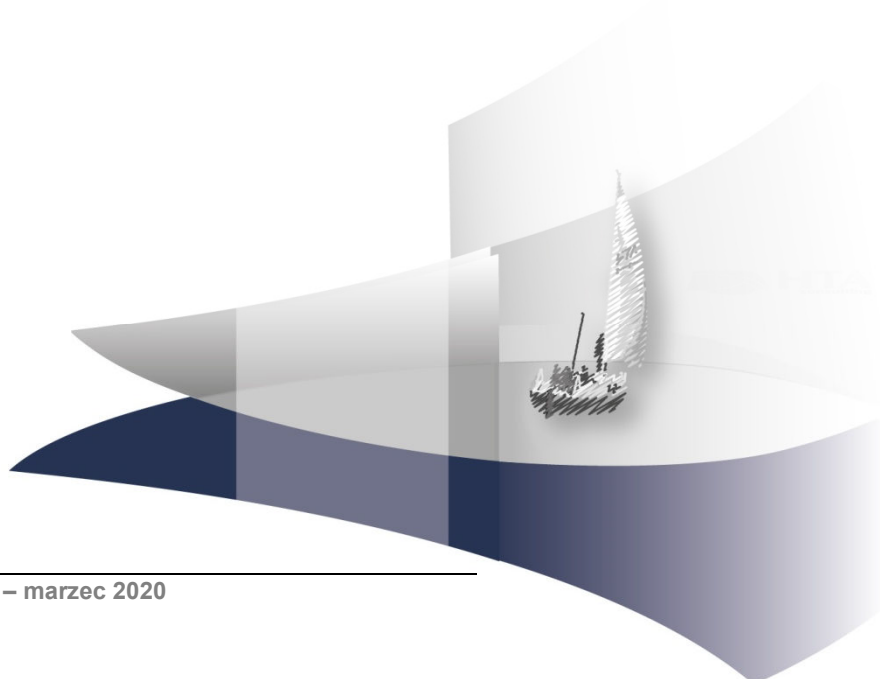


**LETERMOWIR W PROFILAKTYCE REAKTYWACJI
CYTOMEGALOWIRUSA U PACJENTÓW PO
ALLOGENICZNYM PRZESZCZEPIE KRWIOTWÓRCZYCH
KOMÓREK MACIERZYSTYCH**

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 3.0



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: 05 marca 2020r.

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

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja i nadzorowanie prac, planowanie i formułowanie treści analizy, aktualizacja opracowania

[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, aktualizacja opracowania

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

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

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/l [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 | 19 |
| 3.2.1. Badania eksperymentalne..... | 19 |
| 3.2.2. Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej..... | 20 |
| 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ | 22 |
| 4.1. Skuteczność kliniczna | 22 |
| 4.1.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy..... | 22 |
| 4.1.2. Drugorzędowy punkt końcowy | 22 |
| 4.1.3. Czas do wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV..... | 24 |
| 4.1.4. Ponowne hospitalizacje..... | 26 |
| 4.1.5. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi | 26 |
| 4.1.6. Infekcje oportunistyczne..... | 27 |
| 4.2. Bezpieczeństwo | 28 |
| 4.3. Zgony | 31 |

| | | |
|--------------------|---|-----------|
| 4.3.1. | Zgony bez względu na przyczynę | 31 |
| 4.3.2. | Zgony związane z infekcją CMV | 34 |
| 4.3.3. | Zgony związane nawrotem choroby pierwotnej..... | 36 |
| 4.3.4. | Bezpośrednia przyczyna zgonu | 36 |
| 4.4. | Analiza w podgrupach..... | 37 |
| 5. | WYNIKI BADAŃ PROWADZONYCH W RZECZYWISTEJ PRAKTYCE KLINICZNEJ | 40 |
| 6. | POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA | 41 |
| 7. | ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA | 43 |
| 8. | WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH | 47 |
| 9. | WNIOSKI KOŃCOWE | 50 |
| 10. | OGRANICZENIA..... | 52 |
| 11. | DYSKUSJA | 53 |
| 12. | ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE..... | 56 |
| 13. | BIBLIOGRAFIA | 57 |
| 14. | SPIS TABEL | 59 |
| 15. | SPIS RYSUNKÓW..... | 61 |
| APPENDIX A. | | 62 |
| A.1. | Strategia wyszukiwania badań pierwotnych | 62 |
| A.2. | Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy głównej..... | 65 |
| A.2.1. | Badania eksperymentalne..... | 65 |
| A.2.2. | Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej..... | 67 |
| A.3. | Analiza kliniczna – dane uzupełniające | 69 |
| A.3.1. | Estymacje na podstawie krzywej Kaplana Meiera dotyczące skuteczności LTV..... | 69 |
| A.3.2. | Prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny – analiza podstawowa | 69 |
| A.3.3. | Bezpieczeństwo podawania formy dożylniej LTV | 69 |
| A.4. | Badania wykluczone z analizy | 70 |
| A.5. | Badania kliniczne w toku..... | 72 |
| A.6. | Formularze do ekstrakcji danych z badania..... | 72 |
| A.7. | Formularz AMSTAR II do oceny jakości opracowań wtórnych | 73 |
| A.8. | Formularze do oceny wiarygodności badań | 76 |
| A.9. | Formularze do oceny wiarygodności badań skuteczności praktycznej | 78 |

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 |
| NA | 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
(*Relative risk*)
- SAE** Ciężkie zdarzenie niepożądane
(*Serious adverse event*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- WMD** Średnia ważona różnica
(*Weighted mean difference*)

STRESZCZENIE

■ Cel

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 status serologiczny dawcy.

■ 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 187 publikacji (w tym powtarzające się tytuły publikacji i badania), z których do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 43 prace. Kryteria włączenia do analizy podstawowej spełniło 1 randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne opisane w 10 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 wiremii CMV w osoczu w momencie randomizacji. Pierwszorzędowym 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 pierwszorzędowy, 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:

- o zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 38% (RR = 0,62 [0,51; 0,75]),
- o 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza post-hoc wykazała, iż profilaktyka LTV prowadzi do ponad 2-krotnej redukcji hazardu zgonu w okresie 48-tyg. w grupie pacjentów, u których nastąpił rozwój klinicznie istotnej infekcji CMV w trakcie 24. tyg. po przeszczepie (HR = 0,45 [0,21; 1,00]), czego nie obserwuje się w podgrupie chorych, u których nie nastąpiła reaktywacja zakażenia (HR = NS). Świadczy to o skuteczności działania LTV nawet u pacjentów, u których rozwinęła się wiremia.

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 za pomocą 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 przede wszystkim redukując śmiertelność związaną z CMV oraz śmiertelność ogólną (w tym w podgrupie pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusa). Dodatkowo brak jest oporności krzyżowej LTV stosowanego w profilaktyce z lekami obecnie stosowanymi w leczeniu infekcji CMV, co pozwala na jego rutynowe stosowanie w praktyce klinicznej.

LTV umożliwia więc korzystną zmianę obecnej praktyki klinicznej u pacjentów po allo-HSCT w kierunku skutecznej profilaktyki pierwotnej zakażeń CMV stosowanej w miejsce toksycznego i obciążonego działaniami niepożądanymi leczenia wyprzedzającego.

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 status serologiczny dawcy.

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; 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 profilaktyki (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 przyczyny • 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 |

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 (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.

2.2.1.3. Komparator/y

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

2.2.1.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej uwzględnione zostaną punkty końcowe dotyczące:

- aktywnej infekcji CMV (potwierdzonej wiremii 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; aktualizacja: KC). 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 (Aneks A.1, str. 62).

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).

Ponadto w ramach analizy podstawowej przeprowadzono przeszukanie w obrębie:

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

Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 11 grudnia 2019 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie ((Aneks A.1). Przeszukanie aktualizacyjne (05.02.2020 r.) 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 spośród analityków zaangażowanych w projekt (MM, MB, KC; aktualizacja: KC, MM). 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. 73).

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).

Ocenę wiarygodności badań skuteczności praktycznej przeprowadzono za pomocą skali NICE [2]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie (A.9).

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; aktualizacja KC) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (A.6, str. 72). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (MB; aktualizacja: MM).

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.

Prezentowano także raportowane przez autorów badania estymowane prawdopodobieństwo wystąpienia / braku zdarzenia odczytane z krzywej Kaplana-Meiera (KM) tj. estymowane odsetki pacjentów. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano natomiast w postaci hazardu względnego (HR, *hazard ratio*).

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 187 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 43 publikacje, spośród których kryteria włączenia do analizy podstawowej spełniło 1 badanie z randomizacją (opisane w 10 publikacjach), w którym LTV porównywano z PLC, 3 przeglądy systematyczne zaprojektowane do porównania LTV względem opcjonalnych sposobów postępowania z wykorzystaniem acyklowiru, brynycydofowiru, gancyklowiru, maribawiru, szczepionki przeciw CMV a także 1 badanie skuteczności praktycznej. 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). Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 12).

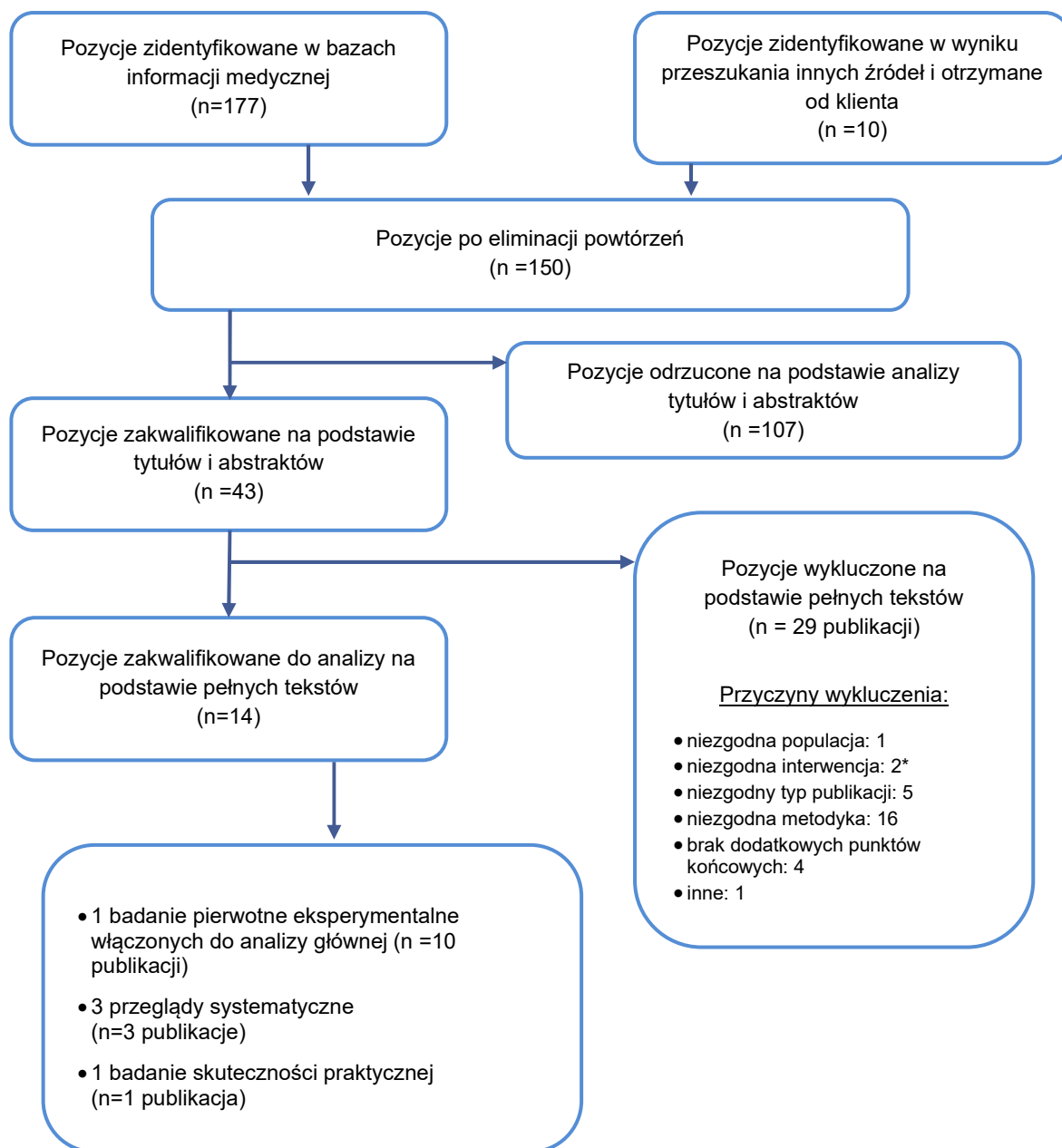
Tabela 2.
Zestawienie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa LTV w populacji pacjentów CMV(+) po allo-HSCT

