszczepu, natomiast w dłuższym horyzoncie czasowym różnica między grupami uległa zmniejszeniu, co prawdopodobnie związane jest z występowaniem typowych czynników ryzyka, takich jak nawroty choroby i późne powikłania (np. GVHD), które zwiększają ryzyko zgonu. Ponadto, począwszy od 18. tyg. po przeszczepie, czyli po zakończeniu profilaktyki, obserwowano zwiększony odsetek infekcji CMV, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, co tłumaczono między innymi występowaniem GVHD czy stosowaniem glukokortykosteroidów [2].

Stosowanie LTV związane jest nie tylko z korzyściami zdrowotnymi, ale pozwala również zmniejszyć zużycie zasobów medycznych. W grupie LTV niższe niż w ramieniu kontrolnym było ryzyko ponownej hospitalizacji (ogółem i z powodu CMV), co można tłumaczyć niższym odsetkiem pacjentów doświadczających klinicznie istotnej infekcji CMV, a w konsekwencji mniejszą częstością stosowania PET, która wymaga leczenia szpitalnego, gdyż podawana jest najczęściej dożylnie.

Dowody naukowe dotyczące LTV pochodzą z dużego, dobrze zaprojektowanego, badania klinicznego z podwójnym zaślepieniem i prawidłowym ukryciem kodu alokacji, w ramach którego skuteczność oceniano względem istotnego klinicznie punktu końcowego, mającego wpływ na jakość życia pacjentów i rokowanie odnośnie do przeżycia całkowitego. Stosunkowo duży był natomiast odsetek pacjentów wykluczonych z głównej analizy dla skuteczności, co związane było z przyczynami obiektywnymi, czyli stwierdzeniem wirerii w momencie randomizacji. Tym niemniej przeprowadzono

również analizę dla ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych infekcji CMV w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie (*safety population*), uzyskując wyniki spójne z tymi, które stwierdzono w podstawowej analizie dla skuteczności (Rysunek 3, Rysunek 4).

Badanie publikowane przez Marty i wsp. w 2017 roku to największe i najważniejsze, ale nie jedyne źródło potwierdzające efektywność kliniczną LTV. We wcześniejszej pracy opublikowanej w 2014 roku przez Chemaly i wsp. oceniano skuteczność niższych dawek LTV (60-240 mg), wykazując wysoką aktywność najwyższej ocenianej wówczas dawki – tj. 240 mg/dobę oraz potwierdzając zależność efektu terapeutycznego od dawki [9].

Profil bezpieczeństwa LTV należy uznać za korzystny, zwłaszcza na tle aktualnie dostępnych leków przeciwwirusowych stosowanych w ramach PET. W grupie LTV niższe było ryzyko AE ogółem oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii, co odzwierciedla najpewniej niższą częstość zdarzeń związanych pośrednio lub bezpośrednio z infekcją CMV. W grupie LTV obserwowano wprawdzie wyższe odsetki niektórych zdarzeń niepożądanych (wymioty, obrzęki, duszność, bóle mięśniowe), ale w żadnym przypadku różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. W grupie LTV częściej niż w grupie PLC raportowano przedśionkowe zaburzenia rytmu, ale w żadnym przypadku zdarzenia te nie prowadziły do zaprzestania terapii, a tylko dwie sytuacje zostały zakwalifikowane jako SAE.

LTV jest nowym na rynku preparatem przeciwwirusowym, przy czym charakteryzuje się on odmiennym w stosunku do obecnych na rynku leków mechanizmem działania, przez co nie wykazuje odporności krzyżowej w stosunku do pozostałych terapii. LTV jest dostępny w dwóch formach podania: doustnej i dożylniej, dzięki czemu pacjent ma dostęp do leczenia dostosowanego do potrzeb. Korzyść z podania dożylnego odnoszą nie tylko pacjenci z brakiem umiejętności przełykania, ale także pacjenci z żołądkowo-jelitową postacią GVHD, u których zazwyczaj preferuje się leczenie nieobciążające dodatkowo przewodu pokarmowego.

