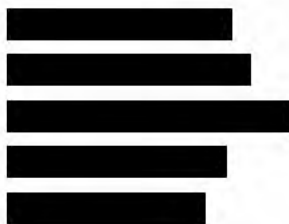


## **ANALIZA KLINICZNA**



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

Wersja 2.0



## HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 27.10.2023

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

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

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

kontrola prac, opracowanie metodyki przeglądu, ekstrakcja i opis wyników badań pierwotnych, ocena wiarygodności badań, formułowanie treści analizy

[REDACTED]

kwalifikacja badań, poszerzona analiza bezpieczeństwa, ekstrakcja i opis wyników badań pierwotnych, opis wyników opracowań wtórnych, ocena wiarygodności badań, wnioski końcowe

[REDACTED]

opracowanie strategii wyszukiwania, kwalifikacja badań

[REDACTED]

kontrola prac, opracowanie metodyki przeglądu, dyskusja

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

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:

### Takeda Pharma sp. z o.o.

ul. Prosta 68  
00-838 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>8</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>11</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	11
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>13</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	13
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	14
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	15
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	15
2.4. Selekcja badań klinicznych.....	16
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych .....	16
2.5.1. Badania pierwotne .....	16
2.5.2. Opracowania wtórne .....	18
2.6. Ekstrakcja danych .....	18
2.7. Analiza statystyczna .....	18
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH</b> .....	<b>19</b>
<b>4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ DLA MBV WŁĄCZONYCH DO ANALIZY</b> .....	<b>24</b>
4.1. Badanie SOLSTICE dla porównania MBV względem komparatorów .....	24
4.2. Badanie dotyczące oceny efektów terapii MBV po roku od rozpoczęcia badania SOLSTICE.....	27
4.3. Opis badań o charakterze eksperymentalnym.....	28
4.4. Opisy serii przypadków.....	29
4.5. Badanie (Papanicolaou 2019) – dane uzupełniające dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa MBV.....	31
<b>5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>33</b>
5.1. Badanie SOLSTICE porównanie bezpośrednie MBV względem komparatorów .....	33
5.1.1. Skuteczność.....	33
5.1.2. Bezpieczeństwo .....	42
5.1.3. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej.....	46
5.1.4. Efekty terapii MBV po roku od rozpoczęcia badania SOLSTICE .....	49
5.2. Skuteczność MBV w innych badaniach o charakterze eksperymentalnym prowadzonych w ramach wczesnego dostępu do terapii .....	51

5.3.	Skuteczność i bezpieczeństwo MBV w badaniu RWD .....	51
<b>6.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH WYNIKÓW ANALIZY KLINICZNEJ I WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>57</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>59</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>61</b>
<b>11.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>64</b>
<b>12.</b>	<b>SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>67</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>DODATKOWE DANE .....</b>	<b>70</b>
A.1.	Analiza wrażliwości dla pierwszo- i drugorzędowego punktu końcowego z badania SOLSTICE .....	70
A.2.	Bezpieczeństwo stosowania MBV w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj przeszczepu .....	72
A.3.	Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MBV – dane uzupełniające.....	74
A.3.1.	Skuteczność.....	74
A.3.2.	Bezpieczeństwo .....	77
<b>ANEKS B.</b>	<b>WYNIKI PRZESZUKANIA .....</b>	<b>79</b>
B.1.	Strategia wyszukiwania badań .....	79
B.2.	Dodatkowe źródła danych .....	80
B.3.	Badania wykluczone z analizy .....	81
<b>ANEKS C.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA WŁĄCZONYCH BADAŃ.....</b>	<b>84</b>
C.1.	SOLSTICE.....	84
C.2.	Papanicolaou 2019.....	88
<b>ANEKS D.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ .....</b>	<b>92</b>
D.1.	Badania RCT .....	92
D.2.	Badania RWD.....	99
D.3.	Opracowania wtórne.....	100
<b>ANEKS E.</b>	<b>BADANIA KLINICZNE W TOKU .....</b>	<b>101</b>
<b>ANEKS F.</b>	<b>FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ 102</b>	
F.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	102
F.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane) .....	103
F.3.	Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych .....	107
F.4.	Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR.....	107
F.4.1.	Formularz AMSTAR II.....	107
F.4.2.	Przykładowa ocena AMSTAR II .....	110

<b>ANEKS G.</b>	<b>FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA .....</b>	<b>112</b>
G.1.	Formularz do charakterystyki badań.....	112
G.2.	Formularz do ekstrakcji danych z badań .....	114

## Indeks skrótów

<b>AD</b>	Różnica skorygowana ( <i>adjusted difference</i> )
<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>Allo-HSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BID</b>	Dwa razy dziennie ( <i>łac. Bis in die</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CMV</b>	Wirus cytomegalii ( <i>Cytomegalovirus</i> )
<b>DNA</b>	Kwas deoksyrybonukleinowy ( <i>Deoxyribonucleic acid</i> )
<b>FU</b>	Zaplanowany w ramach badania klinicznego okres obserwacji pacjentów ( <i>Follow-up</i> )
<b>GvHD</b>	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi ( <i>Graft-Versus-Host Disease</i> )
<b>HSCT</b>	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>IAT</b>	Terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir) ( <i>Investigator-assigned therapy</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat Analysis</i> )
<b>IV</b>	Podanie dożylné ( <i>Intravenosa</i> )
<b>MBV</b>	Maribawir
<b>N</b>	Liczebność próby

<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>PCR</b>	Reakcja łańcuchowa polimerazy ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>PK</b>	Punkt końcowy
<b>p.o.</b>	Podanie leku drogą doustną
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RoB 2</b>	Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>RWD</b>	Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej ( <i>Real World Data</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>SOT</b>	Przeszczepienie narządu łitego ( <i>Solid Organ Transplantation</i> )

# Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa maribawiru (MBV, produkt Livtency) w terapii dorosłych pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub narządu litego (SOT), z zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

- **Metodyka**

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) w celu identyfikacji badań umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MBV względem komparatorów zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego tj. z gancyklowirem, walgancyklowirem, foskarnetem i cydofowirem. Przeszukanie przeprowadzono także celem odnalezienia przeglądów systematycznych i badań, w których oceniano efektywność MBV w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD).

- **Charakterystyka badań klinicznych**

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej do analizy zakwalifikowano 1 badanie RCT (SOLSTICE) dla porównania MBV vs terapia zaordynowana przez badacza (IAT) spośród zdefiniowanych w protokole opcji terapeutycznych (gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir), które spełniło wszystkie określone *a priori* kryteria włączenia. Pozostała baza dowodowa została włączona po modyfikacji założeń PICO o konieczność włączania badań porównawczych, aby możliwie szeroko i systematycznie zaprezentować bazę dowodową dla MBV. W ten sposób do analizy włączono 2 badania o charakterze eksperymentalnym (odnoszące się do doświadczeń z terapią MBV przed rejestracją leku, w ramach ratunkowego dostępu), serię przypadków z rzeczywistej praktyki oraz 2 przeglądy systematyczne. Dodatkowo, jako dane uzupełniające, poza właściwym przeglądem systematycznym, zaprezentowano wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa MBV, w dawce 400 mg dwa razy na dobę (BID), pochodzące z badania RCT (Papanicolaou 2019), które z głównej analizy odrzucono ze względu na brak wcześniej zdefiniowanego komparatora oraz odmienny schemat i czas oceny skuteczności leczenia, które nie odpowiadają warunkom w uzgodnionym programie lekowym.

- **Wyniki analizy skuteczności**

### **Porównanie bezpośrednie MBV względem IAT**

Wykazano, że oceniana interwencja MBV jest skuteczniejsza od komparatora IAT (badanie typu *superiority*) w odniesieniu do:



- zmniejszenia wirerii CMV poniżej dolnej granicy oznaczalności po 8 tygodniach leczenia (skorygowana różnica AD = 32,8 [22,80; 42,74],  $p < 0,001$ ; ryzyko względne RR = 2,33 [1,65; 3,28], 4 [3; 5]);
- zmniejszenia wirerii CMV poniżej dolnej granicy oznaczalności oraz uzyskanie kontroli objawów zakażenia CMV w 8. tygodniu leczenia oraz utrzymanie efektu w okresie obserwacji:
  - w 16. tygodniu AD = 9,5 [2,02; 16,88],  $p = 0,013$ ; RR = 1,83 [1,00; 3,32], NNT = 12 [7; 96];
  - w 20. tygodniu AD = 9,8 [2,58; 17,06],  $p = 0,008$ ; RR = 1,95 [1,04; 3,63], NNT = 12 [7; 61]).

Nawrót wirerii ogółem był częstszy w grupie leczonej MBV niż IAT (RR = 1,67 [1,16; 2,40], NNH = 4 [2; 10]), jednak nie było istotnych statystycznie różnic w porównaniu odnoszącym się do wystąpienia klinicznie istotnego nawrotu wirerii (który wymagał włączenia dodatkowej terapii przeciwwirusowej i wystąpił w okresie *follow-up* wśród pacjentów, którzy uzyskali pierwszorzędkowy punkt końcowy) (RR = 0,73 [0,41; 1,29], RD = -0,10 [-0,29; 0,10]).

Wykrycie mutacji związanych z opornością na MBV wśród pacjentów z dostępem do danych genotypowych miało miejsce u 29% badanych z grupy leczonej MBV. U 21% pacjentów mutacje oporności na MBV powstały w pierwszych 8 tyg. terapii, a u 8% – po zakończeniu leczenia.

Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną MBV, a grupą IAT w ocenie ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny (RR = 1,03 [0,55; 1,93], RD = 0,004 [-0,07; 0,07]), ani zgonu z powodu zakażenia CMV (RR = 0,50 [0,13; 1,96], RD = -0,02 [-0,05; 0,02]).

#### • Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **Porównanie bezpośrednie MBV względem IAT**

Mediana czasu ekspozycji na leczenie była wyższa w grupie MBV (57 dni), niż w ramieniu kontrolnym (34 dni).

MBV w porównaniu względem IAT wykazuje:

- zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem: RR = 1,07 [1,005; 1,13], NNH = 16 [8; 177]; przy niższym ryzyku wystąpienia AE prowadzących do przerwania leczenia: RR = 0,42 [0,27; 0,63], NNT = 6 [4; 11] oraz niższym ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z leczeniem: RR = 0,35 [0,17; 0,71], NNT = 11 [7; 41];
- zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń odczuwania smaku (dysgeusii): RR = 10,78 [4,06; 28,65], NNH = 2 [2; 3];
- zwiększone ryzyko podniesienia stężenia leków immunosupresyjnych we krwi: RR = 10,41 [1,42; 76,44], NNH = 12 [8; 24];
- zmniejszone ryzyko wystąpienia neutropenii: RR = 0,42 [0,25; 0,71], NNT = 8 [5; 22];
- zmniejszone ryzyko wystąpienia hipokaliemii: RR = 0,36 [0,15; 0,87], NNT = 17 [9; 407].

Profil bezpieczeństwa MBV kształtował się tym samym korzystniej na tle alternatywnych terapii.

#### • Wnioski końcowe

MBV w porównaniu z IAT, miał wyższą skuteczność w zakresie eliminacji wirerii CMV po 8 tyg. leczenia oraz utrzymania eliminacji wirerii i kontroli objawów w czasie 20 tyg. obserwacji. Profil bezpieczeństwa MBV był korzystniejszy, niż IAT. Wyższe ryzyko AE ogółem w grupie badanej mogło być związane z dłuższym czasem

ekspozycji na leczenie MBV oraz częstym występowaniem dysgeusii, o charakterze przemijającym. Natomiast w grupie komparatora, częstsze były SAE związane z leczeniem oraz epizody neutropenii i hipokaliemii. MBV może stanowić skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla pacjentów po przeszczepieniach, u których wystąpiło zakażenie CMV i (lub) choroba wywołana CMV niereagująca (z opornością lub bez) na dostępne terapie. Uzyskanie dostępu do leczenia jest szczególnie istotne w tej grupie chorych ze względu na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. MBV jest pierwszym i jedynym lekiem zarejestrowanym w populacji chorych po przeszczepieniach z CMV niereagującym na uprzednio stosowane leczenie i ma status leku sierociego.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii maribawirem (MBV, produkt leczniczy Livtencity) w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej uprzednio stosowanych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [1, 2].