| Akronim | Publikacja | Typ publikacji | N pacjentów | Ref. |
|--|-------------------------------------|--|-------------|----------|
| Badania pierwotne eksperymentalne – analiza podstawowa | | | | |
| | Marty 2017 | Publikacja główna | | [3] |
| | Ljungman 2019 | Analiza <i>post-hoc</i> dotycząca śmiertelności | | [4] |
| | Mt-Isa 2018 | Analiza dotycząca ponownych hospitalizacji; abstrakt konferencyjny | | [5] |
| | P001V01 | Raport z badania klinicznego (dane poufne) | | [6] |
| Marty 2017 | P001V02 | Raport z badania klinicznego (dane poufne) | 565 | [7] |
| | Mortality Statistical Report | Raport z badania klinicznego dotyczący śmiertelności (dane poufne) | | [8] |
| | EMA | Dokumentacja EMA | | [9] |
| | FDA | Dokumentacja FDA | | [10, 11] |
| | CT | Raport z clinical trials.gov | | [12] |
| Badania pierwotne eksperymentalne – analiza uzupełniająca | | | | |
| Chemaly 2014 | Chemaly 2014 | Publikacja główna | 67 | [13] |

| Akronim | Publikacja | Typ publikacji | N pacjentów | Ref. |
|--|-----------------|-------------------|-----------------|------|
| Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej | | | | |
| Lin 2019 | Lin 2019 | Publikacja główna | 39 ^a | [14] |
| Opracowania wtórne | | | | |
| Gagelman 2018 | Gagelman 2018 | Publikacja główna | LTV: 696 | [15] |
| Chen 2018 | Chen 2018 | Publikacja główna | ND | [16] |
| Deleenheer 2018 | Deleenheer 2018 | Publikacja główna | 686 | [17] |

a) Do badania włączono w sumie 53 pacjentów, w tym 14 pacjentów przyjmujących LTV w ramach wtórnej profilaktyki CMV (poza wskazaniem).

Rysunek 12.
Schemat selekcji badań klinicznych zgodnie z PRISMA



* Badanie Chemaly 2014 [13] zostało włączone do analizy uzupełniającej

3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

3.2.1. Badania eksperymentalne

Włączone do analizy podstawowej badanie Marty 2017 to wieloośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiąca próba kliniczna (III fazy), zaprojektowana do wykazania przewagi (*superiority*) LTV względem PLC w profilaktyce reinfekcji CMV u pacjentów CMV(+), którzy do 28 dni przed randomizacją zostali biorcami allogenicznych hematopoetycznych komórek macierzystych. Pierwszorzędownym punktem końcowym było ryzyko wystąpienia klinicznie znaczących infekcji CMV¹ w ciągu 24 tygodni od przeszczepu, przy czym przerwanie leczenia lub brak danych w 24. tygodniu od przeszczepu traktowano jako równoznaczne z wystąpieniem pierwszorzędownego 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 w dawce 480 mg na dobę, a u chorych otrzymujących równocześnie cyklosporynę – w dawce 240 mg na dobę. Interwencje podawano w formie doustnej (tabletki) lub w postaci dożylniej (IV), przy czym forma dożylna, dostępna była wyłącznie czasowo (do 4 tyg.) dla pacjentów z trudnościami w przelicykaniu, lub w przypadku wystąpienia stanu utrudniającego przyswajanie leku (m.in. biegunka, wymioty, problemy z wchłanianiem substancji odżywczych).

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 | | Safety population | | Primary efficacy population | |
|--------------------|--------------|-----|-------------------|-----|-----------------------------|-----|
| | LTV | PLC | LTV | PLC | LTV | PLC |
| N pacjentów | 570 | | 565 | | 495 | |
| | 376 | 194 | 373 | 192 | 325 | 170 |

¹ Złożony punkt końcowy: odsetek pacjentów z narządową chorobą CMV lub rozpoczynających leczenie wyprzedzające – oceny dokonywano na podstawie poziomu wirerii i stanu klinicznego pacjenta; [redacted]. Szczegóły: Patrz Rozdz. A.2

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.

Podsumowanie oceny wiarygodności badania przedstawiono poniżej (Tabela 4), natomiast szczegółową charakterystykę w Aneksie (A.2.1, str. 65).

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT dla LTV (Marty 2017) 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 | |

3.2.2. Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Włączone do analizy badanie efektywności praktycznej Lin 2019 to retrospektywne, jednośrodkowe badanie jednoramienne w ramach którego przeanalizowano dane 53 pacjentów CMV(+) poddanych allo-HSCT od stycznia do czerwca 2018 r, u których wprowadzono profilaktykę reaktywacji wirusa z wykorzystaniem LTV. U 39 chorych LTV zastosowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. w

profilaktyce pierwotnej, zaś u 14 chorych w profilaktyce wtórnej (pacjenci ci nie stanowią populacji docelowej w niniejszym opracowaniu). Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów, u których rozwinęła się klinicznie istotna reaktywacja CMV, zdefiniowana jako wiremia CMV wymagająca rozpoczęcia PET lub choroba CMV (PET rozpoczynano, gdy u pacjenta >2 następujące po sobie pomiary miana wirusa przekraczały 300 IU/ml).

Mediana wieku wśród pacjentów poddanych profilaktyce pierwotnej wynosiła 59 lat (zakres 20-74), a 54% tak zdefiniowanej populacji stanowili mężczyźni. Wysokim ryzykiem reaktywacja wirusa obarczonych było 27 chorych (69% próby).

Mediana liczby dni od przeszczepienia do rozpoczęcia podawania LTV w profilaktyce pierwotnej wynosiła 7 dni (zakres 7-40), przy czym wg autorów u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka podawanie LTV rozpoczynano do 7 dni od przeszczepienia, zaś wśród pacjentów z grupy niskiego ryzyka do 28 dnia od zabiegu. W momencie włączenia LTV, 35 pacjentów miało niewykrywalną wiremę CMV a u 4 poziom wiremii CMV nie przekroczył progu 137 IU/ml.

Mediana czasu trwania pierwotnej profilaktyki LTV wynosiła 116 dni (zakres 12–221), przy czym trwała ona dłużej niż 14 tygodni u 29 pacjentów (74%). Wśród nich, 20 chorych zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka reaktywacji CMV a mediana czasu przyjmowania LTV w tej grupie wynosiła 131 dni (zakres 84–221), u pozostałych 9 pacjentów (grupa niskiego ryzyka) mediana czasu prowadzenia profilaktyki LTV wynosiła 110 dni (zakres 84–151).

Podsumowanie oceny wiarygodności badania przedstawiono poniżej (Tabela 5) natomiast szczegółową charakterystykę w aneksie (A.2.2, str. 67).

Tabela 5.
Ocena metodologiczna badania obserwacyjnego dla LTV (Lin 2019) w oparciu o skalę zaproponowaną przez NICE

| Obszary | TAK (1 pkt)/ NIE (0 pkt) |
|--|--------------------------|
| Czy badanie było wielośrodkowe? | 0 |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 1 |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 1 |
| Czy badanie było prospektywne? | 0 |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 0 |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | 1 |
| SUMA | 5 |

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 badania² 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 6). 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 6). Dodatkowe dane estymowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera zamieszczono w Aneksie A.3.

² Zsumowane: przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny lub brak wyników (missing data)

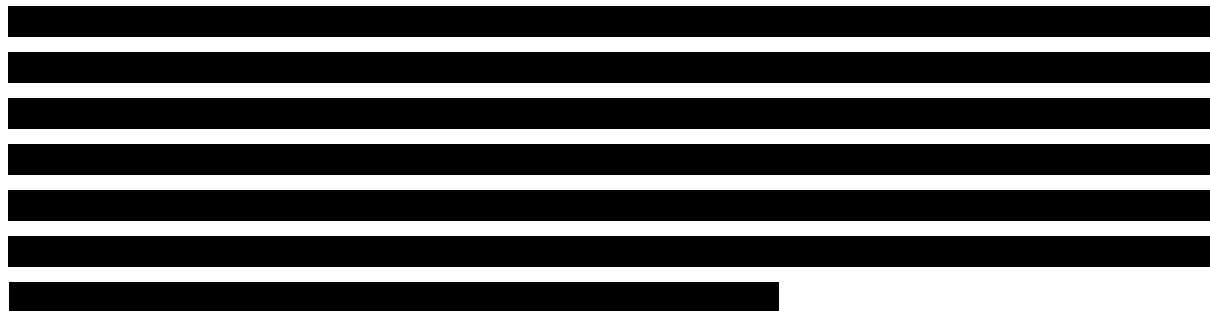
Tabela 6.
Wyniki dla pierwszorzędowego oraz drugorzędowego punktu końcowego (z uwzględnieniem składowych) dla porównania LTV vs PLC [3]

| 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 |

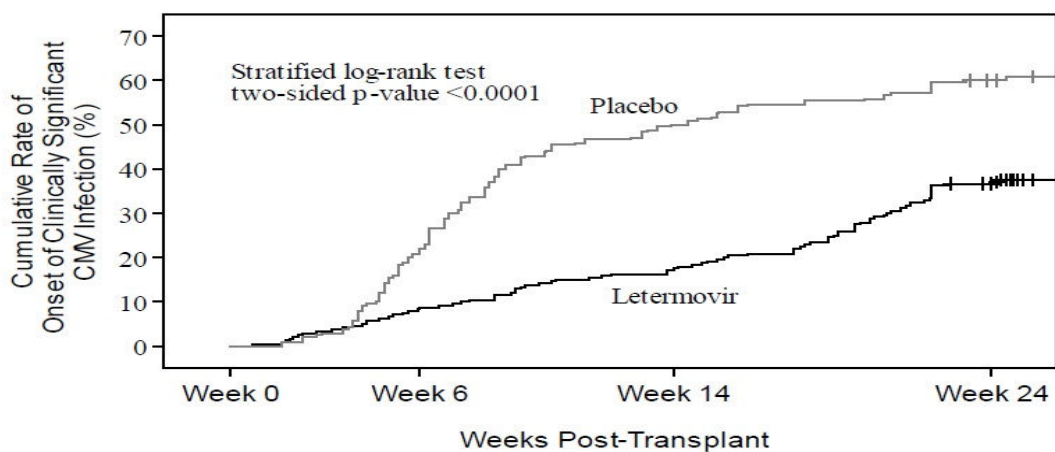
Wartości, RD obliczone zostały przez autorów niniejszej analizy, chyba że zaznaczono inaczej
a) klinicznie istotna infekcja CMV z uwzględnieniem pacjentów, którzy nie ukończyli badania (non-complete = failure);
b) wartości raportowane przez autorów publikacji; pozostałe obliczone na potrzeby niniejszej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

4.1.3. Czas do wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV

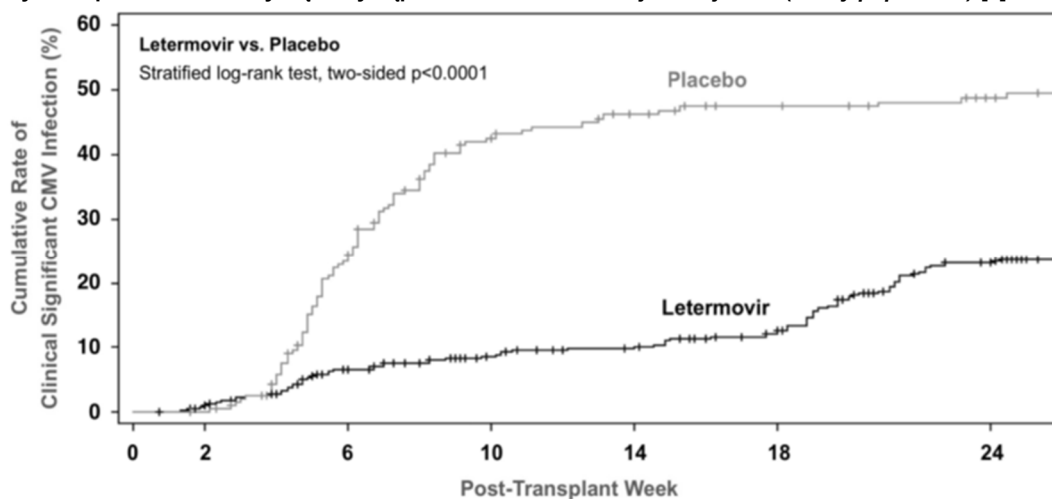
W analizie metodą Kaplana-Meiera wykazano, że zastosowanie LTV w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukuje czas do wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV ($p < 0,001$ log-rank test).