Podsumowując, profilaktyka LTV w istotny sposób ogranicza ryzyko aktywacji wirusa CMV i związanych z tym stanem zagrożeń. Zmniejszając odsetek pacjentów wymagających zastosowania terapii wyprzedzającej z wykorzystaniem toksycznych analogów nukleotydów, a także redukując śmiertelność związaną z CMV oraz śmiertelność ogólną (do 24 tyg.). Dodatkowo brak oporności krzyżowej z obecnie stosowanymi lekami, a także możliwość wyboru sposobu podania w zależności od potrzeb, powodują że LTV stanowi obiecującą alternatywę dla obecnej praktyki klinicznej u pacjentów po allo-HSCT.

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3.2 Aneks A.1	Str. 13 Str. 56
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Przedstawiony w ramach APD [22]	
2. opis technologii opcjonalnych	Przedstawiony w ramach APD [22]	
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks A.1	Str. 17 Str. 56
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 11
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 7	Str. 43
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks A.2	Str. 11 Str. 59
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks A.2	Str. 11 Str. 59
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2	Str. 11
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 17
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	Str. 56
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 17
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2 Aneks A.2	Str. 18 Str. 59
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4 Rozdz. 6	Str. 21 Str. 39
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 5	Str. 37
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Przedstawiony w ramach APD [22]	
	Rozdz. 4	Str. 21

12. BIBLIOGRAFIA







1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, i in. (2017) Letermowir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine* 377(25):2433–2444.
3. Merck Sharp & Dohme Corp.,. Clinical study report P001V01 (Letermowir).
4. Merck Sharp & Dohme Corp.,. Clinical study report P001V02 (Letermowir).
5. MERCK SHARPE & DOHME CORP. MK-8228 (Letermowir) Week 48 Mortality Statistical Report (Including Post-Study Information).
6. EMA. Assessment report- PREMYVIS, Procedure No. EMEA/H/C/004536/0000. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004536/WC500241680.pdf.
7. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. Letermowir (PREVYMIS) no. 209939 209940 clinical review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209939Orig1s000,209940Orig1s000MedR.pdf.
8. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND, RESEARCH. Letermowir (PREVYMIS) no. 209939 209940 clinical microbiology/virology review. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209939Orig1s000,209940Orig1s000MicroR.pdf.
9. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, Einsele H, Silverman M, Mullane KM, Brown J, Nowak H, Kölling K, Stobernack HP, Lischka P, Zimmermann H, i in. (2014) Letermowir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine* 370(19):1781–1789.
10. Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. (2018) Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.*
11. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, Sorror ML, Goyal S, Özkök S, Yi J, Sahoo F, Kimball LE, Jerome KR, Marks MA, Boeckh M. (2016) CMV Viral Load and Mortality after Hematopoietic Cell Transplantation: A Cohort Study in the Era of Preemptive Therapy. *Lancet Haematol* 3(3):e119–e127.
12. Chan ST, Logan AC. (2017) The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters. *Blood Rev.* 31(3):173–183.
13. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, Potter M, Peggs K, Clark A, British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation, UK Virology Network. (2013) Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 162(1):25–39.
14. (2017) CMV update - 7. Europejska Konferencja dot. Infekcji w Białacze. Dostęp: <http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements/ECIL%207%20CMV%20final%20slides.pdf>.
15. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G, Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation). (2016) Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann. Hematol.* 95(9):1435–1455.
16. PTT. (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):.
17. Pokorska-Śpiewak M, Niezgoda A, Gołkowska M. (2016) Rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii (CMV). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych - 2016. Dostęp: http://www.pteilchz.org.pl/data/standardy/rekom_cmv_2016.pdf.
18. Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. (2017) Humanes Cytomegalievirus (HCMV). Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Dostęp: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/stHCMV_2017.pdf?__blob=publicationFile.

19. Meyers JD, Ljungman P, Fisher LD. (1990) Cytomegalovirus excretion as a predictor of cytomegalovirus disease after marrow transplantation: importance of cytomegalovirus viremia. *J. Infect. Dis.* 162(2):373–380.
20. Agnieszka Sobczak-Pluta. Zapobieganie reaktywacji i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) u chorych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Acta Haematologica Polonica*, 34(2):169–180.
21. ChPL Prevymis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004536/WC500241678.pdf (7.3.2018).
22. Małowicka, Barchańska, Szałańska, Malinowski, Ryś. (2018) Letermovir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych kmórek macierzystych- Analiza Problemu Decyzyjnego. HTA Consulting, Krakow.
23. Letermovir (MK-8228) Versus Placebo in the Prevention of Clinically-Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients (MK-8228-001) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02137772> (8.3.2018).