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

Obszar	Opis
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.
<b>Interwencja</b>	Maribawir w dawce zgodnej z ChPL
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gancyklowir</li> <li>• walgancyklowir</li> <li>• foskarnet</li> <li>• cydofowir</li> </ul>

Obszar	Opis
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Skuteczność:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Potwierdzona eliminacja wirerii CMV</li><li>○ Eliminacja wirerii CMV wraz z kontrolą objawów</li><li>○ Czas do pierwszej potwierdzonej eliminacji wirerii CMV</li><li>○ Nawrót wirerii, w tym klinicznie istotny</li><li>○ Wystąpienie oporności na MBV</li><li>○ Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z powodu choroby CMV</li><li>○ Czas trwania terapii</li></ul></li><li>• Profil bezpieczeństwa</li></ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• RCT</li><li>• badania eksperymentalne</li><li>• badania obserwacyjne (typu RWD)</li><li>• przeglądy systematyczne</li></ul>

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań, 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,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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 (Tabela 2). Ze względu na ograniczoną bazę dowodową w trakcie prac zdecydowano o modyfikacji założeń PICO w obszarze wymaganego komparatora – zrezygnowano z wymogu dawkowania substancji w ramieniu komparatora zgodnie z ChPL, co odpowiada praktyce klinicznej. Rozszerzono także możliwość włączenia badań bez ramienia kontrolnego. Modyfikacje oznaczono (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci, którzy przebyli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których nie potwierdzono braku skuteczności terapii (tj. gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet);</li> <li>• Pacjenci z opornością na MBV, po przełomie wirusologicznym, z niewydolnością nerek, zapaleniem siatkówki oka.</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MBV stosowany w dawce zgodnej z ChPL (400 mg BID, w określonych przypadkach możliwość zwiększenia dawki)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MBV stosowany w innych dawkach niż określone w ChPL</li> <li>• MBV w skojarzeniu z foskarnetem lub letermowirem</li> </ul>

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gancyklowir</li> <li>• walgancyklowir</li> <li>• foskarnet</li> <li>• cydofowir</li> </ul> w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL po modyfikacji założeń – i/lub praktyką kliniczną	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania, w których wymienione komparatory stosowano w innych dawkach niż określone w odpowiednich ChPL</li> </ul> po modyfikacji założeń – i/lub niezgodne z praktyką kliniczną
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Potwierdzona eliminacja wirerii CMV</li> <li>○ Eliminacja wirerii CMV wraz z kontrolą objawów</li> <li>○ Czas do pierwszej potwierdzonej eliminacji wirerii CMV</li> <li>○ Nawrót wirerii, w tym klinicznie istotny</li> <li>○ Wystąpienie oporności na MBV</li> <li>○ Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z powodu choroby CMV</li> <li>○ Czas trwania terapii</li> <li>○ Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej</li> </ul> </li> <li>• Bezpieczeństwo:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AE ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii, prowadzące do utraty z badania</li> <li>○ SAE ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii, zgon, zgon związany z leczeniem</li> <li>○ Poszczególne AE, które wystąpiły u &gt;5% pacjentów w jakimkolwiek ramieniu</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania, w których oceniano inne niż wymienione punkty końcowe</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania RCT mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami</li> <li>• Inne badania o charakterze eksperymentalnym oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MBV po modyfikacji założeń – niezależnie od przyjętego komparatora</li> <li>• Badania obserwacyjne (RWD) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MBV w populacji ≥5 pacjentów po modyfikacji założeń – niezależnie od przyjętego komparatora</li> <li>• Przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MBV po modyfikacji założeń – niezależnie od przyjętego komparatora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisy pojedynczych przypadków</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim</li> <li>• Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej</li> <li>• Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego,</li> <li>• Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doniesienia konferencyjne i raporty z badań, w przypadku gdy niedostępny jest pełen tekst publikacji z czasopisma recenzowanego.</li> </ul>

### 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 pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

W przypadku badań dla MBV nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce kliniczne. W przypadku badań dla komparatorów strategię zawężono do słów kluczowych odnoszących się do badań z randomizacją. W żadnym przypadku nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■), przeszukania aktualizacyjne zostały przeprowadzone przez tego samego analityka. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie B.1

### 2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

Celem identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT 2016 [1]

Korzystano z:

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (Aneks B.2).
- strony agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w czerwcu 2023 r., aktualizację przeszukania wykonano w październiku 2023 r. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks B).

## 2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■ i ■). 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 analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów 2 analityków (■ i ■) decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. 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 (■).

## 2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

### 2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.2) przez *The Cochrane Collaboration* (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,



- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zamieszczono w Aneksie F.2 Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (██████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, celem uzyskania konsensusu.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (eksperymentalnych lub RWD) przeprowadzono przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [5]. 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 wieloośrodkowym 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 F.3.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (wieku, odsetka mężczyzn, etniczności, rodzaju przeszczepu, typu dawcy, obecności choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), oznaczeń poziomu DNA wirusowego, objawowego zakażenia CMV, stanu serologicznego, oporności na gancyklowir, foskarnet lub cydofowir),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, utrata z badania, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor, a w przypadku badań RCT również: metoda zaślepienia i randomizacji, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie G.1.

## 2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [6]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie F.4.

## 2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (■) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks G.2). Kontrola ekstrakcji i obliczeń została przeprowadzona przez innego analityka (■).

## 2.7. Analiza statystyczna

Wyniki porównania MBV względem komparatora, w przypadku punktów końcowych dychotomicznych, przedstawiano w postaci odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianego zdarzenia. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Dla porównania interwencji względem komparatora w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów). Z uwagi, iż wyniki włączonych badań w dostępnych publikacjach były podawane w postaci mediany nie było możliwe przeprowadzenia obliczeń własnych.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- 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

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, przeprowadzonego w dniu 02.06.2023 r., odnaleziono łącznie 610 niepowtarzających się pozycji bibliograficznych. Przeprowadzono selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów, co pozwoliło wstępnie zakwalifikować 75 publikacji. Ostatecznie, w oparciu o pełne teksty, do analizy klinicznej włączono 7 badań opisanych w 23 publikacjach. Ostatniego przeszukania aktualizacyjnego dokonano w dniu 04.10.2023 r., w wyniku którego zidentyfikowano 3 dodatkowe publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy.

W wyniku przeszukania ostatecznie do analizy zakwalifikowano:

- 1 badanie RCT (SOLSTICE) opisane w 14 publikacjach (Tabela 3), które jako jedyne spełnia określone *a priori* kryteria PICO, wraz z uzupełnieniem o dane pochodzące z retrospektywnej analizy kart medycznych pacjentów po 32 tygodniach od zakończenia badania RCT (SOLSTICE) opisanej w 1 publikacji (Tabela 3).

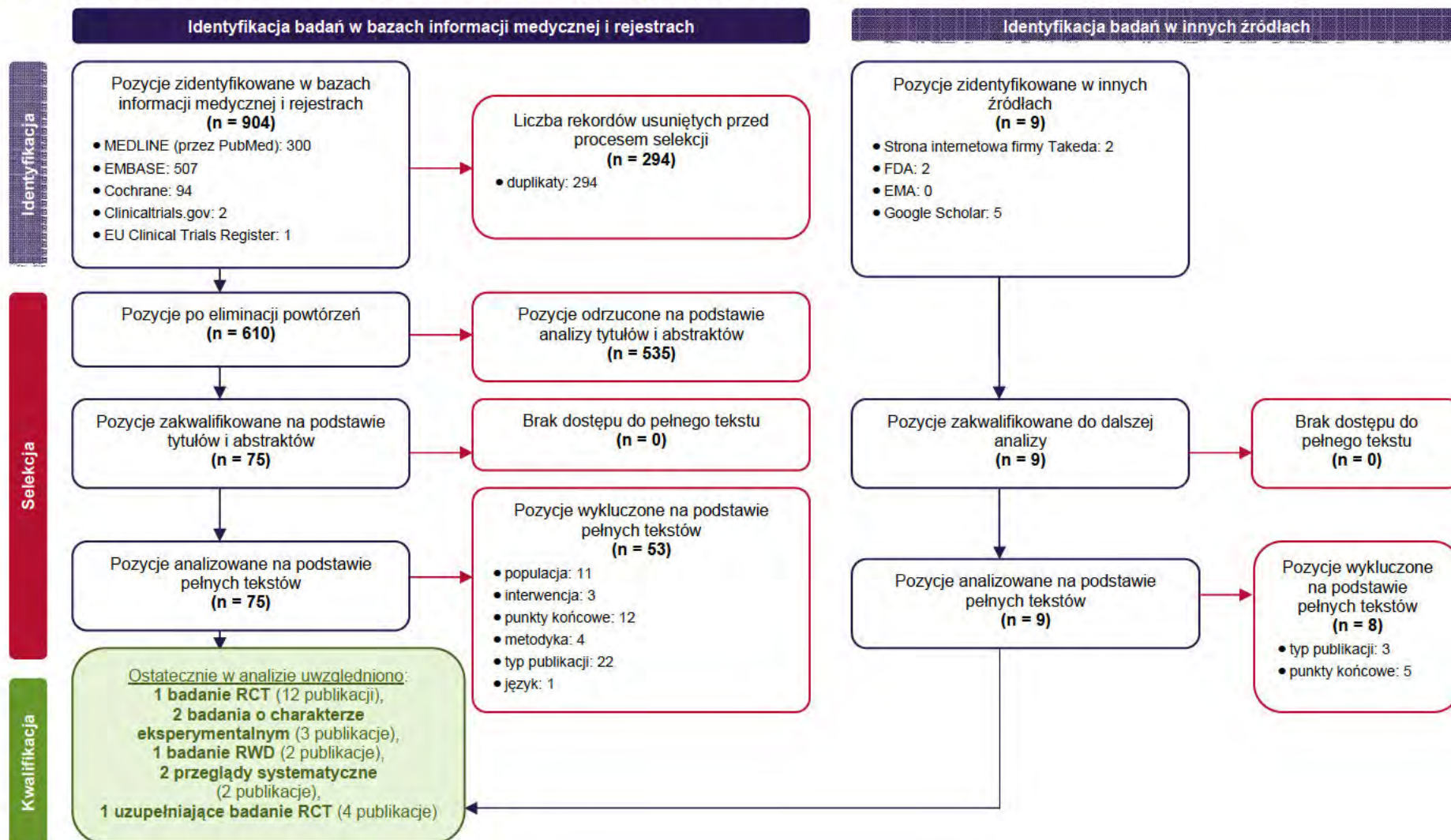
Dodatkowo – po modyfikacji kryteriów włączenia – zdecydowano o włączeniu:

- 2 badań o charakterze eksperymentalnym (przeprowadzonych przed zakończonym procesem rejestracji MBV), które opisano w 3 publikacjach (Tabela 4);
- 1 badania RWD dla MBV, które opisano w 2 publikacjach (Tabela 5);
- 2 przeglądów systematycznych opisanych w 2 publikacjach (Tabela 6).

Jako uzupełnienie, na prośbę Analityków AOTMiT, w analizie uwzględniono także 1 badanie RCT (Papanicolaou 2019) opisane w 4 publikacjach. Dane te mają charakter wyłącznie uzupełniający dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa MBV (Tabela 7).