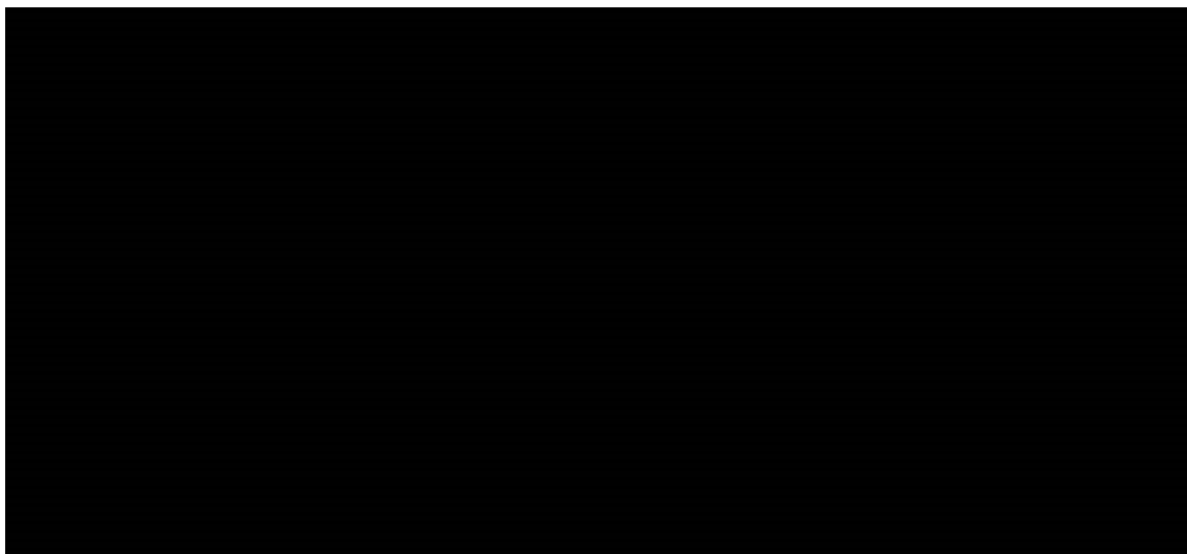
Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (*primary efficacy population*) [9]



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (*safety population*) [3]



Rysunek 5.
Krzywa Kaplana-Meiera czasu do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej (primary efficacy population) [6]



Rysunek 6.
Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca czasu do wystąpienia narządowej choroby CMV (primary efficacy population) [6]



Tabela 7.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z CMV estymowane na podstawie krzywej Kaplana Meiera (primary efficacy population) [6]

| Punkt końcowy | Okres po przeszczepie (tyg.) | LTV Estymator KM % (95% CI) | PLC Estymator KM % (95% CI) |
|---------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | ■ | | |
| | ■ | | |
| | ■ | | |
| | ■ | | |
| | ■ | | |
| | ■ | | |

4.1.4. Ponowne hospitalizacje

Ryzyko wystąpienia ponownej hospitalizacji ogółem, a także z powodu CMV oceniano w 14., 24. i 48. tyg. po przeszczepie.

Tabela 8.
Ryzyko ponownych hospitalizacji dla porównania LTV z PLC (*primary efficacy population*) [5, 7]

| Ponowna hospitalizacja | LTV [n/N (%)] | PLC [n/N (%)] | RR [95%CI] | RD [95%CI] | NNT | HR ^{ab} | p ^a |
|--|------------------|------------------|------------|------------|-----|------------------|----------------|
| oceniane w ciągu 14 tyg. po przeszczepie | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| oceniane w ciągu 24 tyg. po przeszczepie | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| oceniane w ciągu 48 tyg. po przeszczepie | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

W publikacji EMA [9] odnaleziono dane dotyczące tych samych PK, które dla kilku wartości nieznacznie różnią się od powyższych (jednakże różnice nie przekraczają 1% i nie wpływają na wnioskowanie statystyczne);

a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Mt-Isa [5]

b) W opracowaniu Mt-Isa nie podano wartości dla 95%CI

4.1.5. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

[Redacted text]

Tabela 9.
Ryzyko wystąpienia GVHD dla porównania LTV vs PLC (*primary efficacy population*) [7]

| Okres po przeszczepie (tyg.) | LTV [n/N (%)] | PLC [n/N (%)] | RR [95%CI] | RD [95%CI] | NNT |
|------------------------------|---------------|---------------|------------|------------|-----|
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

a) wartości obliczone przez autorów niniejszej analizy.

4.1.6. Infekcje oportunistyczne

■

■

■

■

Tabela 10.
Ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych dla porównania LTV z PLC (*primary efficacy population*) [6, 7, 10]

| Infekcje oportunistyczne | LTV [n/N (%)] | PLC [n/N (%)] | RR [95%CI] | RD [95%CI] ^b | NNH |
|------------------------------------|---------------|---------------|------------|-------------------------|-----|
| Raportowane w ciągu 14 tyg. | | | | | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Raportowane w ciągu 24 tyg. | | | | | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Raportowane w ciągu 48 tyg. | | | | | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

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 11).

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 12).

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 przyjmowania LTV w badaniu zarówno w formie doustnej, jak i dożylną przeprowadzono analizę w podgrupie chorych stosującej formę dożylną przez co najmniej 7 dni. Analiza ta ma charakter uzupełniający. Wyniki zaprezentowano w Aneksie (A.3.3).

Tabela 11.
 Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania LTV z PLC (*safety population*) [9]

| 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 12.
Ryzyko zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów do 16. tyg. po przeszczepie [3]

| 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 13.
Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych do 24. tyg. po przeszczepie [3]

| 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 |

4.3. Zgony

4.3.1. Zgony bez względu na przyczynę

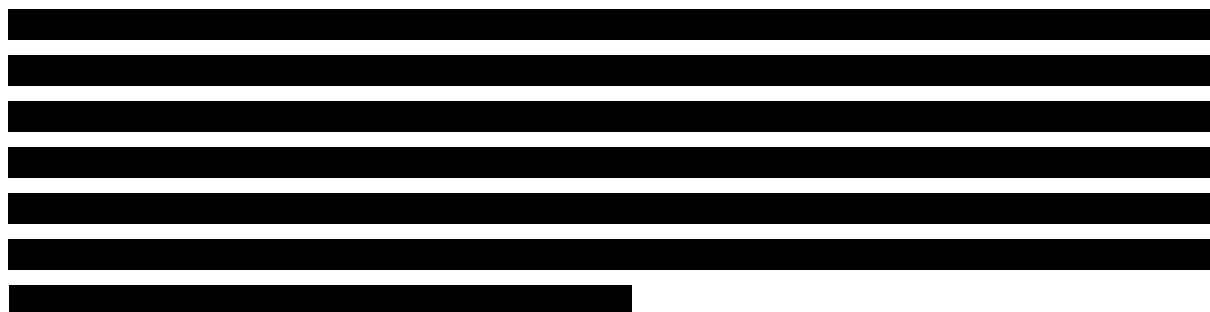


Tabela 14. Prawdopodobieństwo zgonu bez względu na przyczynę estymowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera (*primary efficacy population*) [8]

| Punkt końcowy | Okres po przeszczepie (tyg.) | LTV (N=325) | | PLC (N=170) | |
|---------------|------------------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| | | N (%) | Estymator KM (%) | N (%) | estymator KM (%) |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

N (%) – liczba pacjentów (odsetek), dla których dostępne były kompletne dane.

³ Do analizy włączono pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali udział w badaniu; łącznie uwzględniono dane dla 97,2% leczonych z *primary efficacy population* (481/495)

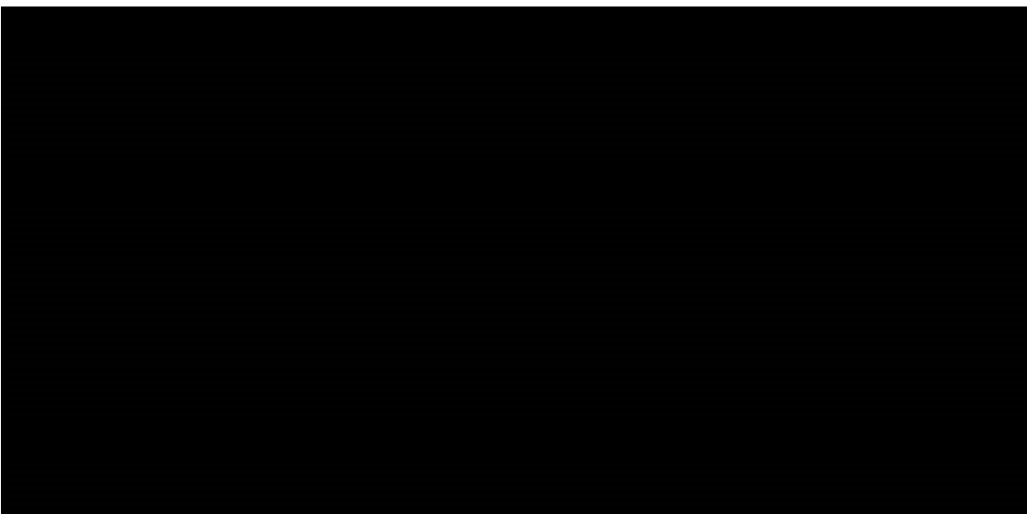
Rysunek 7.

Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 24 tyg. od przeszczepu (*primary efficacy population*) [8]



Rysunek 8.

Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 48 tyg. od przeszczepu (*primary efficacy population*) [8]



We wspomnianej analizie wykazano istotną statystycznie 42% redukcję hazardu względnego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny po zastosowaniu profilaktyki LTV w trakcie trwania 24 tyg. okresu obserwacji, zależność ta zanikała jednak w dłuższym horyzoncie czasowym (Tabela 15). Dalsza analiza danych pozwoliła jednak zaobserwować, iż profilaktyka LTV prowadzi do ponad 2-krotnej redukcji hazardu zgonu w okresie 48-tyg. w grupie pacjentów, u których nastąpił rozwój klinicznie istotnej infekcji CMV w trakcie 24. tyg. po przeszczepie, czego nie obserwuje się w podgrupie chorych, u których nie

nastąpiła reaktywacja zakażenia (Tabela 16, Rysunek 9, Rysunek 10). Wyniki te szerzej omówiono w Dyskusji (Rozdz. 11).