13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO	10
Tabela 2.	Zestawienie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa LTV	17
Tabela 3.	N pacjentów w poszczególnych grupach populacji.....	19
Tabela 4.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT dla LTV na podstawie Cochrane Handbook.....	20
Tabela 5.	Wyniki dla pierwszorzędowego oraz drugorzędowego punktu końcowego (z uwzględnieniem składowych) dla porównania LTV vs PLC [2].....	22
	24
	25
	25
Tabela 9.	Ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych dla porównania LTV z PLC (<i>primary efficacy population</i>) [3, 4, 7]	26
Tabela 10.	Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania LTV z PLC (<i>safety population</i>) [6]	27
Tabela 11.	Ryzyko zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów do 16. tyg. po przeszczepie [2]	28
Tabela 12.	Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych do 24. tyg. po przeszczepie [2]	29
Tabela 13.	Ryzyko zdarzeń niepożądanych w trakcie przyjmowania postaci dożyłnej LTV przez co najmniej 7 dni dla porównania LTV z PLC [7].....	30
Tabela 14.	Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na przyjmowaną postać LTV [7].....	30
	33
Tabela 16.	Ryzyko zgonu z uwzględnieniem podziału na związane i niezwiązane z nawrotem choroby pierwotnej [8].....	33
Tabela 17.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu LTV raportowanych przez WHO (stan na lipiec 2018) [12]	37
Tabela 18.	Skuteczność profilaktyki LTV w różnych dawkach w porównaniu do PLC.....	40
Tabela 19.	Bezpieczeństwo stosowania profilaktyki LTV w różnych dawkach w porównaniu do PLC	41
Tabela 20.	Charakterystyka przeglądu systematycznego Gagelman 2018 dla LTV	43
Tabela 21.	Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności klinicznej.....	45
Tabela 22.	Podsumowanie najważniejszych wyników bezpieczeństwa	46
Tabela 23.	Wyniki wyszukiwania w bazie danych - PubMed.....	56
Tabela 24.	Wyniki wyszukiwania w bazie danych - Embase	56
Tabela 25.	Wyniki wyszukiwania w bazie danych - Cochrane.....	57
Tabela 26.	Przeszukanie źródeł dodatkowych	58
	62
	62
Tabela 29.	Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia	63
Tabela 30.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	66
Tabela 31.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	66
Tabela 32.	Formularz AMSTAR II.....	67
Tabela 33.	Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook.....	70

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 12. Schemat selekcji badań klinicznych zgodnie z PRISMA	18
Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (<i>primary efficacy population</i>) [6]	23
Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (<i>safety population</i>) [2]	23
	24
	24
	31
	32
	32
	33
Rysunek 11. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV oraz śmiertelności ogólnej dla porównania LTV z PLC – analiza w podgrupach w zależności od ryzyka wyjściowego (wysokie vs niskie) [2]	35
Rysunek 12. Ryzyko klinicznie istotnej infekcji CMV dla porównania LTV z PLC – analiza w predefiniowanych podgrupach [2]	36

A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 23.
Wyniki wyszukiwania w bazie danych - PubMed

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	"Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	39356
#2	„Cord Blood Stem Cell Transplantation”[Mesh]	2921
#3	“Stem Cell Transplantation”[Mesh]	71422
#4	“Peripheral Blood Stem Cell Transplantation”[Mesh]	3341
#5	„Bone Marrow Transplantation”[Mesh]	43537
#6	Hematopoietic OR haematopoietic OR Stem OR colony-forming unit* OR marrow OR blood OR Progenitor cell*	4478278
#7	Transplant* OR graft* OR mobilization OR purging	8097935
#8	#6 AND #7	2837572
#9	hsct OR sct OR allo-hsct OR allo-sct	62511
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #8 OR #9	2840835
#11	Cytomegalovirus [Mesh]	19501
#12	Cytomegalovirus infection [Mesh]	24125
#13	Cytomegalovirus OR CMV OR HCMV OR cytomegal* OR herpes virus 5 OR herpesvirus 5 OR herpesvirus five OR herpes virus five OR HHV 5 OR HHV five OR salivary gland virus OR “cytomegalic inclusion disease” OR “inclusion disease”	131881
#14	#11 OR #12 OR #13	131881
#15	Letemovir or AIC246 or MK-8228	63
	#10 AND #14 AND #15	29
Data przeszukania: 26.06.2018		