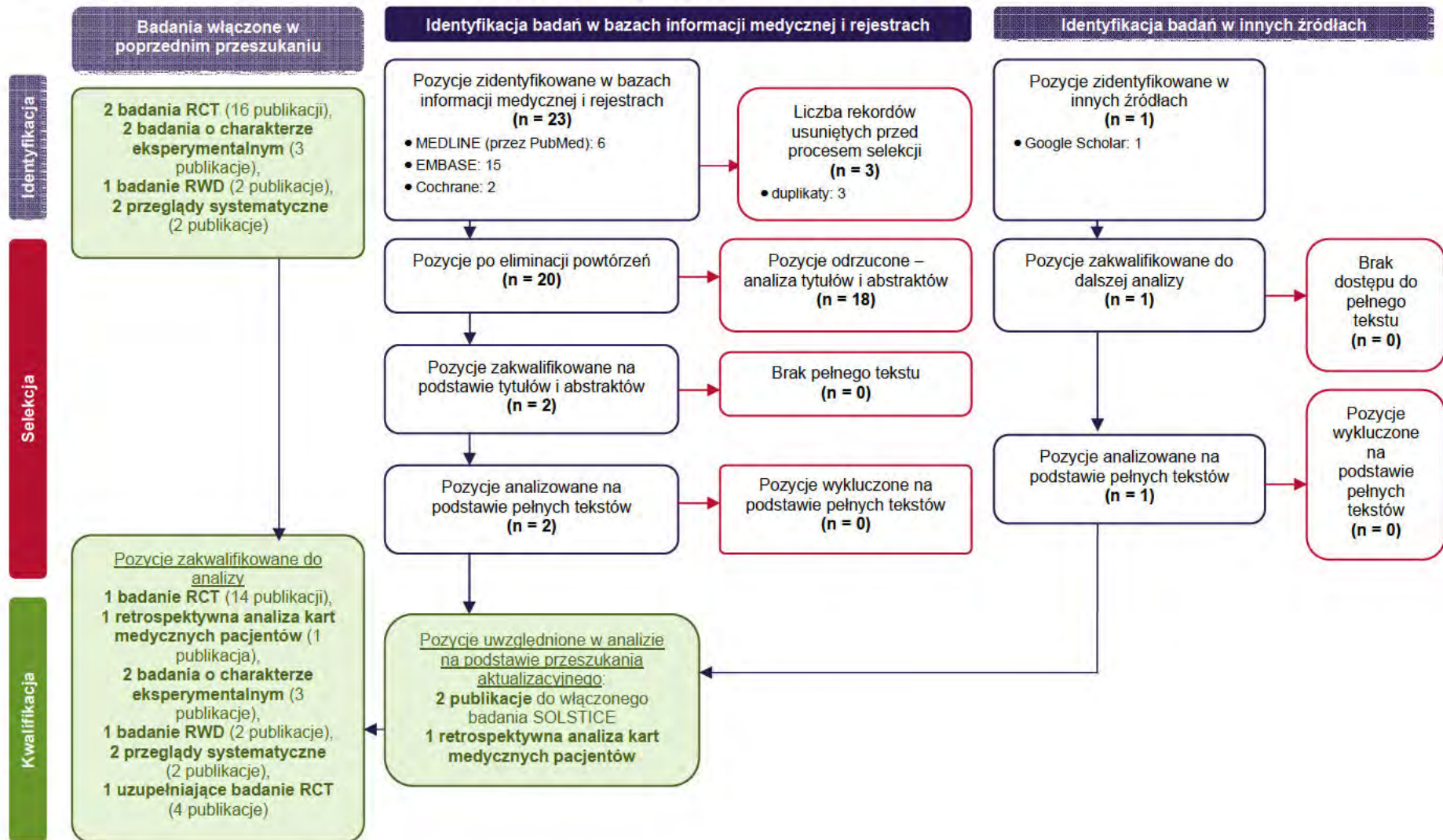
Proces selekcji badań przedstawiono na diagramach PRISMA (Rysunek 1, Rysunek 2).

Rysunek 1.  
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



Przeszukanie zostało przeprowadzone 02.06.2023 r.

Rysunek 2. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania



Przeszukanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 04.10.2023 r.

**Tabela 3.**  
**Lista publikacji do badania RCT (wraz z kontynuacją badania) włączonego do analizy**

Lp.	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	NCT	Publikacje	Ref.
1.	SOLSTICE	MBV	IAT	NCT02931539	Publikacja główna	Avery 2022
						Avery 2021
						Silveira 2022
						Dadwall 2022
						La Hoz 2022
						La Hoz 2023
						Cordonnier 2023
						Hirji 2023
					Publikacje dodatkowe	Pereira 2021
						Chou 2023
						Duarte 2023
	Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT02931539					
	Raport ze strony EU Clinical Trials Register EUCTR2015-004725-13					
	Raport EMA					
	retrospektywna analiza kart medycznych pacjentów po 32 tygodniach od zakończenia badania SOLSTICE		Bassel 2023	[7–20]	[21]	

**Tabela 4.**  
**Lista badań o charakterze eksperymentalnym włączonych do analizy**

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Interwencja	Publikacje	Ref.
1.	Alain 2013	seria przypadków	MBV	Publikacja główna	Alain 2013 [26]
2.	Avery 2010	seria przypadków	MBV	Publikacja główna	Avery 2010 [27, 28]
				Publikacja dodatkowa	Strasfeld 2010

**Tabela 5.**  
**Lista publikacji do badania RWD włączonego do analizy**

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Interwencja	Publikacje	Ref.
1.	Sabatino 2023	seria przypadków	MBV	Publikacja główna	Sabatino 2023 [29, 30]
				Publikacja dodatkowa	Sabatino 2022

**Tabela 6.**  
**Lista odnalezionych opracowań wtórnych dla MBV, które spełniły kryteria włączenia do analizy**

Lp.	Nazwa publikacji	Ref.
1.	Bruminhent 2020	[31]
2.	Kleiboeker 2022	[32]

**Tabela 7.**  
**Lista publikacji do badania RCT włączonego w uzupełnieniu do analizy**

Lp.	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	NCT	Publikacje	Ref.
1.	Papanicolaou 2019	MBV	różne dawki MBV	NCT01611974	Publikacja główna	Papanicolaou 2019
					Publikacje dodatkowe	Papanicolaou 2017 Chou 2020 Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT01611974
						[22–25]

## 4. Charakterystyka badań dla MBV włączonych do analizy

### 4.1. Badanie SOLSTICE dla porównania MBV względem komparatorów

SOLSTICE to wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MBV względem terapii zaordynowanej przez badacza (IAT) spośród zdefiniowanych w protokole opcji terapeutycznych: gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu lub cydofowiru. W badaniu uczestniczyli pacjenci po przeszczepie narządów łitych lub allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, z niereagującym na leczenie zakażeniem CMV, z opornością lub bez potwierdzonej oporności wirusologicznej na konwencjonalne terapie.

Pacjentów przydzielono w sposób losowy do jednej z dwóch grup MBV lub IAT, w stosunku 2:1. Randomizację przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem systemu IRT (*interactive response technology*), dzięki czemu zapewniono ukrycie kodu alokacji. Zastosowano stratyfikację względem rodzaju przeszczepu (HSCT lub SOT) oraz poziomu DNA wirusowego (wysoki  $\geq 91000$  IU/ml, średni  $\geq 9100$  i  $< 91000$  IU/ml lub niski  $< 9100$  i  $\geq 910$  IU/ml). Badaną interwencją (MBV), podawano doustnie, w dawce 400 mg BID. W grupie komparatora leczenie dobierane było według uznania badacza (IAT – *Investigator-assigned therapy*) w sposób zgodny z przyjętą praktyką kliniczną. Leczenie w ramach ramienia IAT mogło obejmować monoterapię lub terapię złożoną z nie więcej niż 2 leków, spośród: gancyklowiru IV, walgancyklowiru p.o., foskarnetu IV, cydofowiru IV, przy czym skojarzenie cydofowiru i foskarnetu było niedozwolone. Okres stosowania terapii w ramach badania trwał 8 tyg., po nim przewidziano także 12-tygodniowy okres *follow-up* (Rysunek 3).

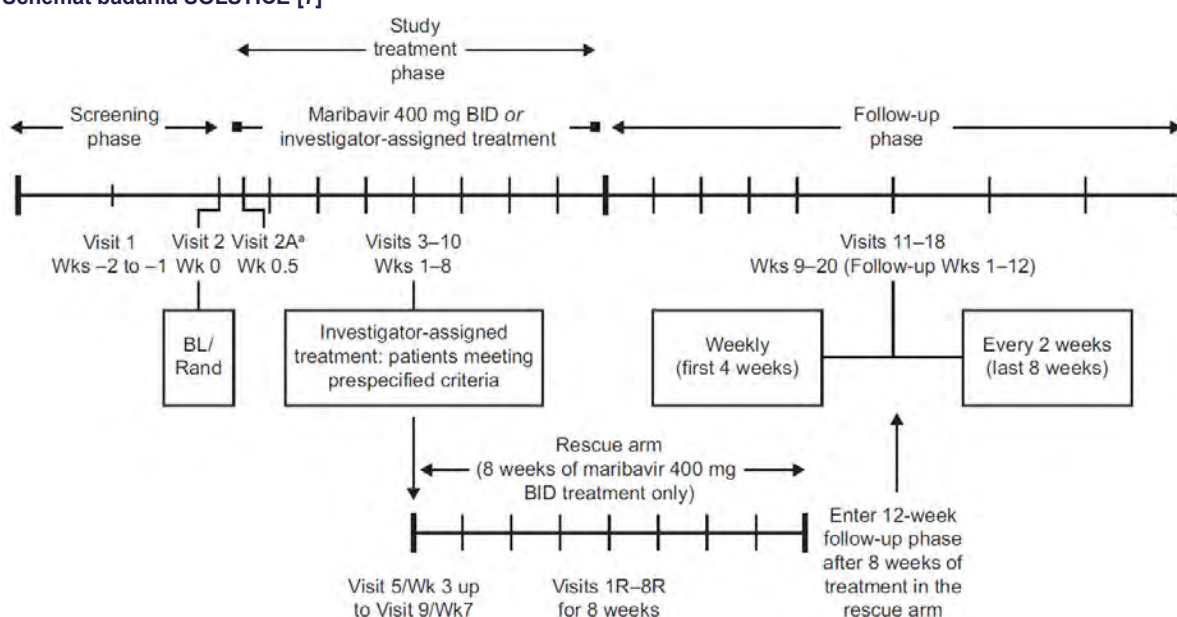
Pacjenci przydzieleni do grupy IAT mieli możliwość otrzymania terapii ratunkowej MBV po  $\geq 3$  tyg. leczenia (w okresie pomiędzy 3. a 7. tyg. leczenia) **po spełnieniu następujących kryteriów:**

1. zwiększenie względem *baseline* wirerii CMV  $\geq 1 \log_{10}$  oznaczonej za pomocą qPCR z krwi pełnej lub osocza, w tym samym laboratorium specjalistycznym (na potrzeby porównania wyników). Jeśli wynik pochodził z lokalnego, a nie z centralnego laboratorium, wymagano przedłożenia dokumentacji;
2. w przypadku pacjentów, u których wystąpiło zajęcie tkanek w przebiegu zakażenia CMV, konieczne było spełnienie jednocześnie dwóch kryteriów:
  - a. zmniejszenie DNA CMV izolowanego z krwi pełnej lub osocza  $< 1 \log_{10}$  względem *baseline* oznaczone z zastosowaniem qPCR w tym samym laboratorium specjalistycznym oraz



- b. u pacjentów z objawami inwazyjnej choroby tkankowej CMV wyjściowo – brak poprawy lub pogorszenie objawów w opinii badacza lub pacjenta, zaś u pacjentów bezobjawowych wyjściowo – wystąpienie objawów inwazyjnej choroby tkankowej CMV;
3. brak ustąpienia wirerii CMV (na podstawie wyników uzyskanych w tym samym laboratorium), potrzeba kontynuacji terapii przeciw CMV oraz brak tolerancji przepisanego leku objawiający się:  $\geq 50\%$  zwiększeniem względem *baseline* stężenia kreatyniny w surowicy (związany z działaniem niepożądanym cydofowiru lub foskarnetu) lub krwotoczne zapalenie pęcherza (w trakcie leczenia cydofowirem lub foskarnetem) lub neutropenia ( $< 500/\text{mm}^3$ ;  $0,5 \times 10^9/\text{l}$ ; związana z leczeniem gancyklowirem lub walgancyklowirem).