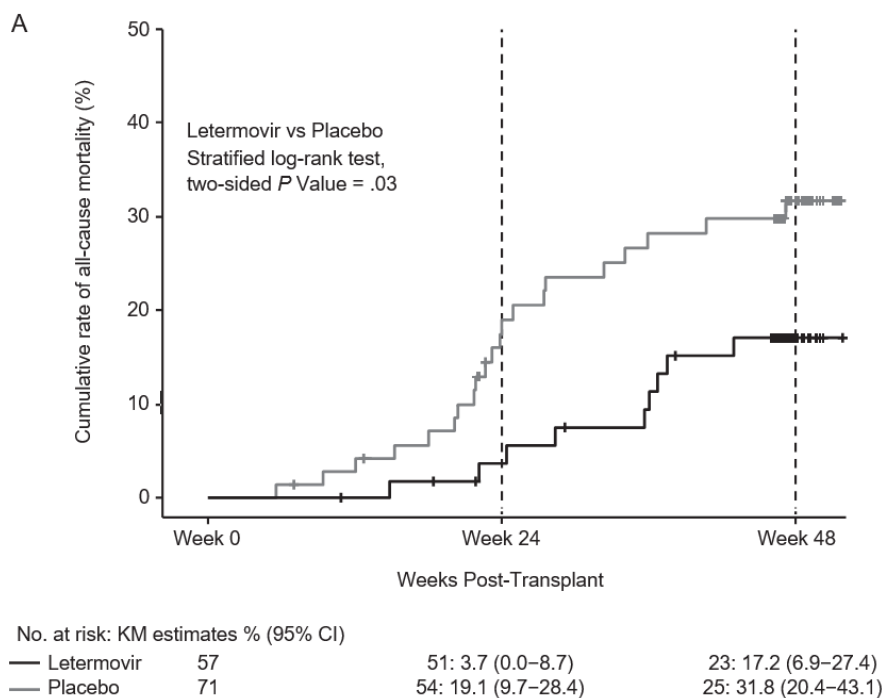
Tabela 15.
Ryzyko zgonu (hazard) z jakiegokolwiek przyczyny (primary efficacy population) [4]

| Punkt końcowy | Okres po przeszczepie (tyg.) | LTV [n/N (%)] | PLC [n/N (%)] | HR [95%CI] | p |
|----------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|-------------|
| Zgony z jakiegokolwiek przyczyny | 24 | 32/325 (9,8) | 27/170 (15,9) | 0,58 [0,35; 0,98] | 0,04 |
| | 48 | 61/325 (18,8) | 40/170 (23,5) | 0,74 [0,49; 1,11] | 0,14 |

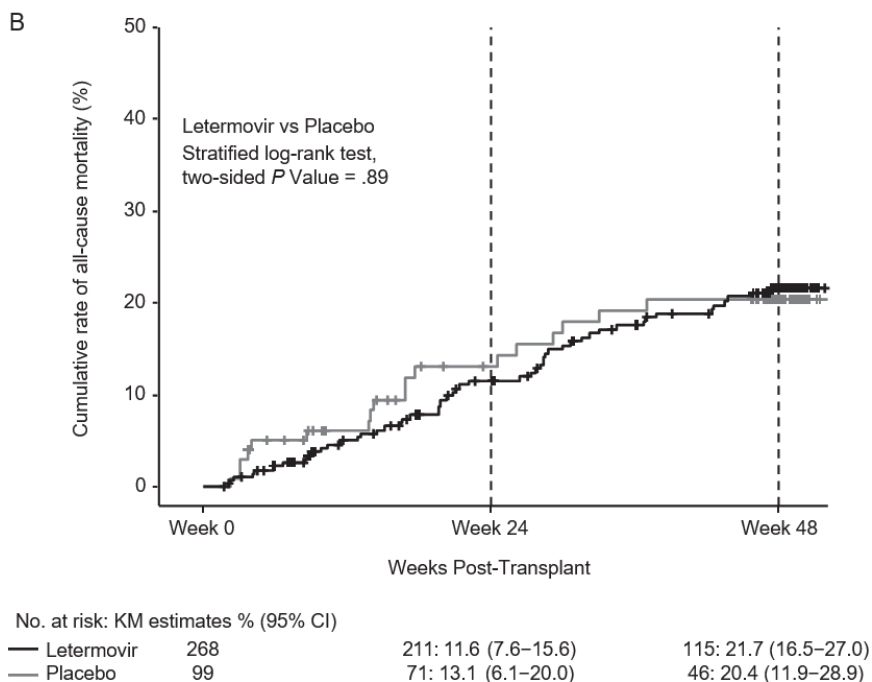
Tabela 16.
Ryzyko zgonu (hazard) z jakiegokolwiek przyczyny w 48-tyg. po przeszczepie w zależności od wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV w trakcie 24 tyg. po przeszczepie [4]

| Punkt końcowy | Podgrupa | LTV [n/N (%)] | PLC [n/N (%)] | HR [95%CI] | p |
|---|---|---------------|---------------|--------------------------|-------------|
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (48 tyg.) | Klinicznie istotna infekcja CMV w 24 tyg. | 9/57 (15,8) | 22/71 (31,0) | 0,45 [0,21; 1,00] | 0,05 |
| | Brak klinicznie istotnej infekcji CMV | 52/268 (19,4) | 18/99 (18,2) | 1,05 [0,61; 1,81] | 0,85 |

Rysunek 9.
Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 48 tyg. od przeszczepu w populacji pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w trakcie 24 tyg. po przeszczepie



Rysunek 10.
Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 48 tyg. od przeszczepu w populacji pacjentów, u których nie rozwinęła się klinicznie istotna infekcja CMV w 24 tyg. po przeszczepie



4.3.2. Zgony związane z infekcją CMV

[REDACTED]

[REDACTED]

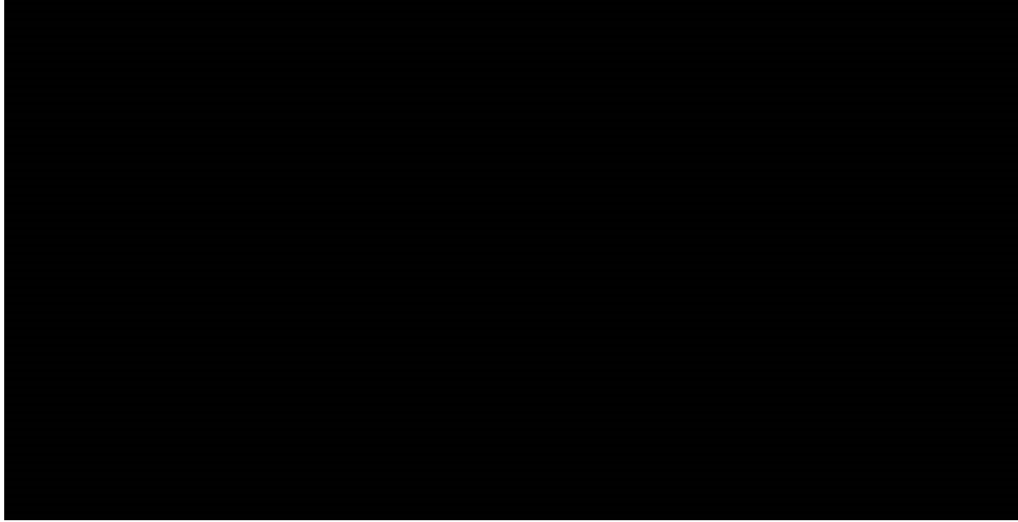
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁴ Do analizy włączono pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali udział w badaniu; łącznie uwzględniono dane dla 97,2% leczonych z *primary efficacy population* (481/495)

Rysunek 11.
Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów związanych z infekcją CMV do 24 tyg. od przeszczepu (*primary efficacy population*) [8]



Rysunek 12.
Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów związanych z infekcją CMV do 48 tyg. od przeszczepu (*primary efficacy population*) [8]

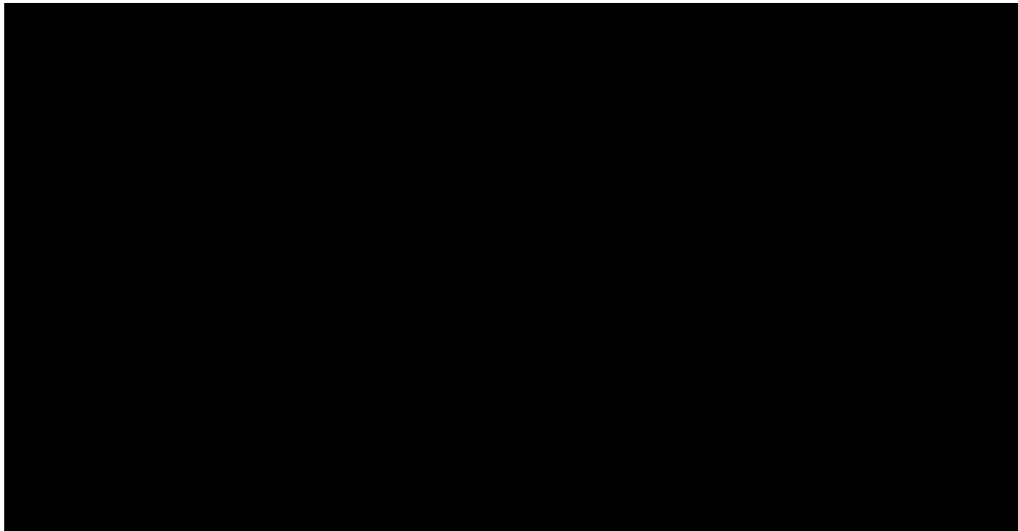


Tabela 17.
Prawdopodobieństwo zgonu estymowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera (*primary efficacy population*) [8]

| Źródło | Okres po przeszczepie (tyg.) | LTV (N=325) | | PLC (N=170) | |
|--------|------------------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| | | N (%) | Estymator KM (%) | N (%) | estymator KM (%) |
| | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

N (%) – liczba pacjentów (odsetek), dla których dostępne były kompletne dane.

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 18).

Tabela 18.
Ryzyko zgonu z uwzględnieniem podziału na związane i niezwiązane z nawrotem choroby pierwotnej [11]

| 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] |
| 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.

4.3.4. Bezpośrednia przyczyna zgonu

Wśród pacjentów uwzględnionych w głównej analizie skuteczności nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LTV i PLC w odniesieniu do częstości zgonów z poszczególnych przyczyn (Tabela 19). Obserwowane zgony, w opinii badaczy, nie były powiązane z zastosowanym leczeniem.

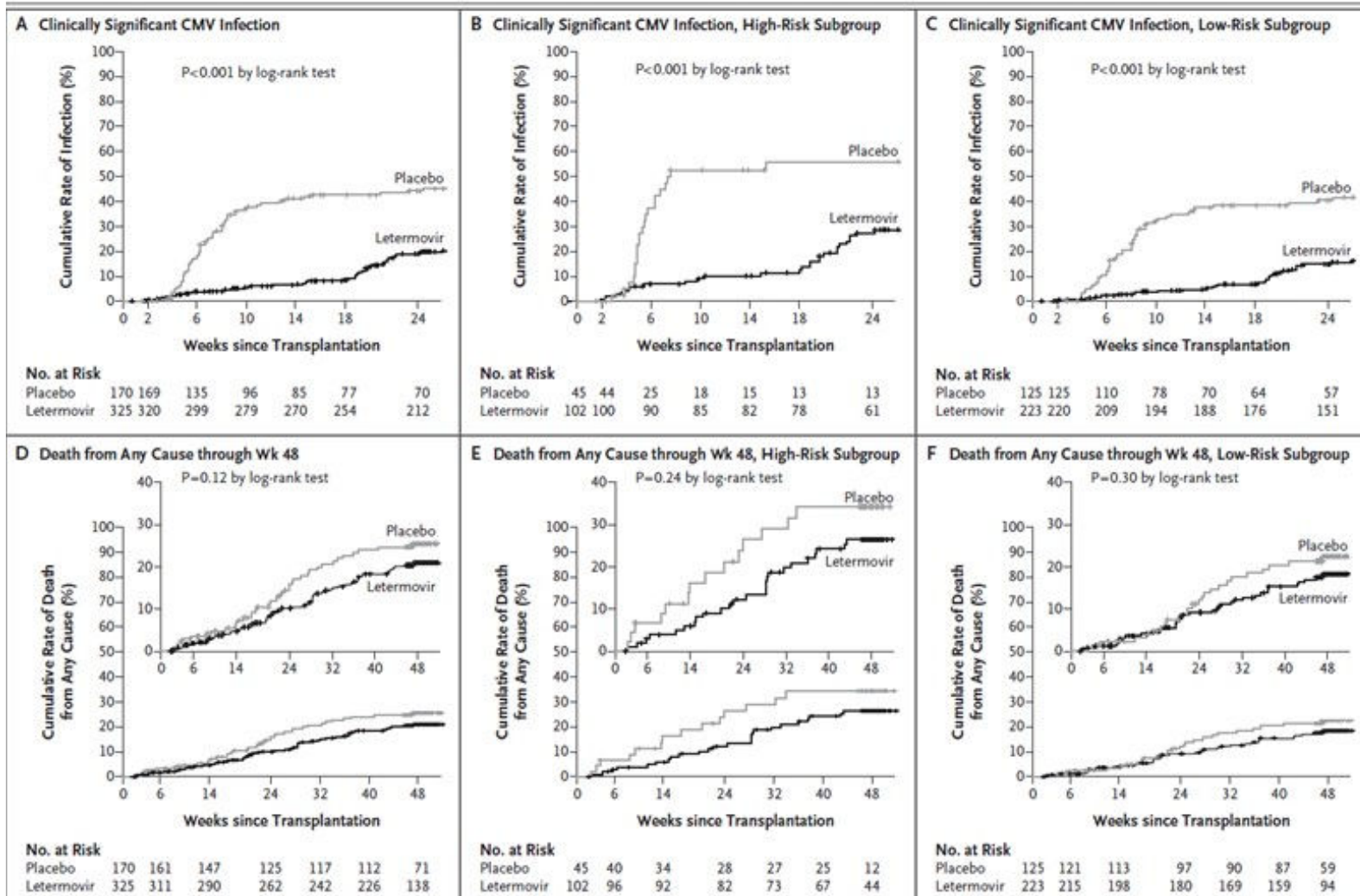
Tabela 19.
Najczęstsze przyczyny zgonów (Primary efficacy population) [4]