Tabela 24.
Wyniki wyszukiwania w bazie danych - Embase

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	'Hematopoietic Stem Cell Transplantation'/exp	53,821
#2	'Cord Blood Stem Cell Transplantation'/exp	5,321
#3	'stem cell transplantation'/exp	128,828
#4	'peripheral blood stem cell transplantation'/exp	5,553
#5	'bone marrow transplantation'/exp	63,497
#6	hematopoietic OR haematopoietic OR stem OR 'colony-forming unit*' OR marrow OR blood OR 'progenitor cell*'	5,435,697
#7	Transplant* OR graft* OR mobilization OR purging	1,359,459
#8	#6 AND #7	548,578

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#9	hsct OR sct OR allo-hsct OR allo-sct	38,377
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #8 OR #9	555,119
#11	Cytomegalovirus/exp	36,935
#12	Cytomegalovirus infection/exp	37,210
#13	Cytomegalovirus OR CMV OR HCMV OR cytomegal* OR herpes virus 5 OR herpesvirus 5 OR herpesvirus five OR herpes virus five OR HHV 5 OR HHV five OR salivary gland virus OR "cytomegalic inclusion disease" OR "inclusion disease"	86,021
#14	#11 OR #12 OR #13	86,024
#15	Letermowir or AIC246 or MK-8228	146
#16	#10 AND #14 AND #15	74
Data przeszukania: 26.06.2018		

Tabela 25.
Wyniki wyszukiwania w bazie danych - Cochrane

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1440
#2	MeSH descriptor: [Cord Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees	32
#3	MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees	2124
#4	MeSH descriptor: [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees	183
#5	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1464
#6	hematopoietic OR haematopoietic OR stem OR 'colony-forming unit*' OR marrow OR blood OR 'progenitor cell*'	300714
#7	Transplant* OR graft* OR mobilization OR purging	53682
#8	#6 AND #7	24840
#9	hsct OR sct OR allo-hsct OR allo-sct	2127
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #8 OR #9	5042
#11	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus] explode all trees	309
#12	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus infection] explode all trees	791
#13	Cytomegalovirus OR CMV OR HCMV OR cytomegal* OR herpes virus 5 OR herpesvirus 5 OR herpesvirus five OR herpes virus five OR HHV 5 OR HHV five OR salivary gland virus OR "cytomegalic inclusion disease" OR "inclusion disease"	32473
#14	#11 OR #12 OR #13	32473
#15	Letermowir or AIC246 or MK-8228	17
#16	#10 AND #14 AND #15	3
Data przeszukania: 26.06.2018		

Tabela 26.
Przeszukanie źródeł dodatkowych

Przeszukane źródło	Hasła wyszukiwania	Liczba wybranych publikacji po odrzuceniu duplikatów
Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)		
ClinicalTrials.gov	Letermovir OR Prevyomis	2
EU Clinical Trials Register	Letermovir OR Prevyomis	1
MSD	Letermovir OR Prevyomis	0
FDA	Letermovir OR Prevyomis	2
EMA	Letermovir OR Prevyomis	1
NICE	Letermovir OR Prevyomis	0
Towarzystwa/Konferencje		
<i>American Society for Blood and Marrow Transplantation</i>	Letermovir OR Prevyomis	0
<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>	Letermovir OR Prevyomis	1
<i>British Society of Blood and Marrow Transplantation</i>	Letermovir OR Prevyomis	0
<i>Canadian Blood and Marrow Transplant Group</i>	Letermovir OR Prevyomis	0
<i>European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease / European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>	Letermovir OR Prevyomis	0
Google Scholar	Letermovir	1