**Rysunek 3.**  
**Schemat badania SOLSTICE [7]**



a) Wizyta 2A/2A(R) była wymagana, tylko u pacjentów otrzymujących takrolimus, cyklosporynę, everolimus lub sirolimus na dzień wizyty 2/2R. BID (*bis in die*) – dwa razy dziennie; BL – *baseline*; R (ang. *rescue*) – dotyczy ramienia terapii ratunkowej MBV; Rand – randomizacja; Wk – tydzień.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było uzyskanie w dwóch kolejnych próbkach oznaczeń ilościowych DNA CMV w osoczu poniżej progu oznaczalności ( $< 137$  IU/ml), przy czym próbki były pobierane w odstępie co najmniej 5 dni, po okresie *baseline*, w trakcie 8 tyg. przyjmowania interwencji. Dodatkowo oceniano ustąpienie wirerii w połączeniu z brakiem objawów zakażenia CMV, a także utrzymanie efektów terapii w ciągu 16 tyg. od rozpoczęcia leczenia przypisanego w ramach prowadzonego badania oraz profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano celem wykazania przewagi ocenianej interwencji względem komparatora (*superiority*). Analizę statystyczną dla punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadzono w grupach wyodrębnionych w wyniku randomizacji (ITT). Nie stosowano zaślepienia badanych ani badaczy. Powołano zaślepiiony, niezależny komitet do rozstrzygnięcia w sprawach oceny punktów końcowych.

Do badania włączono 352 pacjentów, z których 59,9% przyjęło przeszczep narządów litych, a 40,1% było po przeszczepie allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych. W wyniku randomizacji,

do ramienia MBV przydzielono 235 pacjentów, a do ramienia kontrolnego – 117 pacjentów (spośród których foskarnet otrzymało 40,5%, gancyklowir – 24,1%, walgancyklowir – 24,1%, cydofowir 5,2%, foskarnet w skojarzeniu z walgancyklowirem – 3,4%, a foskarnet w skojarzeniu z gancyklowirem – 2,6%). Okres 8 tyg. przyjmowania interwencji przypisanej w ramach badania, ukończyło 77,9% pacjentów z ramienia badanego oraz 31,6% leczonych w ramieniu kontrolnym. Co istotne 22 (18,8%) pacjentów z ramienia IAT, otrzymało terapię ratunkową (MBV) (4 pacjentów (18,2%) po spełnieniu pierwszego kryterium, 3 pacjentów (13,6%) po spełnieniu drugiego kryterium oraz 15 pacjentów (68,2%) po spełnieniu kryterium trzeciego). Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie był wyższy w ramieniu MBV (84,7%), niż IAT (49,6%), a dla terapii ratunkowej MBV – wyniósł 90,9%. Przyczyny przedwczesnej dyskontynuacji badania różniły się pomiędzy ramionami: w grupie MAB najczęstsza przyczyna wcześniejszego zakończenia badania: zgon – 10,2%, w grupie IAT – wycofanie zgody – 13,7%) Nie stwierdzono natomiast rozbieżności w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów przydzielonych do grupy badanej i kontrolnej (Tabela 8).

Dane genotypowe w momencie *baseline*, były dostępne dla 217/234 (92,7%) pacjentów z ramienia MBV oraz 103/116 (88,8%) pacjentów z ramienia IAT. Mutacje warunkujące oporność na leczenie wykryto odpowiednio u 121/217 (55,8%) i 70/103 (68,0%) pacjentów. Najczęstsze były mutacje UL97 warunkujące oporność na gancyklowir, które wystąpiły u 113/212 (53,5%) pacjentów przypisanych do ramienia MBV oraz 66/98 (67,3%) pacjentów w grupie IAT. Oporność na MBV w momencie *baseline*, wykryto u 1 pacjenta w ramieniu MBV (mutacja UL27) oraz u 3 pacjentów z ramienia IAT (mutacja UL97).

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badania SOLSTICE przedstawiono w Aneksie (Aneks C.1).

Tabela 8.  
Podstawowa charakterystyka populacji w badaniu SOLSTICE [7]

Charakterystyka populacji	MBV	IAT
Liczba pacjentów	235	117
SOT, n (%)	142 (60,4)	69 (59,0)
HSCT, n (%)	93 (39,6)	48 (41,0)
Kategoria poziomu wiremii	Niski (<9100 IU/ml)	85 (72,6)
	Pośredni (≥9100 i <91000 IU/ml))	25 (21,4)
	Wysoki (≥91000 IU/ml)	7 (6,0)
Objawowe zakażenie CMV w ocenie Komitetu ds. PK, n (%)	Ogółem	8 (6,8)
	Zespół CMV u biorców SOT	7 (87,5)
	Choroba CMV	1 (12,5)
Obecność mutacji	Potwierdzona mutacja DNA CMV	69 (59,0)

Charakterystyka populacji		MBV	IAT
powodujących oporność na IAT, n (%)	Brak mutacji DNA CMV	96 (40,9)	34 (29,1)
	Brak danych	18 (7,7)	14 (12,0)

## 4.2. Badanie dotyczące oceny efektów terapii MBV po roku od rozpoczęcia badania SOLSTICE

W publikacji autorstwa Bassel i współautorów [21], uwzględniono 109 pacjentów, którzy wcześniej zostali przydzieleni do grupy otrzymującej MBV w ramach 20-tygodniowego badania SOLSTICE. Po upływie kolejnych 32 tygodni przeprowadzono retrospektywną analizę ich kart medycznych. Pacjenci, którzy otrzymali terapię ratunkową MBV, nie byli brani pod uwagę. Analiza skupiała się na przeżyciu całkowitym (OS) oraz na utrzymaniu czynności przeszczepu. Mediana okresu obserwacji wyniosła 12 miesięcy, z zakresem od 0,7 do 12,0 miesiąca. Szczegółową charakterystykę badanej populacji przedstawiono w Tabeli 9. Analiza nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupą 109 pacjentów uwzględnionych w retrospektywnej analizie a grupą 125 pacjentów z badania SOLSTICE, dla których nie zebrano pełnych danych. Zauważono jednak, że odsetek kobiet był niższy w analizowanej grupie w porównaniu z grupą niewłączyoną do analizy (29,4% vs 44,0%).

Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów, których dane medyczne były dostępne po 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia MBV w badaniu SOLSTICE [21]

Charakterystyka populacji		MBV
Liczba pacjentów		109
Czas leczenia MBV <sup>a</sup> [dni], mediana (IQR)		57,0 (55,0–58,0)
Liczba pacjentów, którzy ukończyli 8 tyg. leczenia MBV, n (%)		90 (82,6)
Wiek w latach, średnia (SD)		53,3 (13,1)
Odsetek mężczyzn (%)		70,6
Etniczność, n (%)	Kaukaska	82 (75,2)
	Afrykańska	13 (11,9)
	Azjatycka	4 (3,7)
	Inna	9 (8,3)
	Brak danych	1 (0,9)
	Ogółem	68 (62,4)
SOT, n (%)	Nerka	30 (44,1)
	Płuco	24 (35,3)
	Serce	7 (10,3)
	Wątroba	6 (8,8)

Charakterystyka populacji	MBV
Trzustka	4 (5,9)
Jelito	2 (2,9)
HSCT, n (%)	41 (37,6)
Objawowe zakażenie CMV w momencie włączenia do badania SOLSTICE, n (%)	
Bezobjawowe	97 (89,0)
Zespół CMV u biorców SOT	6 (5,5)
Choroba CMV z zajęciem tkanek	6 (5,5)
Wyjściowy poziom DNA CMV [IU/ml], mediana (IQR)	3521,0 (1266,0–12028,0)
Kategoria poziomu DNA wirusowego, n (%)	
Niski (<9100 IU/ml)	71 (65,1)
Pośredni (≥9100 i <91000 IU/ml)	32 (29,4)
Wysoki (≥91000 IU/ml)	6 (5,5)
Dawca +/biorca +, n (%)	20 (18,3)
Dawca -/biorca +, n (%)	21 (19,3)
Dawca +/biorca -, n (%)	62 (56,9)
Dawca -/biorca -, n (%)	5 (4,6)
Brak danych, n (%)	1 (0,9)

a) Obliczony w dniach pomiędzy datą przyjęcia ostatniej dawki MBV, a datą rozpoczęcia przyjmowania MBV.

### 4.3. Opis badań o charakterze eksperymentalnym

Zidentyfikowano dwie serie przypadków, Avery 2010 oraz Alain 2013, dotyczące pacjentów leczonych eksperymentalnie przed oficjalnym zarejestrowaniem MBV w danym wskazaniu, co nie odzwierciedla standardowej praktyki klinicznej. Przypadki opisane w badaniu Avery 2010 pochodziły z ośrodków w USA, gdzie terapię MBV prowadzono w ramach ratunkowego dostępu do nowych leków w fazie badań (E-INDs, *emergency investigational new drug applications*) na podstawie indywidualnych zleceń wystawianych przez lekarza prowadzącego. Natomiast pacjenci objęci badaniem Alain 2013 byli leczeni w sześciu różnych ośrodkach transplantacyjnych we Francji. Próbkę od tych pacjentów zostały przesłane do francuskiego centrum referencyjnego CNR CMV (*The French National Reference Center for CMV*), a agencja ANSM (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament*) udzieliła zgody na zastosowanie terapii eksperymentalnej. W obu przypadkach głównym celem było zapewnienie dostępu do potencjalnie ratujących życie terapii w sytuacji braku innych opcji, jednocześnie gromadząc dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leku.

Wiek pacjentów leczonych MBV mieścił się w zakresie 39–68 lat, z wyjątkiem jednej pacjentki z badania Avery 2010, która miała 15 lat. Większość leczonych przeżyło wcześniej przeszczepienie narządów litych. W większości przypadków także potwierdzono obecność mutacji DNA CMV powodujących oporność na dostępne ówczesnie leczenie przeciwwirusowe. Sposób dawkowania MBV był zgodny z aktualnym ChPL (400 mg BID z możliwością zwiększenia dawki leku w określonych

przypadkach). W każdym z uwzględnionych badań, oceniano zmianę wirerii CMV w czasie leczenia MBV. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Badania otrzymały odpowiednio 4/5 (Avery 2010) oraz 5/8 (Alain 2013) punktów w kwestionariuszu NICE. Przyczynami nieprzyznania punktów były m.in. retrospektywny charakter obserwacji, opis wybranych przypadków (a nie kolejno przyjmowanych pacjentów) oraz brak dokładnego zdefiniowania punktów końcowych. Pełną ocenę wiarygodności, zgodnie ze skalą NICE, zamieszczono w Aneksie D.2.

#### 4.4. Opisy serii przypadków

Badanie Sabatino 2023 przeprowadzono w amerykańskim ośrodku, nie opisano jednak szczegółowo zasad dostępu do leczenia MBV, kierując się jednak datą zbierania danych, przyjęto że badanie ma charakter opracowania dokumentującego rzeczywistą praktykę kliniczną z użyciem MBV.

Populację w badaniu Sabatino 2023 stanowili dorośli pacjenci po przeszczepie narządów litych, leczeni MBV z powodu zakażenia CMV. W większości przypadków potwierdzono obecność mutacji DNA CMV powodujących oporność na leczenie przeciwwirusowe. Sposób dawkowania MBV był zwykle zgodny z aktualnym ChPL (400 mg BID z możliwością zwiększenia dawki leku w określonych przypadkach). W badaniu oceniano m.in. zmianę wirerii CMV w czasie leczenia MBV. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono poniżej (Tabela 10).