| Punkt końcowy | LTV [n/N (%)] | PLC [n/N (%)] | RR [95%CI] | RD [95%CI] | NNT/ NNH |
|--|------------------|------------------|---------------------------|-------------------------|-------------|
| Zgony (24 tyg. po przeszczepie) | | | | | |
| Ogółem, w tym: | 32/325 (9,8) | 27/170 (15,9) | 0,62 [0,38; 0,999] | -0,06 [-0,12; 0,003] | NA |
| Ostra białaczka szpikowa (AML) | 7/325 (2,2) | 7/170 (4,1) | 0,52 [0,19; 1,47] | -0,02 [-0,05; 0,01] | NA |
| GVHD | 2/325 (0,6) | 3/170 (1,8) | 0,35 [0,06; 2,07] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NA |
| Sepsa | 4/325 (1,4) | 3/170 (1,8) | 0,70 [0,16; 3,08] | -0,01 [-0,03; 0,02] | NA |
| Zapalenie płuc | 1/325 (0,3) | 1/170 (0,6) | 0,52 [0,03; 8,31] | -0,003 [-0,02; 0,01] | NA |
| Niewydolność oddechowa | 2/325 (0,6) | 0/170 (0,0) | 2,62 [0,13; 54,32] | 0,01 [-0,01; 0,02] | NA |
| Ostra białaczka limfatyczna (ALL) | 2/325 (0,6) | 1/170 (0,6) | 1,05 [0,10; 11,45] | 0,0003 [-0,01; 0,01] | NA |
| Niewydolność wielonarządowa | 2/325 (0,6) | 2/170 (1,2) | 0,52 [0,07; 3,68] | -0,01 [-0,02; 0,01] | NA |
| Wstrząs septyczny | 1/325 (0,3) | 2/170 (1,2) | 0,26 [0,02; 2,86] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NA |
| Zgony (48 tyg. po przeszczepie) | | | | | |
| Ogółem, w tym: | 61/325 (18,8) | 40/170 (23,5) | 0,80 [0,56; 1,14] | -0,05 [-0,12; 0,03] | NA |
| Ostra białaczka szpikowa (AML) | 12/325 (3,7) | 10/170 (5,9) | 0,63 [0,28; 1,42] | -0,02 [-0,06; 0,02] | NA |
| GVHD | 7/325 (2,2) | 7/170 (4,1) | 0,52 [0,19; 1,47] | -0,02 [-0,05; 0,01] | NA |
| Sepsa | 6/325 (1,8) | 4/170 (2,4) | 0,78 [0,22; 2,74] | -0,01 [-0,03; 0,02] | NA |
| Zapalenie płuc | 2/325 (0,6) | 3/170 (1,8) | 0,35 [0,06; 2,07] | -0,01 [-0,03; 0,01] | NA |
| Niewydolność oddechowa | 7/325 (2,2) | 1/170 (0,6) | 3,66 [0,45; 29,52] | 0,02 [-0,004; 0,04] | NA |
| Ostra białaczka limfatyczna (ALL) | 3/325 (0,9) | 1/170 (0,6) | 1,57 [0,16; 14,97] | 0,003 [-0,01; 0,02] | NA |
| Niewydolność wielonarządowa | 2/325 (0,6) | 2/170 (1,2) | 0,52 [0,07; 3,68] | -0,01 [-0,02; 0,01] | NA |
| Wstrząs septyczny | 2/325 (0,6) | 2/170 (1,2) | 0,52 [0,07; 3,68] | -0,01 [-0,02; 0,01] | NA |

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 13). 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 14).

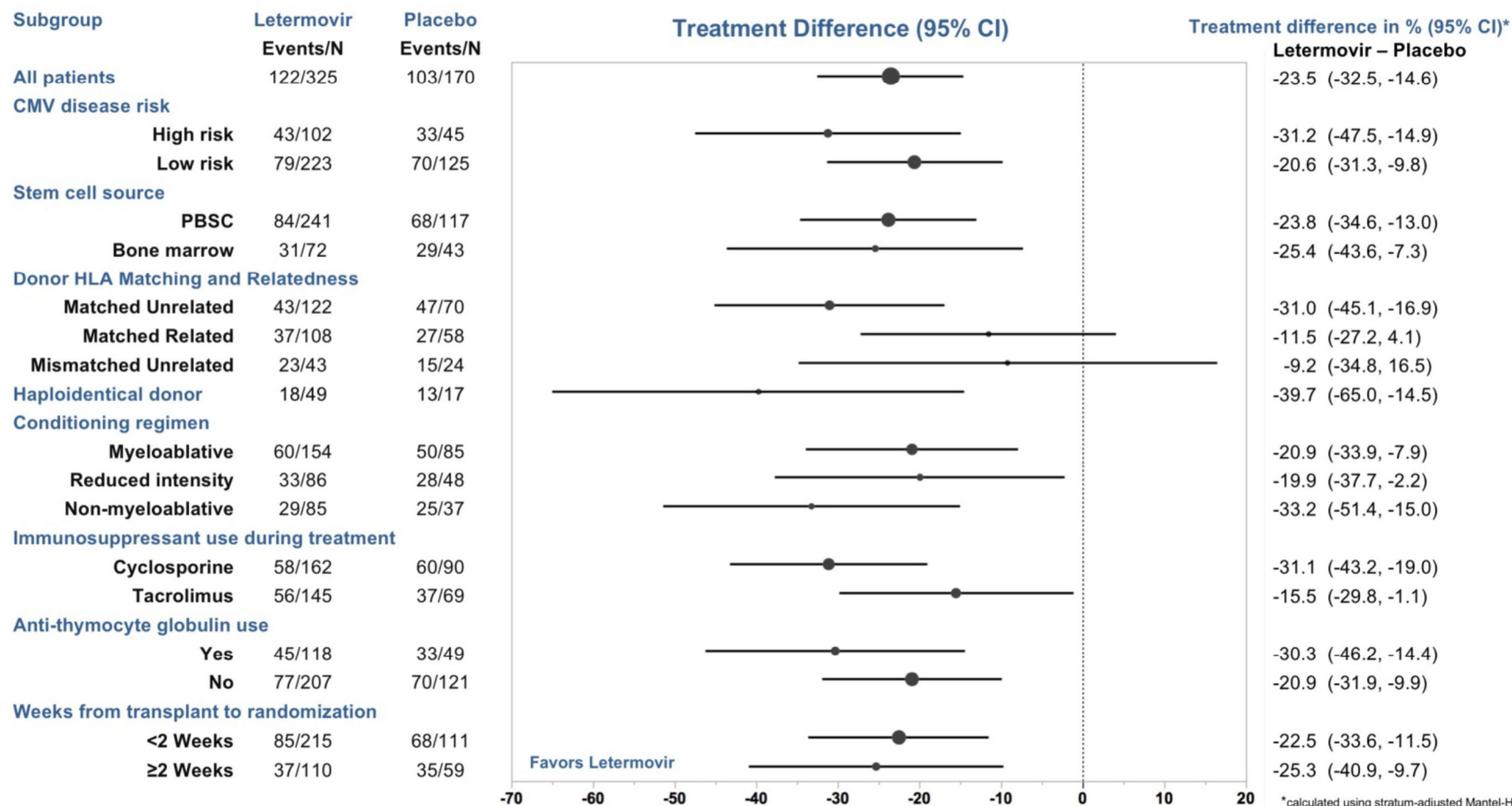
Rysunek 13. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV oraz śmiertelności ogólnej dla porównania LTV z PLC – analiza w podgrupach w zależności od ryzyka wyjściowego (wysokie vs niskie) [3]



Rysunek 14.
Ryzyko klinicznie istotnej infekcji CMV dla porównania LTV z PLC – analiza w predefiniowanych podgrupach [3]

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. Wyniki badań prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej

Analizując wyniki badania Lin 2019 należy mieć na uwadze, że mediana czasu trwania profilaktyki LTV w warunkach opisywanej praktyki klinicznej wynosiła 116 dni. Profilaktykę powyżej 14 tyg. kontynuowano u 29 pacjentów (74%), w tym u 20 z grupy wysokiego ryzyka reaktywacji CMV.

W odnalezionym opracowaniu, wśród pacjentów poddanych pierwotnej profilaktyce CMV z niewykrywalnym mianem wirusa przed rozpoczęciem profilaktyki (wskazanie rejestracyjne), klinicznie znacząca reaktywacja CMV, jednak bez rozwoju choroby, wystąpiła u 2 z 35 (6%) pacjentów, w tym u 1 do zdarzenia doszło po 14 tygodniach od zabiegu allo-HSCT (Tabela 20).

W badaniu nie stwierdzono przerwania stosowania LTV z powodu toksyczności lub nietolerancji.

Na zakończenie okresu obserwacji odnotowano zgonów 6 (11,3%). Przyczyny śmierci obejmowały nawrót lub postęp choroby pierwotnej (n=4) i GvHD (n=2). Reaktywacja CMV nie była przyczyną żadnego ze zgonów.

Tabela 20.
Wyniki efektywności rzeczywistej LTV w badaniu Lin 2019

| Punkt końcowy | Mediana czasu trwania profilaktyki, dni [zakres] | Podgrupa | n/N (%) |
|--|--|---------------------------------------|-----------------------|
| Klinicznie znacząca reaktywacja CMV bez objawów choroby | 116 [12-221] | Profilaktyka pierwotna ogółem | 2/39 (5) |
| | | Pts z niewykrywalnym mianem CMV | 2/35 (6) |
| | | Pts z mianem CMV <137 IU/ml | 0/4 (0) |
| | | Reaktywacja do 14 tyg. od przeszczepu | 1/35 (3) |
| | | Reaktywacja po 14 tyg. od przeszczepu | 1/35 (3) ^a |

a) Pacjent kontynuował profilaktykę >100 dni

6. 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)*.

Letermowir jest dodatkowo monitorowany pod kątem profilu bezpieczeństwa.

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 247 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 21) [12]. Globalne zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa terapii przygotowywane są w oparciu o system MedDRA i zabezpieczone przed wielokrotnym raportowaniem tego samego przypadku [13].