Data przeszukania: 28.06.2018

A.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy głównej

Marty 2017 [2–8, 23]		
Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie wieloośrodkowe fazy 3 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo letermowiru w profilaktyce CMV u pacjentów CMV-pozytywnych poddawanych allo-HSCT		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci (≥18 lat). 2. CMV IgG seropozytywność stwierdzona w okresie 1 roku przed HSCT. 3. Pacjenci poddawani pierwszemu zabiegowi allo-HSCT (ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub pępowinowej) 4. Miano CMV DNA niewykrywalne w próbce osocza w okresie 5 dni przed randomizacją 5. W przypadku pacjentów w wieku rozrodczym, stosowanie metod antykoncepcji wyszczególnionych w protokole. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci poddani allo-HSCT w przeszłości. 2. Choroba CMV narządu z krańcową niewydolnością w okresie 6 miesięcy przed randomizacją. 3. Potwierdzona wiremia CMV w okresie od podpisania zgody do randomizacji. 4. Przyjmowanie w przebiegu 7 dni przed screeniowaniem lub zamiar stosowania w trakcie badania następujących leków: gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet, acyklowir, walacyklowir, famc klowir 5. Przyjmowanie w przebiegu 30 dni przed screeniowaniem lub zamiar stosowania w trakcie badania cidofowiru, immunoglobulin CMV, któregośkolwiek z eksperymentalnych leków przeciwwirusowych lub terapii biologicznych przeciw CMV. 6. Ciężka niewydolność wątroby lub końcowe stadium niewydolności nerek w ciągu 5 dni przed randomizacją 7. Niekontrolowana infekcja w dniu randomizacji. 8. Pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji lub chorzy hemodynamicznie niestabilni w momencie randomizacji 9. Udokumentowana obecność przeciwciał anti-HIV, anti-HCV z HCV RNA lub antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg) w czasie 90 dni przed randomizacją. 10. Lite zmiany nowotworowe za wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnomórkowego, raka płaskonabłonkowego skóry lub innych jeśli są poddane leczeniu. 11. Ciąża lub karmienie piersią obecne lub planowane w okresie od podpisania zgody do 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku. 12. Pacjenci nadużywający a alkoholu lub narkotyków w przebiegu ostatniego roku 13. Wszelkie choroby, terapie i nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogą zakłócać przebieg badania. 	
Oceniane punkty końcowe		
<p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przebiegu 24 tygodni od przeszczepu^{abc}, <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przebiegu 14 tygodni od przeszczepu^{abc}, • czas do rozwinięcia klinicznie istotnej infekcji CMV • odsetek pacjentów z narządową chorobą CMV^b • odsetek pacjentów rozpoczynających terapię wyprzedzającą^c • czas do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej • bezpieczeństwo <p>Eksploacyjne PK</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przebiegu 48 tygodni od przeszczepu^{abc} • odsetek pacjentów u których nastąpił: zgon, rozwój infekcji oportunistycznych, GVHD, re-hospitalizacji 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	LTV	PLC
Liczba pacjentów, n	373	192
Wiek w latach, mediana (zakres)	53 (18-75)	54 (19-78)
Liczba mężczyzn, n (%)	211 (57)	116 (60)
Liczba CMV(+) dawców, n (%)	230 (62)	114 (59)
Wskazanie do HSCT, n (%)	AML	72 (38)
	MDS	22 (12)

Marty 2017 [2–8, 23]			
	NHL	47 (13)	28 (15)
	ALL	35 (9)	17 (9)
	inne	86 (23)	53 (28)
Zgodność HLA i pokrewieństwo dawcy, n (%)	Zgodny niespokrewniony	138 (37)	78 (41)
	Zgodny spokrewniony	121 (32)	63 (33)
	Niezgodny spokrewniony	63 (17)	24 (13)
	Niezgodny niespokrewniony	51 (14)	27 (14)
Źródło komórek macierzystych, n (%)	Krew obwodowa	279 (75)	134 (70)
	Szpicz kości	82 (22)	47 (25)
	Krew pępowinowa	12 (3)	11 (6)
	Stosowanie cyklosporyny	193 (52)	100 (52)
Ryzyko choroby CMV	Wysokie	121 (32)	54 (28)
	Niskie	252 (68)	138 (72)
Interwencja i komparator			
Schemat badania	LTV vs PLC		
Interwencje	LTV w dawce 480 mg/dzień (240 mg/dzień u pacjentów stosujących cyklosporynę) doustnie lub dożylnie		
Kointerwencje	Wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę wirusa herpes: acyklowir, walcyklowir lub famcyklowir		
Okres interwencji	do 14 tyg.		
Okres obserwacji	do 48 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA		
Randomizacja	Tak (z zastosowaniem IVRS/IWRS, metodą permutowanych bloków), 2:1 ze stratyfikacją ze względu na: ośrodek badawczy, niskie / wysokie ryzyko choroby CMV		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe (system centralny IVRS/IWRS)		
Zaślepienie	Tak		
Utrata z badania, n/N (%)	LTV 78/373 (21), w tym:	PLC 56/192 (30), w tym:	
	37/373 (10) zgon 23/373 (6) wycofanie zgody 9/373 (2) wykluczenie przez lekarza 6/373 (2) działania niepożądane 2/373 (<1) utrata z follow up 1/373 (<1) nieprzestrzeganie schematu leczenia	28/192 (15) zgon 16/192 (9) wycofanie zgody 5/192 (3) wykluczenie przez lekarza 3/192 (2) działania niepożądane 4/192 (2) utrata z follow up	
Metodyka implementacji danych utraconych	W analizie pierwszorzędowej, dane utracone dotyczące odsetka pacjentów z infekcją były imputowane jako wystąpienie kliniczne istotnej infekcji. W przypadku punktu końcowego dotyczącego czasu do wystąpienia infekcji brano pod uwagę ostatni dostępny wynik		