W skali NICE badanie Sabatino 2023 otrzymało 2/8 punktów. Przyczynami nieprzyznania punktów były m.in. retrospektywny charakter obserwacji, opis wybranych przypadków (a nie kolejno przyjmowanych pacjentów) oraz brak dokładnego zdefiniowania punktów końcowych. Pełną ocenę wiarygodności, zgodnie ze skalą NICE, zamieszczono w Aneksie D.2.

**Tabela 10.**  
Charakterystyka odnalezionych badań o charakterze eksperymentalnym (badania prowadzone przed rejestracją MBV) oraz RWD

Cecha badania	Alain 2013 [26]	Avery 2010 [27, 28]	Sabatino 2023 [29, 30]	
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci leczeni MBV od 01.2011 do 09.2012 w sześciu francuskich ośrodkach transplantacyjnych	Pacjenci leczeni MBV od 06.2008 do 12.2008 w pięciu amerykańskich ośrodkach	Dorośli pacjenci po przeszczepie narządów litych, leczeni MBV z powodu zakażenia CMV od 12.2021 do 03.2022 w amerykańskim ośrodku	
<b>Liczba pacjentów</b>	12	6	13	
<b>Odsetek mężczyzn [%]</b>	83,3	50,0	61,5	
<b>Wiek [lata], mediana (zakres)</b>	53 (41–61) <sup>d</sup>	45,5 (15-68)	57 (45–64) <sup>a</sup>	
<b>SOT, n (%)</b>	<b>Ogółem</b>	9 (75,0)	5 (83,3)	13 (100)
	<b>Nerka</b>	6 (50,0)	1 (16,7)	9 (69,2)
	<b>Płuco</b>	0 (0)	2 (33,3)	4 (30,8)

Cecha badania		Alain 2013 [26]	Avery 2010 [27, 28]	Sabatino 2023 [29, 30]
	<b>Serce</b>	1 (8,3)	1 (16,7)	0 (0)
	<b>Wątroba</b>	2 (16,7)	0 (0)	0 (0)
	<b>Jelito cienkie</b>	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)
	<b>HSCT, n (%)</b>	3 (25,0)	1 (16,7)	0 (0)
	<b>Wiremia CMV przed rozpoczęciem terapii MBV [IU/ml], mediana (IQR)</b>	bd	Bd	5714 (200–13700) <sup>b</sup> ; 1556 (106–8486) <sup>c</sup>
<b>Mutacje CMV powodujące oporność na leczenie przeciwwirusowe, n (%)</b>	<b>Potwierdzona mutacja CMV</b>	11 (91,7)	4 (66,7)	7 (53,8)
	<b>Brak mutacji CMV</b>	1 (8,3)	2 (33,3)	3 (23,1)
	<b>Nieokreślono</b>	0 (0)	0 (0)	3 (23,1)
	<b>Dawca +/biorca -, n (%)</b>	6 (50,0)	5 (83,3)	10 (76,9)
<b>Uprzednio przyjmowane leki, n (%)</b>	<b>profilaktyka walgancyklowir</b>	4 (33,3)	5 (83,3)	bd
	<b>leczenie wyprzedzające</b>	7 (58,3)	Bd	bd
	<b>profilaktyka walaciklowir</b>	1 (8,3)	Bd	bd
<b>Równoczesne leczenie przeciw CMV, n (%)</b>	<b>foskarnet</b>	2 (16,7)	2 (33,3)	bd
	<b>Interwencja</b>	MBV ≥800 mg/d	MBV 400 mg BID <sup>f</sup>	MBV 400 mg BID
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana wiremii CMV;</li> <li>• Obecność mutacji UL97 oraz UL54;</li> <li>• Odpowiedź kliniczna;</li> <li>• Odpowiedź w postaci zmniejszenia wiremii CMV ≥1,5 log lub uzyskania niewykrywalnej wiremii CMV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmakokinetyka;</li> <li>• Zmiana wiremii CMV;</li> <li>• Obecność mutacji powodujących oporność na MBV;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wpływ MBV na wymaganą dawkę takrolimusu;</li> <li>• Zmiana wiremii CMV w czasie 30 dni od rozpoczęcia terapii MBV.</li> </ul>
<b>Metodyka</b>		Badanie eksperymentalne (ratunkowy dostęp do leczenia) z retrospektywną analizą danych, wieloośrodkowe	Badanie eksperymentalne (ratunkowy dostęp do leczenia) z retrospektywną analizą danych, wieloośrodkowe	Retrospektywne, jednośrodkowe
	<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IID	IID	IVB
	<b>Ocena NICE</b>	5/8	4/8	2/8
	<b>Sponsor</b>	bd	Department of Veterans Affairs	bd

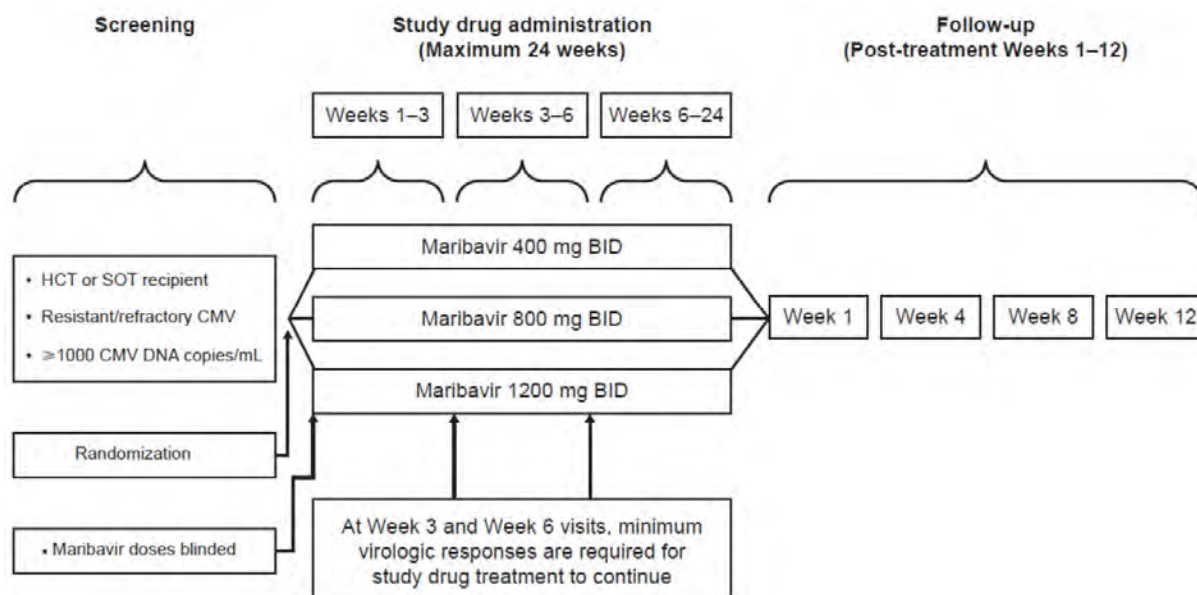
a) Mediana (IQR); Wartości raportowano oddzielnie dla: b) 9 pacjentów, u których nie wystąpiła oporność na MBV oraz c) 4 pacjentów, u których wystąpiła oporność na MBV; d) u jednego pacjenta brak danych; e) poszczególni pacjenci przyjmowali MBV w różnych dawkach (400 mg BID / 800 mg BID / 300 mg QID); f) MBV w dawce 400 mg BID przez cały okres przyjmowania interwencji utrzymało 3 pacjentów, u pozostałych 3 pacjentów dawkowanie MBV początkowo wynosiło 400 mg BID, a następnie zmniejszono lub zwiększono dawkę.

## 4.5. Badanie (Papanicolaou 2019) – dane uzupełniające dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa MBV

Wieloośrodkowe badanie fazy II (Papanicolaou 2019), miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MBV w trzech, różnych dawkach (400, 800 i 1200 mg BID). Populację stanowili pacjenci po przeszczepie komórek macierzystych lub narządów litych, u których potwierdzono zakażenie CMV opornym na gancyklowir, walgancyklowir lub foskarnet.

Przeprowadzono randomizację blokową do jednej z trzech grup, ze stratyfikacją względem rodzaju przeszczepu (krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządu litego). Pacjentów przydzielono do grup o różnym dawkowaniu MBV, w stosunku 1:1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, który zapewnia ukrycie kodu alokacji. Co istotne, 11,7% spośród zrandomizowanych pacjentów nie spełniło przyjętych kryteriów włączenia do badania i nie zostali oni uwzględnieni w populacji PP dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Liczebność grup nie była wystarczająca na potrzeby porównań pomiędzy różnymi dawkami MBV. Badanie było podwójnie zaślepienie. Podstawowy OI wynosił 6 tyg. w tym czasie ocenę przeprowadzano w odstępach tygodniowych. Przez kolejnych 6 tyg., ocena następowała co 2 tyg., a następnie co 4 tyg. Podczas wizyt kontrolnych w tyg. 3. i 6. wymagane było uzyskanie minimalnej odpowiedzi na leczenie, celem kontynuacji terapii. Całkowity okres leczenia wynosił do 24 tyg., dodatkowo pacjenci byli obserwowani przez kolejne 12 tyg. (Rysunek 4).

**Rysunek 4.**  
Schemat badania Papanicolaou 2019 [22]



Skryning:  $>1000$  kopii DNA CMV po 14 dniach leczenia przeciwwirusowego;  
 BID (*bis in die*) – dwa razy dziennie; HSCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych; SOT – przeszczep narządu litego.

Ocenę głównego punktu końcowego prowadzono w populacji mITT (tj. u pacjentów którzy po zakończonej randomizacji otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku) oraz w grupach wyodrębnionych zgodnie

z protokołem badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako odsetek pacjentów z potwierdzonym w centralnym laboratorium poziomem wirerii CMV poniżej progu oznaczalności (<200 kopii DNA CMV/ml), w dwóch kolejnych pomiarach, w odstępie co najmniej 5 dni, z próbek osocza pobranych pomiędzy okresem *baseline*, a 6 tyg. przyjmowania interwencji. Pozostałe punkty końcowe to: czas do pierwszego ustąpienia wirerii CMV poniżej progu oznaczalności, odsetek pacjentów z nawrotem zakażenia CMV, czas do pierwszego nawrotu zakażenia CMV, profil bezpieczeństwa.

W pierwotnej wersji analiz uwzględniono wyłącznie wyniki z zakresu bezpieczeństwa stosowania MBV w dawce zgodnej z ChPL (tj. 400 mg BID). W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.40.2024.11.DR dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, aneks uzupełniono dodatkowo o wyniki skuteczności stosowania MBV w dawce zgodnej z ChPL (tj. 400 mg BID).

Wyniki badania Papanicolaou 2019 przedstawiono wyłącznie w aneksie (A.3) w uzupełnieniu do niniejszej analizy ze względu na:

- brak ramienia komparatora, w którym pacjenci otrzymywali zdefiniowany komparator tj. gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir;
- odmienny algorytm oceniania odpowiedzi na leczenie w badaniu Papanicolaou 2019 względem zapisów uzgodnionego programu lekowego:
  - w badaniu Papanicolaou 2019: dowolnej wielkości zmniejszenie poziomu DNA CMV do 3. tyg. leczenia, następnie zmniejszenie  $\geq 2$  log<sub>10</sub> lub niewykrywalny poziom DNA CMV do 6. tyg. leczenia, możliwość kontynuacji do 24. tyg. leczenia, w tym celu utrwalenia uzyskanej odpowiedzi,
  - w uzgodnionym programie lekowym: zmniejszenie o  $\geq 1$  log<sub>10</sub> poziomu DNA CMV w 14. dniu leczenia (z zachowaniem możliwości kontynuacji terapii – do decyzji lekarza) oraz brak zwiększenia poziomu DNA CMV na kolejnych wizytach monitorujących co 14 dni, zakończenie leczenia gdy poziom DNA CMV zmierzony na dwóch następujących po sobie wizytach monitorujących spadnie poniżej dolnego progu oceny dla stosowanej metody oznaczania poziomu DNA CMV, maksymalny czas trwania leczenia ograniczony do 12 tyg.;
- różny czas weryfikacji skuteczności leczenia w badaniu Papanicolaou 2019 w porównaniu z zapisami uzgodnionego programu lekowego:
  - w badaniu Papanicolaou 2019: ocena I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzana była po 6. tyg. leczenia; możliwość przedłużenia leczenia do 24 tyg.,
  - w uzgodnionym programie lekowym: czas trwania terapii 8 tyg. z możliwością przedłużenia do 12 tyg.