Tabela 21.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu LTV raportowanych przez WHO (stan na luty 2020) [12]

| Zdarzenie niepożądane | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu |
|--|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | 24 |
| Zaburzenia serca | 11 |
| Zaburzenia wzroku | 3 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 28 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 74 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 39 |
| Infekcje i infestacje | 74 |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 74 |
| Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych | 74 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 9 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 4 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 7 |

| Zdarzenie niepożądane | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu |
|--|---|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | 20 |
| Zburzenia skóry i tkanki podskórnej | 7 |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 14 |

7. ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA

Wyniki głównego badania klinicznego wskazują, że LTV stosowany w zarejestrowanym schemacie dawkowania stanowi skuteczną formę profilaktyki CMV. W toku systematycznego przeszukania 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 antygenu 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 ($p = 0,007$). Nie zaobserwowano natomiast różnic pomiędzy PLC a najniższą ocenianą dawką. Zbliżone wyniki uzyskano również po wykluczeniu pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono replikację CMV (Tabela 22). W analizie metodą Kaplana-Meiera wykazano, że skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia było najniższe w grupie LTV 240 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 23).

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 podkreślić, że w analizie wrażliwości (po wykluczeniu pacjentów z wiramią 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 22.
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 wiramią 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) |
| 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) | - |

| Oceniany parametr | LTV 60 mg N=33 | LTV 120 mg N=31 | LTV 240 mg N=34 | PLC N=33 |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| p vs PLC (95%CI) ^a | 0,43 | 0,005 | 0,003 | - |

a) dla niepowodzenia leczenia bez względu na przyczynę.

Tabela 23.
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) |
| Zaburzenia psychiatryczne | 8 (24) | 7 (23) | 3 (9) | 18 (18) | 5 (15) |

8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności LTV w profilaktyce zakażenia CMV po allo-HSCT, których jakość metodyczną zgodnie ze skalą AMSTAR II oceniano jako krytycznie niską (Tabela 24, Tabela 25, Tabela 26).

Tabela 24.
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.**

Tabela 25.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Chen 2018 dla LTV

| Obszar | Charakterystyka |
|--|---|
| Akronim | Chen 2018 |
| Cel | Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leków przeciwwirusowych w profilaktyce zakażenia CMV |
| Populacja docelowa: | Pacjenci po allo-HSCT |
| Źródła informacji (data przeszukania) | Pubmed (31.12.2017) |
| Metodyka badań włączonych do przeglądu | RCT |
| Analiza danych: | Jakościowa i ilościowa (metaanaliza) |
| Oceniane interwencje | Letermowir, Acyklowir, Bryncydofowir, Gancyklowir, Maribawir, Walacyclowir |
| Liczba badań/ liczba pacjentów | <ul style="list-style-type: none"> • LTV: 2 RCT/ 686 pts • pozostałe interwencje: 17 RCT |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • Istotna klinicznie infekcja CMV <ul style="list-style-type: none"> • Choroba CMV • Infekcja prowadząca do rozpoczęcia PET <ul style="list-style-type: none"> • Zgony |
| AMSTAR II | Krytycznie niska |

Randomizowane badania kliniczne zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego Chen 2018 **potwierdziły wyniki skuteczności i bezpieczeństwa LTV** przedstawione w niniejszej analizie.

Ponadto przegląd systematyczny wskazuje, że wśród terapii przeciwwirusowych letermowir i gancyklowir są najbardziej skutecznymi terapiami w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa. Dodatkowo podkreśla, że letermowir ma bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Ponadto 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.

Tabela 26.
Charakterystyka przeglądu systematycznego Deleenheer 2018 dla LTV

| Obszar | Charakterystyka |
|--|--|
| Akronim | Deleenheer 2018 |
| Cel | Wykazanie skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakodynamiki LTV w profilaktyce zakażenia CMV |
| Populacja docelowa: | Pacjenci po allo-HSCT |
| Źródła informacji (data przeszukania) | MEDLINE, EMA, FDA (maj 2018) |
| Metodyka badań włączonych do przeglądu | Badania eksperymentalne |
| Analiza danych: | Jakościowa |
| Oceniane interwencje | Letermowir |
| Liczba badań/ liczba pacjentów | • LTV: 2 RCT / 686 |
| Punkty końcowe | • Istotna klinicznie infekcja CMV • Choroba CMV • Zdarzenia niepożądane |
| AMSTAR II | Krytycznie niska |

Wyniki randomizowanego badania klinicznego zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego Deleenheer 2018 wskazują, że profilaktyka LTV w porównaniu z PLC u pacjentów CMV(+) **cehuje 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.

Dodatkowo przegląd systematyczny wskazuje, że letermowir, jako cząsteczka o nowym mechanizmie działania skutecznie zapobiega reaktywacji CMV u pacjentów seropozytywnych po przeszczepie komórek macierzystych.

9. 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 62% w 14. tyg. po przeszczepie,
 - o 38% 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 27).

Ponadto, profilaktyka LTV przyczyniała się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonów z powodu infekcji CMV w 24. oraz 48. tyg. po przeszczepie, a także ryzyka zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w 24. tyg. po przeszczepie. **Analiza post-hoc wykazała, iż profilaktyka LTV prowadzi do ponad 2-krotnej redukcji hazardu zgonu w okresie 48-tyg. w grupie pacjentów, u których nastąpił rozwój klinicznie istotnej infekcji CMV w trakcie 24. tyg. po przeszczepie, czego nie obserwuje się w podgrupie chorych, u których nie nastąpiła reaktywacja zakażenia. Świadczy to o skuteczności działania LTV nawet u pacjentów, u których rozwinęła się wiramia.**

Tabela 27.
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] |

| Punkt końcowy | Tyg. po przeszczepie | RR [95%CI] | NNT |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------|----------|
| Rozpoczęcie leczenia wyprzedającego | 14 | 0,19 [0,13; 0,30] | 4 [3; 5] |
| | 24 | 0,40 [0,29; 0,55] | 5 [4; 7] |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ |

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 28).

Tabela 28.
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 |

10. 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 z badaniem skuteczności praktycznej (Lin 2019) oraz znajdują odzwierciedlenie w dotychczasowej wiedzy medycznej [3, 18, 19]. Ponadto dowody na skuteczność LTV pochodzą również z wcześniejszych badań, w których stosowano wprowadzone niższe dawki, ale również wykazano ich aktywność przeciwwirusową, a jednocześnie obserwowano zależność pomiędzy dawką a wielkością efektu [13].
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 [3]. 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 wewnętrznie, jak również mają odzwierciedlenie w dotychczasowych obserwacjach [9].

11. 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 [20–25]. 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 [26, 27]. W badaniu kohortowym, obejmującym ponad 900 pacjentów, obecność wirerii 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 [18]. 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]) [19].

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 [28], którego skuteczność w zapobieganiu infekcji CVM wykazano w badaniach RCT [3, 13], a jego wysoką przydatność kliniczną potwierdzają rekomendacje wytycznych praktyki klinicznej, w których uzyskał najwyższą możliwą klasę zaleceń (A1) [21].

Wyniki badania ankietowego wskazują, że w warunkach polskich profilaktyka CMV nie jest obecnie rutynowo stosowana, zatem wobec braku technologii alternatywnej [29], 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 wiremią CMV [18]. 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.

[REDACTED]

Całościowo świadczy o skuteczności działania LTV nawet u pacjentów, u których rozwinęła się wiremia. Prawdopodobnie polega to na opóźnieniu reaktywacji wirusa do momentu, gdy organizm pacjenta jest już immunokompetentny i może prawidłowo odpowiedzieć na rozwijającą się infekcję, dzięki czemu finalnie, nawet u pacjentów z reaktywacją, 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 [3].

[REDACTED]

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 [13].

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 przedsionkowe 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.

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 (w tym u pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusa). Dodatkowo brak oporności krzyżowej z obecnie stosowanymi lekami powoduje, że LTV umożliwia korzystną zmianę obecnej praktyki klinicznej u pacjentów po allo-HSCT w kierunku skutecznej profilaktyki pierwotnej zakażeń CMV stosowanej w miejsce obarczonego działaniami niepożądanymi leczenia wyprzedzającego.

12. 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. 62 |
| § 4.1 Analiza kliniczna zawiera: | | |
| 1. opis problemu zdrowotnego | Przedstawiony w ramach APD [29] | |
| 2. opis technologii opcjonalnych | Przedstawiony w ramach APD [29] | |
| 3. przegląd systematyczny badań pierwotnych | Rozdz. 3 Aneks A.1 | Str. 17 Str. 62 |
| 4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu | Rozdz. 2.2 | Str. 11 |
| 5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych | Rozdz. 8 | Str. 47 |
| § 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. 65 |
| 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. 65 |
| § 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. 62 |
| 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. 19 Str. 65 |
| 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. 3 Rozdz. 5 Rozdz. 7 | Str. 17 Str. 40 Str. 43 |
| 7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...) | Rozdz. 6 | Str. 41 |
| § 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 [29] | |
| | Rozdz. 3 | Str. 17 |

13. 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. (2003) Quality assessment for case series. NICE.
3. 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.
4. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, Butterson JR, Wan H, Teal VL, Sarratt K, Murata Y, Leavitt RY, Badshah C. (2019) A Mortality Analysis of Letermowir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-Seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *Clin. Infect. Dis.*
5. Mt-Isa S, Wan H, Badshah C, Teal VL, Leavitt RY, Schelfhout J. Impact of CMV prophylaxis on rates of rehospitalization in adult CMV seropositive allogeneic HSCT recipient: experience from the letermowir phase 3 clinical trial. *EHA Congress*; 2018.
6. Merck Sharp & Dohme Corp.,. Clinical study report P001V01 (Letermowir).
7. Merck Sharp & Dohme Corp.,. Clinical study report P001V02 (Letermowir).
8. MERCK SHARPE & DOHME CORP. MK-8228 (Letermowir) Week 48 Mortality Statistical Report (Including Post-Study Information).
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Letermowir (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. 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.
14. Lin A, Maloy M, Su Y, Bhatt V, DeRespiris L, Griffin M, Lau C, Proli A, Barker J, Shaffer B, Giralto SA, Jakubowski AA, Papadopoulos EB, Papanicolaou GA, Seo SK, i in. (2019) Letermowir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Real-world experience. *Transpl Infect Dis* 21(6):e13187.
15. 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.*
16. Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. (2018) Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv* 2(16):2159–2175.
17. Deleenheer B, Spriet I, Maertens J. (2018) Pharmacokinetic drug evaluation of letermowir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 14(12):1197–1207.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. (2017) CMV update - 7. Europejska Konferencja dot. Infekcji w Białaczce. Dostęp: <http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements/ECIL%207%20CMV%20final%20slides.pdf>.
22. 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.
23. 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):.
24. Pokorska-Śpiewak M, Niezgodna 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.
25. 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.
26. 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.
27. Agnieszka Sobczak-Pluta. Zapobieganie reaktywacji i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) u chorych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Acta Haematologica Polonica*, 34(2):169–180.
28. ChPL Prevmis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004536/WC500241678.pdf (7.3.2018).
29. ██████████ (2020) Letermovir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych- Analiza Problemu Decyzyjnego. HTA Consulting, Kraków.