Marty 2017 [2–8, 23]	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 19.1
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority*</i>
Metoda analizy wyników	<p>mITT (<i>Primary efficacy population lub Full analysis set</i>; wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz mieli niewykrywalne miano CMV DNA pierwszego dnia badania) Per protocol (analiza uzupełniająca)</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT (<i>all subjects as treated</i>)</p>
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Belgia, Brazylia, Finlandia, Francja, Hiszpania, Japonia, Kanada, Korea, Litwa, Niemcy, Nowa Zelandia, Peru, Polska, Rumunia, Szwecja, Turcja, UK, USA, Włochy)
Sponsor badania	Merck Sharp & Dohme Corp.

*dla I-rz. PK dla pozostałych PK nie testowano żadnej hipotezy.

a) Złożony punkt końcowy: odsetek pacjentów z narządową chorobą CMV lub rozpoczynających leczenie wyprzedzające – oceny dokonywano na podstawie poziomu wiremii i stanu klinicznego pacjenta;

b) W przypadku podejrzenia choroby narządowej ostatecznego rozpoznania dokonywała zaślepiena komisja orzekająca o osiągnięciu punktów końcowych w oparciu o dane kliniczne, wirusologiczne, histopatologiczne oraz ocenę badacza; w przypadku braku potwierdzenia choroby narządowej, pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe kwalifikowano do grupy rozpoczynających leczenie wyprzedzające;

c) w terapii wyprzedzającej dozwolone było stosowanie dostępnych zatwierdzonych leków przeciwwirusowych aktywnych wobec CMV tj. gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu i/lub cydofowiru; pacjent leczony był zgodnie z lokalnymi standardami praktyki klinicznej poza prowadzonym programem badawczym, jednak z zachowaniem wszystkich wizyt kontrolnych w ramach badania [3, 4].