## 5. Wyniki analizy klinicznej

### 5.1. Badanie SOLSTICE porównanie bezpośrednie MBV względem komparatorów

#### 5.1.1. Skuteczność

##### 5.1.1.1. ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Ponad dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów leczonych MBV (55,7%), niż IAT (23,9%) uzyskał odpowiedź na zastosowaną terapię, rozumianą jako spadek wirerii poniżej progu oznaczalności (<137 IU/ml), w dwóch kolejnych próbach pobranych w odstępie co najmniej 5 dni w 8 tyg. przyjmowania interwencji (Tabela 11). Ten pierwszorzędowy punkt końcowy badania oceniano niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane, a wyniki pacjentów, którzy przeszli na terapię ratunkową lub rozpoczęli leczenie terapią alternatywną (inną niż dopuszczana w badaniu) były traktowane jako brak odpowiedzi na terapię.

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego wykonano dodatkowo liczne analizy wrażliwości, których wyniki potwierdziły wyniki analizy pierwotnej, z wyjątkiem podgrupy pacjentów którzy przyjmowali przypisane leczenie do końca 8. tygodnia badania (patrz Aneks A, Tabela 33).

Analiza drugorzędowego punktu końcowego wykazała dodatkowo, iż stosowanie MBV w porównaniu z IAT wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem utrzymania efektu eliminacji wirerii i kontroli objawów w okresie obserwacji – każdorazowo do 20. tygodnia (Tabela 11). Podobnie jak w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, analiza w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania wykazała brak istotnej statystycznie wyższości MBV w stosunku do komparatora (patrz Aneks A, Tabela 34).

Tabela 11.

Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu SOLSTICE dla porównania MBV vs IAT - niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane<sup>a</sup> [7, 15, 20]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV	IAT	Wynik porównania			P
		n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI] <sup>b</sup>	NNT / [95%CI] <sup>a</sup>	
Eliminacja wiremii CMV	8	131/235 (55,7)	28/117 (23,9)	32,8 [22,80; 42,74]	2,33 [1,65; 3,28]	4 [3; 5]	<0,001
	8	131/235 (55,7)	28/117 (23,9)	32,8 [22,80; 42,74]	2,33 [1,65; 3,28]	4 [3; 5]	<0,001
Eliminacja wiremii CMV i uzyskanie kontroli objawów zakażenia CMV w 8. tyg. oraz utrzymanie efektu w okresie obserwacji	12	53/235 (22,6)	12/117 (10,3)	13,5 [5,84; 21,17]	2,20 [1,22; 3,95]	9 [6; 22]	<0,001
	16	44/235 (18,7)	12/117 (10,3)	9,5 [2,02; 16,88]	1,83 [1,00; 3,32]	12 [7; 96]	0,013
	20	43/235 (18,3)	11/117 (9,4)	9,8 [2,58; 17,06]	1,95 [1,04; 3,63]	12 [7; 61]	0,008

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii MBV

AD (ang. *adjusted difference*) – różnica skorygowana względem typu przeszczepu oraz stężenia DNA CMV w osoczu w punkcie początkowym badania; OB – okres obserwacji.

a) Pacjenci, którzy przeszli na terapię ratunkową lub rozpoczęli leczenie terapią alternatywną (inną niż dopuszczana w badaniu) byli traktowani jako brak odpowiedzi na terapię b) Obliczenia własne.

Mediana czasu (w oparciu o estymacje z krzywej Kaplana-Meiera) do uzyskania pierwszej, potwierdzonej eliminacji wiremii CMV (spadek wiremii poniżej progu oznaczalności, w dwóch kolejnych próbach) była istotnie statystycznie niższa w grupie leczonej MBV (22,0 dni), niż IAT (29,0 dni) (Rysunek 5, Tabela 12).

Rysunek 5.

Skumulowane prawdopodobieństwo pierwszego potwierdzonego ustąpienia wiremii CMV do 8 tyg. [7]

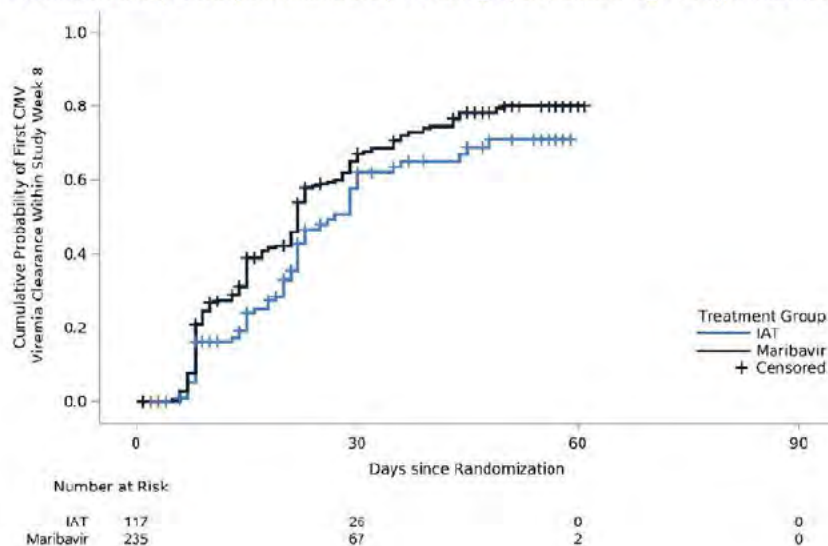


Tabela 12.  
Czas do eliminacji wirerii CMV [7, 18, 20]

Punkt końcowy	MBV		IAT		Wartość p
	N	Mediana (zakres) / [95% CI]	N	Mediana (zakres) / [95% CI]	
Czas do eliminacji wirerii CMV <sup>a</sup> [dni]	235	17,0 (5,0–114,0)	117	20,0 (6,0–111,0)	bd
Czas do pierwszej, potwierdzonej eliminacji wirerii CMV <sup>b</sup> [dni]	235	22,0 [21,0; 23,0]	117	29,0 [22,0; 35,0]	0,030

a) Czas do uzyskania pierwszego, z dwóch kolejnych oznaczeń DNA CMV poniżej dolnej granicy oznaczalności; b) Oszacowania na podstawie krzywej Kaplana-Meiera.

W podgrupie pacjentów pierwotnie przypisanych do ramienia IAT, a u których rozpoczęto terapię MBV jako leczenie ratunkowe, klirens wirerii uzyskano u połowy obserwowanych w 8 tygodniu leczenia MBV. Utrzymanie efektu eliminacji wirerii i kontroli objawów w okresie obserwacji odnotowano natomiast u 5 leczonych (23% z grupy przyjmujących leczenie ratunkowe) (Tabela 13).

Tabela 13.  
Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu SOLSTICE w podgrupie pacjentów otrzymujących MBV jako terapia ratunkowa [7, 15, 20]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV	IAT	Wynik porównania			P
		n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT / [95%CI] <sup>a</sup>	
Eliminacja wirerii CMV	8	nd	11/22 (50,0)	bd	nd	nd	nd
Eliminacja wirerii CMV i uzyskanie kontroli objawów zakażenia CMV	12	nd	8/22 (36,4)	bd	nd	nd	nd
	16	nd	6/22 (27,3)	bd	nd	nd	nd
	20	nd	5/22 (22,7)	bd	nd	nd	nd

OB – okres obserwacji.

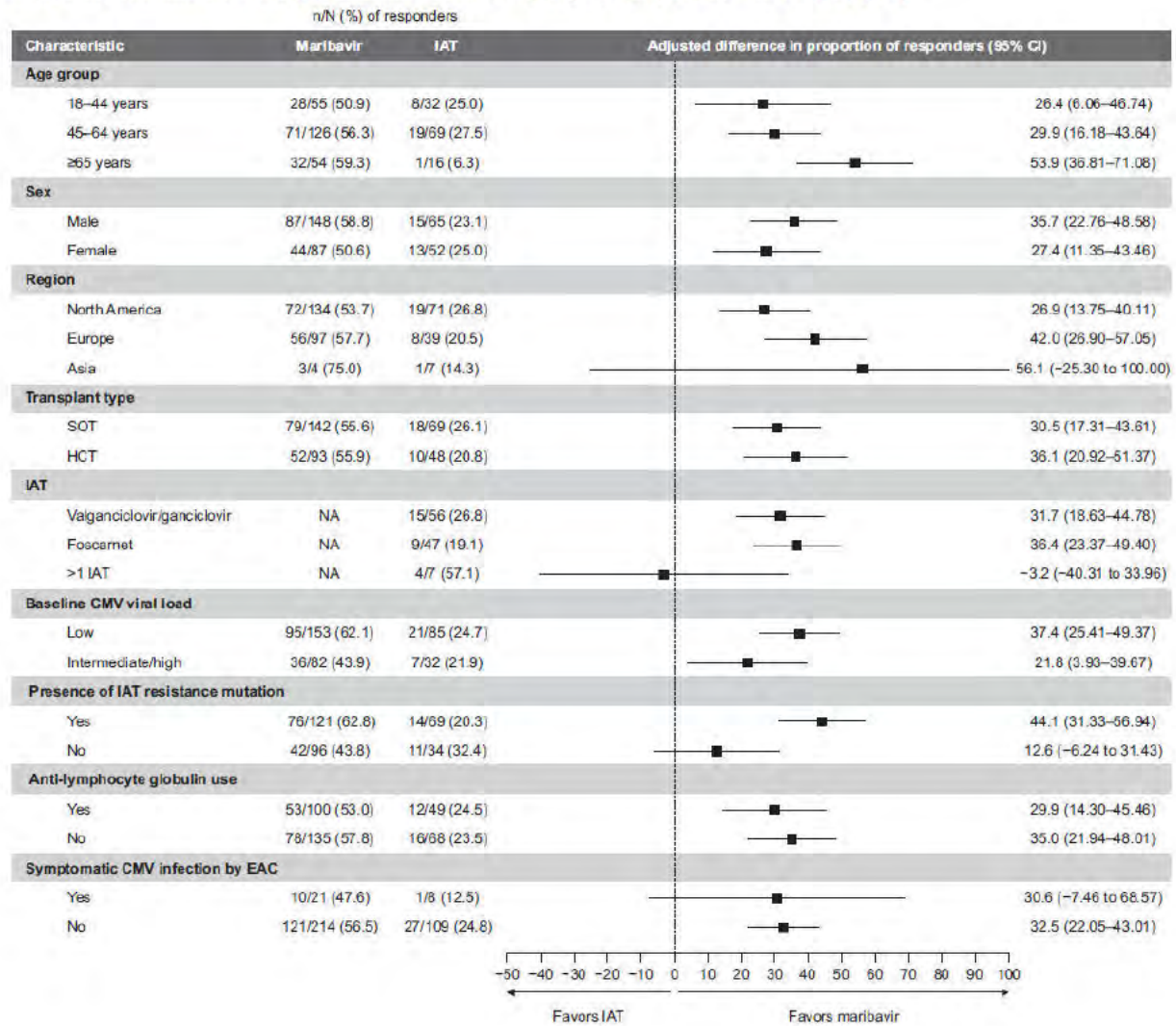
## ANALIZA W PODGRUPACH

W ramach badania SOLSTICE dla pierwszorzędnego punktu końcowego (ustąpienie wirerii CMV w 8. tyg.) przeprowadzono analizę w podgrupach, w zależności od:

- wieku;
- płci;
- obszaru geograficznego;
- rodzaju przeszczepu;
- stosowanej IAT;
- wirerii CMV na początku badania;
- stwierdzonej mutacji warunkującej brak skuteczności IAT;
- stosowania globulin antylimfocytowych;
- objawowego zakażenia CMV (potwierdzonego przez komitet powołany do oceny punktów końcowych);
- występowania dysgeusii;
- rozpoznania upośledzonej czynności nerek na początku badania.