14. SPIS TABEL

| | | |
|------------|---|----|
| Tabela 1. | Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO | 10 |
| Tabela 2. | Zestawienie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa LTV w populacji pacjentów CMV(+) po allo-HSCT | 17 |
| Tabela 3. | N pacjentów w poszczególnych grupach populacji..... | 19 |
| Tabela 4. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT dla LTV (Marty 2017) na podstawie Cochrane Handbook | 20 |
| Tabela 5. | Ocena metodologiczna badania obserwacyjnego dla LTV (Lin 2019) w oparciu o skalę zaproponowaną przez NICE | 21 |
| Tabela 6. | Wyniki dla pierwszorzędowego oraz drugorzędowego punktu końcowego (z uwzględnieniem składowych) dla porównania LTV vs PLC [3]..... | 23 |
| Tabela 7. | Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z CMV estymowane na podstawie krzywej Kaplana Meiera (<i>primary efficacy population</i>) [6] | 25 |
| Tabela 8. | Ryzyko ponownych hospitalizacji dla porównania LTV z PLC (<i>primary efficacy population</i>) [5, 7] | 26 |
| Tabela 9. | Ryzyko wystąpienia GVHD dla porównania LTV vs PLC (<i>primary efficacy population</i>) [7] | 27 |
| Tabela 10. | Ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych dla porównania LTV z PLC (<i>primary efficacy population</i>) [6, 7, 10] | 27 |
| Tabela 11. | Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania LTV z PLC (<i>safety population</i>) [9] | 28 |
| Tabela 12. | Ryzyko zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów do 16. tyg. po przeszczepie [3] | 29 |
| Tabela 13. | Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych do 24. tyg. po przeszczepie [3] | 30 |
| Tabela 14. | Prawdopodobieństwo zgonu bez względu na przyczynę estymowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera (<i>primary efficacy population</i>) [8] | 31 |
| Tabela 15. | Ryzyko zgonu (hazard) z jakiegokolwiek przyczyny (<i>primary efficacy population</i>) [4] | 33 |
| Tabela 16. | Ryzyko zgonu (hazard) z jakiegokolwiek przyczyny w 48-tyg. po przeszczepie w zależności od wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV w trakcie 24 tyg. po przeszczepie [4] | 33 |
| Tabela 17. | Prawdopodobieństwo zgonu estymowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera (<i>primary efficacy population</i>) [8] | 36 |
| Tabela 18. | Ryzyko zgonu z uwzględnieniem podziału na związane i niezwiązane z nawrotem choroby pierwotnej [11]..... | 36 |
| Tabela 19. | Najczęstsze przyczyny zgonów (<i>Primary efficacy population</i>) [4]..... | 37 |
| Tabela 20. | Wyniki efektywności rzeczywistej LTV w badaniu Lin 2019..... | 40 |
| Tabela 21. | Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu LTV raportowanych przez WHO (stan na luty 2020) [12]..... | 41 |
| Tabela 22. | Skuteczność profilaktyki LTV w różnych dawkach w porównaniu do PLC..... | 44 |
| Tabela 23. | Bezpieczeństwo stosowania profilaktyki LTV w różnych dawkach w porównaniu do PLC | 45 |
| Tabela 24. | Charakterystyka przeglądu systematycznego Gagelman 2018 dla LTV | 47 |
| Tabela 25. | Charakterystyka przeglądu systematycznego Chen 2018 dla LTV | 48 |
| Tabela 26. | Charakterystyka przeglądu systematycznego Deleenheer 2018 dla LTV | 49 |
| Tabela 27. | Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności klinicznej..... | 50 |
| Tabela 28. | Podsumowanie najważniejszych wyników bezpieczeństwa | 51 |
| Tabela 29. | Wyniki wyszukiwania w bazie danych - PubMed..... | 62 |
| Tabela 30. | Wyniki wyszukiwania w bazie danych - Embase | 62 |
| Tabela 31. | Wyniki wyszukiwania w bazie danych - Cochrane..... | 63 |
| Tabela 32. | Przeszukanie źródeł dodatkowych | 64 |
| Tabela 33. | Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z CMV estymowane na podstawie krzywej Kaplana Meiera (<i>primary efficacy population</i>) [6] | 69 |
| Tabela 34. | Prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny – analiza podstawowa, oszacowania w oparciu o krzywą Kaplana Meiera (<i>primary efficacy population</i>) [6, 7] | 69 |

| | |
|--|----|
| Tabela 35. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w trakcie przyjmowania postaci dożyłnej LTV przez co najmniej 7 dni dla porównania LTV z PLC [10]..... | 70 |
| Tabela 36. Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na przyjmowaną postać LTV [10]..... | 70 |
| Tabela 37. Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia | 70 |
| Tabela 38. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych | 72 |
| Tabela 39. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych | 72 |
| Tabela 40. Formularz AMSTAR II..... | 73 |
| Tabela 41. Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook..... | 76 |
| Tabela 42. Skala zaproponowana przez NICE do oceny metodologicznej badań jednoramiennych | 78 |

15. 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>) [9] | 24 |
| Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (<i>safety population</i>) [3] | 24 |
| Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera czasu do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej (<i>primary efficacy population</i>) [6] | 25 |
| Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca czasu do wystąpienia narządowej choroby CMV (<i>primary efficacy population</i>) [6] | 25 |
| Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 24 tyg. od przeszczepu (<i>primary efficacy population</i>) [8] | 32 |
| Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 48 tyg. od przeszczepu (<i>primary efficacy population</i>) [8] | 32 |
| Rysunek 9. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 48 tyg. od przeszczepu w populacji pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w trakcie 24 tyg. po przeszczepie | 33 |
| Rysunek 10. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 48 tyg. od przeszczepu w populacji pacjentów, u których nie rozwinęła się klinicznie istotna infekcja CMV w 24 tyg. po przeszczepie | 34 |
| Rysunek 11. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów związanych z infekcją CMV do 24 tyg. od przeszczepu (<i>primary efficacy population</i>) [8] | 35 |
| Rysunek 12. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów związanych z infekcją CMV do 48 tyg. od przeszczepu (<i>primary efficacy population</i>) [8] | 35 |
| Rysunek 13. 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) [3] | 38 |
| Rysunek 14. Ryzyko klinicznie istotnej infekcji CMV dla porównania LTV z PLC – analiza w predefiniowanych podgrupach [3] | 39 |

APPENDIX A.

A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 29.
Wyniki wyszukiwania w bazie danych - PubMed

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|--------------------------------------|---|-----------|
| #1 | "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] | 43 184 |
| #2 | „Cord Blood Stem Cell Transplantation”[Mesh] | 3 150 |
| #3 | “Stem Cell Transplantation”[Mesh] | 78 703 |
| #4 | “Peripheral Blood Stem Cell Transplantation”[Mesh] | 3 532 |
| #5 | „Bone Marrow Transplantation”[Mesh] | 44 302 |
| #6 | Hematopoietic OR haematopoietic OR Stem OR colony-forming unit* OR marrow OR blood OR Progenitor cell* | 4 900 616 |
| #7 | Transplant* OR graft* OR mobilization OR purging | 8 619 710 |
| #8 | #6 AND #7 | 3 073 043 |
| #9 | hsct OR sct OR allo-hsct OR allo-sct | 67 005 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #8 OR #9 | 13 448 |
| #11 | Cytomegalovirus [Mesh] | 20 426 |
| #12 | Cytomegalovirus infection [Mesh] | 25 180 |
| #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” | 83 807 |
| #14 | #11 OR #12 OR #13 | 83 807 |
| #15 | Letemovir or AIC246 or MK-8228 | 140 |
| | #10 AND #14 AND #15 | 55 |
| Data przeszukania: 11.12.2019 | | |

Tabela 30.
Wyniki wyszukiwania w bazie danych - Embase

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|----|--|---------|
| #1 | 'Hematopoietic Stem Cell Transplantation'/exp | 61 221 |
| #2 | 'Cord Blood Stem Cell Transplantation'/exp | 5 811 |
| #3 | 'stem cell transplantation'/exp | 143 989 |
| #4 | 'peripheral blood stem cell transplantation'/exp | 5 930 |
| #5 | 'bone marrow transplantation'/exp | 65 946 |

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|--------------------------------------|---|-----------|
| #6 | hematopoietic OR haematopoietic OR stem OR 'colony-forming unit** OR marrow OR blood OR 'progenitor cell** | 5 910 120 |
| #7 | Transplant* OR graft* OR mobilization OR purging | 1 487 411 |
| #8 | #6 AND #7 | 603 228 |
| #9 | hsct OR sct OR allo-hsct OR allo-sct | 43 999 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #8 OR #9 | 214 038 |
| #11 | Cytomegalovirus/exp | 39 552 |
| #12 | Cytomegalovirus infection/exp | 58 448 |
| #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" | 4 160 |
| #14 | #11 OR #12 OR #13 | 76 052 |
| #15 | Letermovir or AIC246 or MK-8228 | 283 |
| #16 | #10 AND #14 AND #15 | 113 |
| Data przeszukania: 11.12.2019 | | |

Tabela 31.
Wyniki wyszukiwania w bazie danych - Cochrane

| Lp | Zapytanie/słowo kluczowe | Wynik |
|--------------------------------------|---|--------|
| #1 | MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees | 1340 |
| #2 | MeSH descriptor: [Cord Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees | 24 |
| #3 | MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees | 1945 |
| #4 | MeSH descriptor: [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees | 195 |
| #5 | MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees | 1376 |
| #6 | hematopoietic OR haematopoietic OR stem OR 'colony-forming unit** OR marrow OR blood OR 'progenitor cell** | 380231 |
| #7 | Transplant* OR graft* OR mobilization OR purging | 67617 |
| #8 | #6 AND #7 | 30641 |
| #9 | hsct OR sct OR allo-hsct OR allo-sct | 3198 |
| #10 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #8 OR #9 | 5883 |
| #11 | MeSH descriptor: [Cytomegalovirus] explode all trees | 308 |
| #12 | MeSH descriptor: [Cytomegalovirus infection] explode all trees | 53 |
| #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" | 4261 |
| #14 | #11 OR #12 OR #13 | 4261 |
| #15 | Letermovir or AIC246 or MK-8228 | 34 |
| #16 | #10 AND #14 AND #15 | 9 |
| Data przeszukania: 11.12.2019 | | |

Tabela 32.
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 Prevymis | 2 |
| EU Clinical Trials Register | Letermovir OR Prevymis | 1 |
| MSD | Letermovir OR Prevymis | 0/3* |
| FDA | Letermovir OR Prevymis | 2 |
| EMA | Letermovir OR Prevymis | 1 |
| Towarzystwa/Konferencje | | |
| <i>American Society for Blood and Marrow Transplantation</i> | Letermovir OR Prevymis | 0 |
| <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> | Letermovir OR Prevymis | 1 |
| <i>British Society of Blood and Marrow Transplantation</i> | Letermovir OR Prevymis | 0 |
| <i>Canadian Blood and Marrow Transplant Group</i> | Letermovir OR Prevymis | 0 |
| <i>European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease / European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> | Letermovir OR Prevymis | 0 |

*3 publikacje dostarczone przez Wnioskodawcę; Data przeszukania: 20.12.2019

A.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy głównej

A.2.1. Badania eksperymentalne

| Marty 2017 [3–12] | |
|--|--|
| 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"> Dorośli pacjenci (≥18 lat). CMV IgG seropozytywność stwierdzona w okresie 1 roku przed HSCT. Pacjenci poddawani pierwszemu zabiegowi allo-HSCT (ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub pępowinowej) Miano CMV DNA niewykrywalne w próbce osocza w okresie 5 dni przed randomizacją W przypadku pacjentów w wieku rozrodczym, stosowanie metod antykoncepcji wyszczególnionych w protokole. | <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci poddani allo-HSCT w przeszłości. Choroba CMV narządu z krańcową niewydolnością w okresie 6 miesięcy przed randomizacją. Potwierdzona wiremia CMV w okresie od podpisania zgody do randomizacji. Przyjmowanie w przeciągu 7 dni przed screeniowaniem lub zamiar stosowania w trakcie badania następujących leków: gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet, acyklowir, walacyklowir, famc klowir Przyjmowanie w przeciągu 30 dni przed screeniowaniem lub zamiar stosowania w trakcie badania cidofoviru, immunoglobulin CMV, któregośkolwiek z eksperymentalnych leków przeciwwirusowych lub terapii biologicznych przeciw CMV. Ciężka niewydolność wątroby lub końcowe stadium niewydolności nerek w ciągu 5 dni przed randomizacją Niekontrolowana infekcja w dniu randomizacji. Pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji lub chorzy hemodynamicznie niestabilni w momencie randomizacji Udokumentowana obecność przeciwciał anti-HIV, anti-HCV z HCV RNA lub antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg) w czasie 90 dni przed randomizacją. Lite zmiany nowotworowe za wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnomórkowego, raka płaskonabłonkowego skóry lub innych jeśli są poddane leczeniu. Ciąża lub karmienie piersią obecne lub planowane w okresie od podpisania zgody do 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku. Pacjenci nadużywający a alkoholu lub narkotyków w przeciągu ostatniego roku Wszelkie choroby, terapie i nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogą zakłócać przebieg badania. |
| Oceniane punkty końcowe | |

I-rzędowy PK:

- odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przeciągu 24 tygodni od przeszczepu^{abc},

II-rzędowe PK:

- odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przeciągu 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

Eksplozacyjne PK

- odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przeciągu 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) |

| Marty 2017 [3–12] | | | |
|---|---|--|----------|
| Wskazanie do HSCT, n (%) | AML | 142 (38) | 72 (38) |
| | MDS | 63 (17) | 22 (12) |
| | 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) |
| | Szpipek 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, walcycyklowir lub famcycyklowir | | |
| 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 | |

| Marty 2017 [3–12] | |
|--|--|
| Metodyka implementacji danych utraconych | W analizie pierwszorzędowej, dane utracone dotyczące odsetka pacjentów z infekcją były imputowane jako wystąpienie klinicznie istotnej infekcji. W przypadku punktu końcowego dotyczącego czasu do wystąpienia infekcji brano pod uwagę ostatni dostępny wynik |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | MedDRA 19.1 |
| Testowana hipoteza wyjściowa | <i>Superiority*</i> |
| Metoda analizy wyników | 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) Bezpieczeństwo: mITT (<i>all subjects as treated</i>) |
| 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 wirerii i stanu klinicznego pacjenta;

b) W przypadku podejrzenia choroby narządowej ostatecznego rozpoznania dokonywała zaslepiona 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;

A.2.2. Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

| Lin 2019 [14] | | | |
|--|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| Retrospektywne jednośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LTV w profilaktyce pierwotnej i wtórnej CMV u pacjentów CMV(+) poddanych allo-HSCT | | | |
| Kryteria włączenia | | Kryteria wykluczenia | |
| 1. | Dorośli pts CMV(+) po allo-HSCT w okresie 01.2018 do 06.2018 poddani profilaktyce LTV | 1. | bd |
| Oceniane punkty końcowe | | | |
| I rzędowy PK: odsetek pacjentów, u których rozwinęła się klinicznie istotna reaktywacja CMV (wiremia CMV wymagająca PET lub choroby CMV). | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Cecha populacji | LTV ogółem | LTV pierwotna profilaktyka | LTV wtórna profilaktyka |
| Liczba pacjentów, n | 53 | 39* | 14 |
| Wiek w latach, mediana (zakres) | 55 (20-74) | 59 (20-74) | 54 (28-72) |
| Liczba mężczyzn, n (%) | 30 (57) | 21 (54) | 9 (64) |
| Liczba CMV(+) dawców, n (%) | bd | bd | bd |
| Wskazanie do HSCT, n (%) | AML | 16 (30) | 12 (31) |
| | MDS | 15 (28) | 13 (33) |
| | NHL | 7 (13) | 5 (13) |

| Lin 2019 [14] | | | | |
|--|--|---|---------|---------|
| | ALL | 4 (8) | 3 (8) | 1 (7) |
| | inne | 6 (11) | 4 (10) | 2 (14) |
| Zgodność HLA i pokrewieństwo dawcy, n (%) | Zgodny niespokrewniony | 24 (45) | 16 (41) | 8 (57) |
| | Zgodny spokrewniony | 11 (21) | 9 (23) | 2 (14) |
| | Haploidentyczny spokrewniony | 12 (23) | 9 (23) | 3 (21) |
| | Niezgodny spokrewniony | 2 (4) | 2 (5) | - |
| | Niezgodny niespokrewniony | 4 (8) | 3 (8) | 1 (7) |
| Źródło komórek macierzystych, n (%) | Krew obwodowa | 45 (85) | 32 (82) | 13 (93) |
| | Szpiłk kości | 8 (15) | 7 (18) | 1 (7) |
| | Krew pępowinowa | - | - | - |
| | Stosowanie cyklosporyny | bd | bd | bd |
| Ryzyko choroby CMV | Wysokie | 37 (70) | 27 (69) | 10 (71) |
| | Niskie | 16 (30) | 12 (31) | 4 (27) |
| Interwencja i komparator | | | | |
| | Schemat badania | jednoramienne | | |
| | Interwencje | LTV | | |
| | Kointerwencje | Standardowa praktyka kliniczna (m.in. acyklowir w prewencji <i>herpes simplex</i> i <i>varicella zoster</i>) | | |
| | Okres interwencji | zindywidualizowana | | |
| | Okres obserwacji (zakres) | Mediana: 117 (12-270) | | |
| Metodyka | | | | |
| | Typ i podtyp badania wg AOTM | IVB | | |
| | Randomizacja | n/d | | |
| | Ukrycie kodu alokacji | n/d | | |
| | Zaślepienie | n/d | | |
| | Utrata z badania, n/N (%) | brak | | |
| | Metodyka implementacji danych utraconych | n/d | | |
| | Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | bd | | |
| | Testowana hipoteza wyjściowa | n/d | | |
| | Metoda analizy wyników | bd | | |
| | Lokalizacja badania | USA | | |
| | Sponsor badania | Grant naukowy NIH oraz NIH/NCI Cancer Center | | |

*W nieniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których stosowano profilaktykę pierwotną.

A.3. Analiza kliniczna – dane uzupełniające

A.3.1. Estymacje na podstawie krzywej Kaplana Meiera dotyczące skuteczności LTV

Tabela 33.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z CMV estymowane na podstawie krzywej Kaplana Meiera (*primary efficacy population*) [6]

| Punkt końcowy | Okres po przeszczepie (tyg.) | LTV Estymator KM % (95% CI) | PLC Estymator KM % (95% CI) |
|---------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ |

A.3.2. Prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny – analiza podstawowa

Tabela 34.

Prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny – analiza podstawowa, oszacowania w oparciu o krzywą Kaplana Meiera (*primary efficacy population*) [6, 7]

| Punkt końcowy | Okres po przeszczepie (tyg.) | LTV Estymator KM % (95% CI) | PLC Estymator KM % (95% CI) |
|---------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ |

W analizie podstawowej uwzględniono dane zebrane w trakcie trwania badania, nie uwzględniono natomiast pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali udział w badaniu, u których nieznany był status pacjenta (żywy/martwy).

A.3.3. Bezpieczeństwo podawania formy dożylniej LTV

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 35). 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 36) [10].

Tabela 35.
Ryzyko zdarzeń niepożądanych w trakcie przyjmowania postaci dożylniej LTV przez co najmniej 7 dni dla porównania LTV z PLC [10]

| 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 36.
Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na przyjmowaną postać LTV [10]

| 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 |

A.4. Badania wykluczone z analizy

Tabela 37.
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. | Chemaly 2014^a | Interwencja | Niezgodny schemat interwencji. | N Engl J Med. 2014 May 8;370(19):1781-9. |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Ref. |
|-----|---------------------------------------|---------------------|---|---|
| 6. | Dadwal 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019;25:S364 |
| 7. | Duarte 2017 | Inne | Brak dodatkowych wyników, ważnych w kontekście niniejszej analizy | Haematologica. 2017;102:331-332 |
| 8. | Emery V. 2013 | Metodyka | Rekomendacje | British Journal of Haematology. 2013;162:25-39 |
| 9. | Frange 2018 | Inne | Publikacja w języku francuskim | Med Mal Infect. 2018 Apr 9. pii: S0399-077X(17)30787-4. |
| 10. | Frange P. Leruez-Ville M. 2017 | Metodyka | Artykuł poglądowy | Revue d'Oncologie Hematologie Pediatrique. 2017;5:56-66 |
| 11. | Fuji 2017 | Metodyka | Artykuł poglądowy | Curr Opin Infect Dis. 2017 Aug;30(4):372-376. |
| 12. | Griffiths 2014 | Metodyka | Artykuł poglądowy | Curr Opin Infect Dis. 2014 Dec;27(6):554-9. |
| 13. | Kim 2018 | Metodyka | Artykuł poglądowy | Drugs. 2018 Jan;78(1):147-152. doi: 10.1007/s40265-017-0860-8 |
| 14. | L'Huillier A.G. 2018 | Typ publikacji | Korepondencja | New England Journal of Medicine. 2018;378:963-964 |
| 15. | Lischka 2016 | Metodyka | Brak ocenianych punktów końcowych | J Infect Dis. 2016 Jan 1;213(1):23-30 |
| 16. | Ljungman 2017 | Inne | Brak dodatkowych wyników, ważnych w kontekście niniejszej analizy | Bone Marrow Transplantation. 52():S11–S12, JUL 2017 |
| 17. | Locatelli F. 2016 | Metodyka | Przegląd niesystematyczny | Expert Review of Hematology. 2016;9:1093-1105 |
| 18. | Maertens 2017 | Inne | Brak dodatkowych wyników, ważnych w kontekście niniejszej analizy | Open Forum Infect Dis. 2017 Fall; 4(Suppl 1): S311. |
| 19. | Marty 2018 | Populacja | Abstrakt do badania Marty 2017. Dotyczy pacjentów z wykrywalną wiremią w momencie randomizacji. | Open Forum Infectious Diseases. 2018;5:S56-S57 |
| 20. | Melendez 2015 | Metodyka | Przegląd niesystematyczny | Infect Drug Resist. 2015 Aug 5;8:269-77 |
| 21. | Merchant 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019;25:S280 |
| 22. | Razonable 2018 | Metodyka | Artykuł poglądowy | Curr Opin Infect Dis. 2018 May 8 |
| 23. | Romee R. DiPersio J.F. 2014 | Typ publikacji | Korepondencja | New England Journal of Medicine. 2014;371:576 |
| 24. | Schelfhout J. 2018 | Metodyka | Opracowanie wtórne | Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2018;24:S384 |
| 25. | Sellar 2014 | Metodyka | Przegląd niesystematyczny | Expert Opin Biol Ther. 2014 Aug;14(8):1121-6. |
| 26. | Sellar R.S. Peggs K.S. 2012 | Metodyka | Przegląd niesystematyczny | Expert Opinion on Biological Therapy. 2012;12:1161-1172 |
| 27. | Solano C. 2018 | Interwencja | Brak analizy ocenianej interwencji | Bone Marrow Transplantation. 2018;1-9 |
| 28. | Sperotto 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Haematologica. 2019;104:131 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Ref. |
|-----|-----------------|---------------------|---|--|
| 29. | Zimmermann 2012 | Inne | Brak dodatkowych wyników, ważnych w kontekście niniejszej analizy | Clinical Microbiology and Infection. 2012;18:714 |

a) Badanie Chemaly 2014 [9] zostało włączone do analizy uzupełniającej

A.5. Badania kliniczne w toku

| Identyfikator NCT / Tytuł | Typ i etap badania | Populacja | Docelowa wielkość próby | Interwencja/ Komparator | Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor |
|---|--|-----------|-----------------------------|-------------------------|--|
| Clinicaltrials.gov | | | | | |
| NCT03930615/ A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Letermowir (LET) Prophylaxis When Extended From 100 Days to 200 Days Post-transplant in Cytomegalovirus (CMV) Seropositive Recipients (R+) of an Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) | Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczno-kontrolne Etap: rekrutacja | 216 | Dorośli CMV(+) po allo-HSCT | LTV/PLC | Data rozpoczęcia: 06.2019 Data zakończenia: 12.2021 Sponsor: Merck Sharp & Dohme Corp. |

Uwzględniono wyłącznie badania LTV w profilaktyce pierwotnej w populacji dorosłych po allo-HSCT

A.6. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 38.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 39.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

| Badanie | Ob [tyg.] | X | | Y | | Wartość p |
|---------|-----------|---|---------------|---|---------------|-----------|
| | | N | Średnia (±SD) | N | Średnia (±SD) | |

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

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

Tabela

40.

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:</p> <p>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:</p> <p>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 błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość 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 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 41.
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. |
| ZAŚLEPIENIE 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 | Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań. |
| INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ Błędy nieuwzględnione powyżej | |
| Niskie | Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów. |
| 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. |

A.9. Formularze do oceny wiarygodności badań skuteczności praktycznej

Tabela 42.
Skala zaproponowana przez NICE do oceny metodologicznej badań jednoramiennych

| Obszary | TAK (1 pkt)/ NIE (0 pkt) |
|--|--------------------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe? | |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | |
| Czy badanie było prospektywne? | |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | |
| SUMA | |