A.3. Analiza kliniczna – dane uzupełniające

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

A.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 29.
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Ref.
1.	Beyar Katz 2017	Metodyka	Protokół badania klinicznego	Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD012601. DOI: 10.1002/14651858.CD012601
2.	Boeckh 2015	Metodyka	Artykuł poglądowy	Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Jan;21(1):24-9
3.	Bowman 2017	Metodyka	Przegląd niesystematyczny	Expert Opin Investig Drugs. 2017 Feb;26(2):235-241
4.	Chan S.T. Logan A.C. 2017	Metodyka	Przegląd niesystematyczny	Blood Reviews. 2017;31:173-183
5.	Duarte 2017	Inne	Brak dodatkowych wyników, ważnych w kontekście niniejszej analizy	Haematologica. 2017;102:331-332
6.	Emery V. 2013	Metodyka	Rekomendacje	British Journal of Haematology. 2013;162:25-39
7.	Frange 2018	Inne	Publikacja w języku francuskim	Med Mal Infect. 2018 Apr 9. pii: S0399-077X(17)30787-4.
8.	Frange P. Leruez-Ville M. 2017	Metodyka	Artykuł poglądowy	Revue d'Oncologie Hematologie Pediatrique. 2017;5:56-66
9.	Fuji 2017	Metodyka	Artykuł poglądowy	Curr Opin Infect Dis. 2017 Aug;30(4):372-376.
10.	Griffiths 2014	Metodyka	Artykuł poglądowy	Curr Opin Infect Dis. 2014 Dec;27(6):554-9.
11.	Kim 2018	Metodyka	Artykuł poglądowy	Drugs. 2018 Jan;78(1):147-152. doi: 10.1007/s40265-017-0860-8
12.	L'Huillier A.G. 2018	Typ publikacji	Korepondencja	New England Journal of Medicine. 2018;378:963-964
13.	Lischka 2016	Metodyka	Brak ocenianych punktów końcowych	J Infect Dis. 2016 Jan 1;213(1):23-30
14.	Ljungman 2017	Inne	Brak dodatkowych wyników, ważnych w kontekście niniejszej analizy	Bone Marrow Transplantation. 52():S11–S12, JUL 2017
15.	Locatelli F. 2016	Metodyka	Przegląd niesystematyczny	Expert Review of Hematology. 2016;9:1093-1105
16.	Maertens 2017	Inne	Brak dodatkowych wyników, ważnych w kontekście niniejszej analizy	Open Forum Infect Dis. 2017 Fall; 4(Suppl 1): S311.
17.	Melendez 2015	Metodyka	Przegląd niesystematyczny	Infect Drug Resist. 2015 Aug 5;8:269-77
18.	Razonable 2018	Metodyka	Artykuł poglądowy	Curr Opin Infect Dis. 2018 May 8
19.	Romee R. DiPersio J.F. 2014	Typ publikacji	Korepondencja	New England Journal of Medicine. 2014;371:576
20.	Schelfhout J. 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2018;24:S384

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Ref.
21.	Sellar 2014	Metodyka	Przegląd niesystematyczny	Expert Opin Biol Ther. 2014 Aug;14(8):1121-6.
22.	Sellar R.S. Peggs K.S. 2012	Metodyka	Przegląd niesystematyczny	Expert Opinion on Biological Therapy. 2012;12:1161-1172
23.	Solano C. 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Bone Marrow Transplantation. 2018;1-9
24.	Zimmermann 2012	Inne	Brak dodatkowych wyników, ważnych w kontekście niniejszej analizy	Clinical Microbiology and Infection. 2012;18:714
25.	Chemaly 2014^a	Interwencja	Niezgodny schemat interwencji.	N Engl J Med. 2014 May 8;370(19):1781-9.
a) Badanie Chemaly 2014 [9] zostało włączone do analizy uzupełniającej				

A.5. Badania kliniczne w toku

Nie odnaleziono badań w toku dotyczących letermowiru w populacji docelowej niniejszej analizy

A.6. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 30.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p
		X	Y	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 31.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Wartość p
		N	Średnia (\pm SD)	N	Średnia (\pm SD)	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

A.7. Formularz AMSTAR II do oceny jakości opracowań wtórnych

Tabela

32.

Formularz AMSTAR II

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano założenia dla danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Meta-analiza nie została przeprowadzona
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone o brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

A.8. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 33.
Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
PROCES RANDOMIZACJI Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Niskie	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (throwing dice); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja (przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup).
Wysokie	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Niejasne / nieznanne	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Niskie	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzezroczystych i zabezpieczonych kopert.
Wysokie	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przezroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakikolwiek inny proces niegwarantujący poufności procesu alokacji.
Niejasne / nieznanne	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzezroczystości i zabezpieczenia).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Niskie	<p>Którąkolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania.
Niejasne / nieznanne	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania; • W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wynik.
ZASLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI	
Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.	
Niskie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.
Niejasne / nieznanne	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji; • W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.
NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	
Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy	
Niskie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak utraty z badania; • Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem; • Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne; • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych); • W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji; • W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji; • W analizie <i>as treated</i> zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji; • Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.
Niejasne / nieznanne	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania); • W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.
RAPORTOWANIE WYNIKÓW	
Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.	
Niskie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole; • Pomimo iż protokół badania jest niedostępny, wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
Wysokie	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych; • Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych; • Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w metaanalizie; • Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.
Niejasne / nieznane	<p>Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.</p>
INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ Błędy nieuwzględnione powyżej	
Niskie	<p>Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.</p>
Wysokie	<p>Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań; • Potencjalne ryzyko sfalszowania badań; • Inne.
Niejasne / nieznane	<p>Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów; • Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.