Wyniki analiz w podgrupach były zasadniczo spójne z wynikami analizy łącznej. Nieistotnie statystycznie różnice pomiędzy MBV oraz IAT odnotowano w kilku przypadkach (Rysunek 6), przy czym najczęściej przyczyną była mała liczebność próby (obszar azjatycki, >1 terapii IAT, obecność objawowego zakażenia CMV). Istotną statystycznie interakcję pomiędzy podgrupami odnotowano jedynie w zależności od obecności mutacji warunkującej oporność na IAT, co potencjalnie wskazywać może na szczególnie wysoką skuteczność MBV wśród pacjentów, u których wykryto obecność mutacji warunkujących oporność na którykolwiek z leków stosowanych w IAT (Tabela 14).

**Rysunek 6.**  
Ustąpienie wirerii CMV w 8. tyg. badania – analiza w podgrupach (badanie SOLSTICE) [7, 8]



**Tabela 14.**  
Ustąpienie wirerii CMV w 8. tyg. badania – analiza w podgrupach (badanie SOLSTICE) [7–10]

Populacja	MBV	IAT	Wynik porównania				P	P <sup>a</sup>
			n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI] <sup>a</sup>		
Wiek [lata]	18–44	28/55 (50,9)	8/32 (25,0)	26,4 [6,06; 46,74]	2,04 [1,06; 3,92]	4 [3; 17]	0,011	0,303
	45–64	71/126	19/69	29,9	2,05	4 [3; 7]	<0,001	

Populacja	MBV	IAT	Wynik porównania			p	p <sup>a</sup>		
	n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT/RD [95% CI] <sup>a</sup>				
	(56,3)	(27,5)	[16,18; 43,64]	[1,35; 3,09]					
≥65	32/54 (59,3)	1/16 (6,3)	53,9 [36,81; 71,08]	9,48 [1,40; 64,07]	2 [2; 3]	<0,001			
Płeć	mężczyźni	87/148 (58,8)	15/65 (23,1)	35,7 [22,76; 48,58]	2,55 [1,60; 4,05]	3 [3; 5]	<0,001	0,510	
	kobiety	44/87 (50,6)	13/52 (25,0)	27,4 [11,35; 43,46]	2,02 [1,21; 3,38]	4 [3; 11]	<0,001		
Obszar geograficzny	Ameryka Północna	72/134 (53,7)	19/71 (26,8)	26,9 [13,75; 40,11]	2,01 [1,33; 3,04]	4 [3; 8]	<0,001	0,472	
	Europa	56/97 (57,7)	8/39 (20,5)	42,0 [26,90; 57,05]	2,81 [1,48; 5,34]	3 [2; 5]	<0,001		
	Azja	3/4 (75,0)	1/7 (14,3)	56,1 [-25,30; 100,00]	5,25 [0,78; 35,13]	2 [1; 10]	0,128		
Rodzaj przeszczepu	ogółem	79/142 (55,6)	18/69 (26,1)	30,5 [17,31; 43,61]	2,13 [1,40; 3,26]	4 [3; 7]	<0,001	0,530 <sup>b</sup>	
	SOT	serce	6/14 (42,9)	1/9 (11,1)	30,7 [-1,72; 63,15]	3,86 [0,55; 26,96]	RD = 0,32 [-0,01; 0,65]		bd
		płuco	19/40 (47,5)	3/22 (13,6)	38,2 [16,89; 59,53]	3,48 [1,16; 10,47]	3 [2; 8]		bd
		nerka	44/74 (59,5)	11/32 (34,4)	26,7 [7,48; 45,85]	1,73 [1,03; 2,89]	4 [3; 20]		bd
	HSCT	ogółem	52/93 (55,9)	10/48 (20,8)	36,1 [20,92; 51,37]	2,68 [1,50; 4,79]	3 [2; 6]		<0,001
IAT	(wal)gancyklowir	131/235 (55,7)	15/56 (26,8)	31,7 [18,63; 44,78]	2,08 [1,33; 3,26]	4 [3; 7]	<0,001	0,867	
	foskarnet	131/235 (55,7)	9/47 (19,1)	36,4 [23,37; 49,40]	2,91 [1,60; 5,30]	3 [3; 5]	<0,001		
	cydofowir	131/235 (55,7)	0/6 (0,0)	N/A	7,80 [0,54; 113,03]	2 [2; 4]	N/A		
	>1 IAT	131/235 (55,7)	4/7 (57,1)	-3,2 [-40,31; 33,96]	0,98 [0,51; 1,87]	RD = -0,01 [-0,39; 0,36]	0,190		
Wiremia CMV na początku badania	niska	95/153 (62,1)	21/85 (24,7)	37,4 [25,41; 49,37]	2,51 [1,70; 3,72]	3 [3; 4]	<0,001	0,587	
	średnia lub wysoka	36/82 (43,9)	7/32 (21,9)	21,8 [3,93; 39,67]	2,01 [1,00; 4,04]	5 [3; 25]	0,017		
Obecność mutacji związanych z opornością na IAT	Tak	76/121 (62,8)	14/69 (20,3)	44,1 [31,33; 56,94]	3,10 [1,90; 5,04]	3 [2; 4]	<0,001	0,024	
	Nie	42/96 (43,8)	11/34 (32,4)	12,6 [-6,24 to 31,43]	1,35 [0,79; 2,31]	RD = 0,11 [-0,07; 0,30]	0,190		
Stosowanie globulin antylimfocytowych	Tak	53/100 (53,0)	12/49 (24,5)	29,9 [14,30; 45,46]	2,16 [1,28; 3,66]	4 [3; 8]	<0,001	0,713	
	Nie	78/135 (57,8)	16/68 (23,5)	35,0 [21,94; 48,01]	2,46 [1,56; 3,86]	3 [3; 5]	<0,001		
Objawowe zakażenie CMV na początku badania	Tak	10/21 (47,6)	1/8 (12,5)	30,6 [-7,46; 68,57]	3,81 [0,58; 25,15]	3 [2; 27]	0,112	0,600	
	Nie	121/214 (56,5)	27/109 (24,8)	32,5 [22,05; 43,01]	2,28 [1,61; 3,23]	4 [3; 5]	<0,001		

Populacja		MBV	IAT	Wynik porównania			p	p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT/RD [95% CI] <sup>a</sup>		
Dysgeusia	Tak	72/108 (66,7)	2/5 (40,0)	26,7 [-17,18; 70,52]	1,67 [0,56; 4,92]	RD = 0,27 [-0,17; 0,71]	bd	0,758
	Nie	59/127 (46,5)	26/112 (23,2)	<b>23,2</b> [11,56; 34,92]	<b>2,00</b> [1,36; 2,94]	<b>5 [3; 9]</b>	bd	
Upośledzenie czynności nerek na początku badania	Brak (prawidłowa czynność)	46/81 (56,8)	10/39 (25,6)	<b>32,3 [14,47; 50,11]</b>	<b>2,21 [1,26; 3,91]</b>	<b>4 [3; 8]</b>	bd	0,731
	Łagodne	34/71 (47,9)	11/42 (26,2)	<b>21,6 [3,77; 39,39]</b>	<b>1,83 [1,04; 3,21]</b>	<b>5 [3; 25]</b>	bd	
	Umiarkowane	41/60 (68,3)	4/22 (18,2)	<b>49,7 [29,83; 69,51]</b>	<b>3,76 [1,52; 9,27]</b>	<b>2 [2; 4]</b>	bd	
	Ciężkie	3/8 (37,5)	0/3 (0)	-	3,11 [0,21; 47,18]	RD = 0,38 [-0,20; 0,95]	bd	
	Brak danych	7/15 (46,7)	3/11 (27,3)	15,3 [-20,93; 51,48]	1,71 [0,57; 5,17]	RD = 0,19 [-0,17; 0,56]	bd	

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii MBV**

a) Obliczenia własne; b) uwzględniono wartości ogółem.

AD (ang. *adjusted difference*) – różnica skorygowana według typu przeszczepu oraz stężenia DNA CMV w osoczu w punkcie początkowym badania.

O zbliżonej skuteczności MBV w podgrupach z oznaczoną obecnością mutacji warunkujących oporność na leki z grupy IAT lub bez wykrytych mutacji, doniesiono jednak, gdy przeanalizowano dane nie tylko dla pacjentów z potwierdzoną opornością w laboratorium centralnym, ale uwzględniono także dane pozyskane z kart pacjentów (niezależnie od czasu jaki upłynął od badania oporności), co w opinii badaczy ma lepiej odzwierciedlać rzeczywistą praktykę kliniczną. W tym przypadku interakcji pomiędzy grupami nie wykryto, potwierdzając w obu subpopulacjach pacjentów wysoką skuteczność MBV w odniesieniu do uzyskania klirensu wirerii w 8 tyg. leczenia (Tabela 15).

Tabela 15. Ustąpienie wirerii CMV w 8. tyg. badania – analiza w podgrupach, analiza wrażliwości (badanie SOLSTICE) [17]

Populacja		MBV	IAT	Wynik porównania			p	p <sup>a</sup>
		n/N (%)	n/N (%)	Różnica [95% CI]	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT/RD [95% CI] <sup>a</sup>		
<b>Analiza główna</b>								
Obecność mutacji związanych z opornością na IAT	Tak	63/102 (61,8)	16/61 (26,2)	<b>35,5 [21,0; 50,1]</b>	<b>2,35 [1,50; 3,68]</b>	<b>3 [3; 5]</b>	bd	0,879
	Nie	68/128 (53,1)	12/56 (21,4)	<b>31,7 [17,9; 45,5]</b>	<b>2,48 [1,46; 4,20]</b>	<b>4 [3; 6]</b>	bd	

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii MBV**

a) Obliczenia własne

#### 5.1.1.2. NAWRÓT WIREMII CMV

Nawrót wirerii oceniany był w odniesieniu do pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzoną eliminację CMV w dowolnym momencie badania.

Co prawda nawrót wirerii obserwowano znacznie częściej wśród pacjentów leczonych MBV niż IAT, jednak klinicznie istotny nawrót wirerii CMV po 8 tyg. leczenia, który wymagał zastosowania innej terapii przeciw CMV obserwowano ze zbliżoną częstością w obu ramionach (wynik numerycznie niższy w grupie przyjmującej MBV) (Tabela 16).

W całym okresie badania mediana czasu do wystąpienia nawrotu wirerii CMV ogółem była niższa dla ramienia MBV i wyniosła 42,0 (14,0–123,0) dni, z kolei w grupie leczonej IAT wyniosła 45,5 (16,0–89,0) dni (Tabela 17).

Tabela 16.  
Nawrót wirerii u pacjentów, u których osiągnięto klirens wirerii [7, 18, 20]

Punkt końcowy	MBV		IAT		Wynik porównania		P
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNH / NNH / RD [95%CI] <sup>a</sup>			
<b>Nawrót oceniany u pacjentów niezależnie od tego, czy ukończyli 8-tygodniową terapię, do której zostali przypisani</b>							
Nawrót wirerii CMV w ciągu pierwszych 8 tyg. badania	33/184 (17,9)	8/65 (12,3)	1,46 [0,71; 2,99]	RD = 0,06 [-0,04; 0,15]	bd		
Nawrót wirerii CMV w 12-tygodniowym okresie obserwacji	71/184 (38,6)	14/65 (21,5)	<b>1,79 [1,09; 2,95]</b>	<b>NNH = 5 [3; 20]</b>	bd		
Nawrót wirerii CMV ogółem (w całym okresie badania)	104/184 (56,5)	22/65 (33,8)	<b>1,67 [1,16; 2,40]</b>	<b>NNH = 4 [2; 10]</b>	bd		
Klinicznie istotny nawrót wirerii CMV po 8 tyg., który wymagał innej terapii przeciw CMV	34/131 (26,0)	10/28 (35,7)	0,73 [0,41; 1,29]	RD = -0,10 [-0,29; 0,10]	bd		
<b>Analiza w populacji pacjentów, którzy otrzymywali interwencję przez 8 tyg., do której zostali przypisani</b>							
Nawrót wirerii CMV w ciągu pierwszych 8 tyg.	28/183 (15,2)	4/37 (9,7)	1,42 [0,53; 3,79]	RD = 0,04 [-0,07; 0,16]	bd		
Nawrót wirerii CMV w 12-tygodniowym okresie obserwacji	75/183 (40,9)	13/37 (35,5)	1,17 [0,73; 1,87]	RD = 0,06 [-0,11; 0,23]	bd		
Nawrót wirerii CMV ogółem (w całym okresie badania)	103/183 (56,1)	17/37 (45,2)	1,23 [0,84; 1,78]	RD = 0,10 [-0,07; 0,28]	bd		
<b>Analiza w populacji pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie podczas przyjmowania terapii (on treatment), do której zostali przypisani<sup>b</sup></b>							
Nawrót wirerii CMV w ciągu pierwszych 8 tyg.	37/235 (15,8)	5/117 (4,6)	<b>3,68 [1,49; 9,13]</b>	<b>NNH = 8 [5; 18]</b>	bd		
<b>Analiza w populacji pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie w czasie, gdy pacjent nie przyjmował terapii (off treatment), do której został przypisany<sup>c</sup></b>							
Nawrót wirerii CMV podczas nie przyjmowania przydzielonej interwencji <sup>d</sup>	96/235 (40,8)	34/117 (29,2)	<b>1,41 [1,02; 1,94]</b>	<b>NNH = 8 [4; 69]</b>	bd		

Kolorem różowym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii IAT**

a) Obliczenia własne; b) Analiza obejmuje okres od rozpoczęcia leczenia do wcześniejszego zakończenia leczenia lub zakończenia 8-tyg. okresu leczenia; c) Analiza obejmuje okres od momentu wcześniejszego zakończenia leczenia lub zakończenia 8-tyg. okresu leczenia do końca okresu obserwacji.

Tabela 17.  
Czas do nawrotu wirerii CMV [7, 18, 20]

Punkt końcowy	MBV		IAT		Wartość p
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	
Czas do wystąpienia nawrotu wirerii CMV ogółem (w całym okresie badania) [dni]	235	42,0 (14,0–123,0)	117	45,5 (16,0–89,0)	bd

### 5.1.1.3. WYSTĄPIENIE OPORNOŚCI NA LEKI PODCZAS STOSOWANIA TERAPII

Wystąpienie substytucji aminokwasów związanych z opornością na MBV wśród pacjentów z dostępem do danych genotypowych obserwowano u 29% badanych z grupy leczonej MBV oraz u 24% leczonych MBV w terapii ratunkowej. U 21% pacjentów leczonych w ramieniu MBV mutacje warunkujące oporność na MBV powstały w pierwszych 8 tyg. terapii, a u 8% – po zakończeniu leczenia (Tabela 18). Mediana czasu od rozpoczęcia terapii MBV do wystąpienia mutacji wyniosła 56 dni zakres (26–130) dni.

Tabela 18.  
Wystąpienie oporności na MBV raportowane w badaniu SOLSTICE [18, 20]

Punkt końcowy	MBV	IAT
	n/N (%)	n/N (%)
<i>baseline</i>	1/214 (0,5)	3/100 (3,0)
Wystąpienie oporności na MBV		
w pierwszych 8 tyg. leczenia	45/214 (21,0)	0/100 (0)
po zakończeniu leczenia	17/214 (7,9)	0/100 (0)
Wykrycie mutacji związanych z opornością na MBV wśród pacjentów z dostępem do danych genotypowych (post-baseline)	60/214 (29,0)	nd
Populacja pacjentów, którzy otrzymywali terapię ratunkową MBV		
Wystąpienie oporności na MBV		
<i>baseline</i>	nd	1/17 (5,9)
<i>post-baseline</i>	nd	4/17 (23,5)

Oporność na leki przeciwwirusowe, która wystąpiła w trakcie leczenia zaordynowaną w ramach badania SOLSTICE terapią przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.  
Wystąpienie oporności na leki przeciw CMV w badaniu SOLSTICE [16]

Punkt końcowy	MBV	IAT	Terapia ratunkowa MBV
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Wystąpienie oporności na IAT	46/234 (19,7)	11/94 (11,7)	5/22 (22,7)
Wystąpienie oporności na MBV	60/234 (25,6)	0/94 (0)	5/22 (22,7)
Wystąpienie mutacji UL97	24/234 (11,1)	NR	NR
Populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, a następnie mieli nawrót wiremii			
Wystąpienie oporności na IAT	9/66 (13,6)	3/11 (27,3)	NR
Wystąpienie oporności na MBV	11/66 (16,7)	NR	NR
Wystąpienie mutacji UL97	1/66 (1,5)	NR	NR
Populacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie			
Wystąpienie oporności na IAT	37/103 (35,9)	8/66 (12,1)	NR
Wystąpienie oporności na MBV	49/103 (47,6)	NR	NR
Wystąpienie mutacji UL97	23/103 (22,3)	NR	NR
Populacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie i doświadczyli nawrotu			



Punkt końcowy	MBV	IAT	Terapia ratunkowa MBV
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Wystąpienie oporności na IAT	18/29 (62,1)	NR	NR
Wystąpienie oporności na MBV	25/29 (86,2)	NR	NR
Wystąpienie mutacji UL97	15/29 (51,7)	NR	NR

NR – nie raportowano

W protokole badania SOLSTICE nie określono sposobu wyboru leczenia i monitorowania 65 pacjentów, u których wystąpiła oporność na MBV. W czasie 4 tyg. od zakończenia przyjmowania MBV (lub pierwszego potwierdzenia mutacji warunkującej oporność na MBV, jeżeli nastąpiło później), 31 pacjentów otrzymało (wal)gancyklowir, 27 chorym zaordynowano foskarnet, w 2 przypadkach zdecydowano o terapii cydofowirem, a 7 pacjentów otrzymało letermowir. Niektórzy pacjenci otrzymali więcej niż jedną terapię, a dla 13 leczonych nie było dostępnych danych. Spośród 52 pacjentów dla których dostępne były informacje na temat dalszego przebiegu leczenia, 30 uzyskało eliminację wirerii w czasie 2 mies. od zakończenia przyjmowania MBV, w tym 13/21 (61,9) u których wystąpiły mutacje UL97 (F342Y lub C480F), które warunkują oporność krzyżową na gancyklowir. Wśród 19 pacjentów z C480F, 12 uzyskało eliminację wirerii, w tym 8 chorych, którzy otrzymywali wyłącznie (wal)gancyklowir. U 2 pacjentów z F342Y stosowano foskarnet, 1 z nich odpowiedział na terapię.

#### 5.1.1.4. ŚMIERTELNOŚĆ

W badaniu SOLSTICE nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia zgonów ogółem, ani zgonów z powodu zakażenia CMV pomiędzy grupą leczoną MBV, a ramieniem otrzymującym IAT. Mediana czasu do wystąpienia zgonu wyniosła 55 dni w grupie leczonej MBV oraz 73 dni w ramieniu IAT (Tabela 20, Tabela 21).

Tabela 20.  
Zgony raportowane w badaniu SOLSTICE dla porównania MBV vs IAT [7, 18, 20]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV	IAT	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD [95%CI] <sup>a</sup>	
Zgon ogółem	20	27/235 (11,5)	13/117 (11,1)	1,03 [0,55; 1,93]	0,004 [-0,07; 0,07]	bd
Zgon z powodu zakażenia CMV	20	4/235 (1,7)	4 <sup>b</sup> /117 (3,4)	0,50 [0,13; 1,96]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd

OB – okres obserwacji.

a) Obliczenia własne; b) w tym 1 pacjent, którego zgon nastąpił w 3. dniu po rozpoczęciu terapii ratunkowej MBV.

Tabela 21.  
Czas do wystąpienia zgonu – niezależnie od przyczyny z jakiej wystąpił zgon [18]

Punkt końcowy	MBV		IAT		Wartość p
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	
Czas do wystąpienia zgonu ogółem [dni]	235	55,0 (3,0–182,0)	117	73,0 (13,0–186,0)	bd

## 5.1.2. Bezpieczeństwo

Ryzyko wystąpienia AE ogółem było istotnie statystycznie większe wśród pacjentów leczonych MBV, w porównaniu z ryzykiem w grupie otrzymującej IAT, przy czym w grupie przyjmującej MBV, wyższa była mediana czasu ekspozycji na leczenie niż w ramieniu kontrolnym (57 dni vs 34 dni). Dodatkowo, w grupie otrzymującej MBV znamienne niższe było ryzyko AE prowadzących do przerwania leczenia oraz ciężkich AE związanych z leczeniem. W analizie uwzględniającej rodzaj zdarzenia zaobserwowano, że pacjenci leczeni MBV w porównaniu do chorych z grupy IAT, istotnie statystycznie rzadziej doświadczali neutropenii oraz hipokaliemii, natomiast częściej dysgeusii.

Szczegółowe zestawienie oceny profilu bezpieczeństwa MBV względem IAT przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22), a porównanie MBV względem poszczególnych składowych IAT (tj. (wal)gancyklowir, foskarnet, cydofowir) zaprezentowano w kolejnej tabeli (Tabela 23). Dostępne są także wyniki analizy bezpieczeństwa terapii ratunkowej MBV (Tabela 24). W aneksie przedstawiono także bezpieczeństwo stosowania MBV w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj przeszczepu (Aneks A, Tabela 35)

Tabela 22.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa MBV vs IAT [7, 18, 20]

AE	OI [tyg.]	MBV	IAT	Wynik porównania		P	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNH / NNT / RD [95%CI] <sup>a</sup>		
TEAE	Ogółem	8 <sup>b</sup>	228/234 (97,4)	106/116 (91,4)	1,07 [1,005; 1,13]	NNH = 16 [8; 177]	bd
	Związane z leczeniem	8 <sup>b</sup>	141/234 (60,3)	57/116 (49,1)	1,23 [0,99; 1,52]	NNH = 8 [4; 1438]	bd
	Prowadzące do przerwania leczenia	8 <sup>b</sup>	31/234 (13,2)	37/116 (31,9)	0,42 [0,27; 0,63]	NNT = 6 [4; 11]	bd
	Prowadzące do utraty z badania	8 <sup>b</sup>	17/234 (7,3)	9/116 (7,8)	0,94 [0,43; 2,04]	RD = -0,005 [-0,06; 0,05]	bd
SAE	Ogółem	8 <sup>b</sup>	90/234 (38,5)	43/116 (37,1)	1,04 [0,78; 1,38]	RD = 0,01 [-0,09; 0,12]	bd
	Związane z leczeniem	8 <sup>b</sup>	12/234 (5,1)	17/116 (14,7)	0,35 [0,17; 0,71]	NNT = 11 [7; 41]	bd
	Prowadzące do przerwania leczenia	8 <sup>b</sup>	20/234 (8,5)	17/116 (14,7)	0,58 [0,32; 1,07]	RD = -0,06 [-0,13; 0,01]	bd
	Zgony	8 <sup>b</sup>	16/234 (6,8)	6/116 (5,2)	1,32 [0,53; 3,29]	RD = 0,02 [-0,04; 0,07]	bd
	Zgony związane z leczeniem	8 <sup>b</sup>	1/234 (0,4)	1/116 (0,9)	0,50 [0,03; 7,85]	RD = -0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Dysgeusia	8 <sup>b</sup>	87/234 (37,2)	4/116 (3,4)	10,78 [4,06; 28,65]	NNH = 2 [2; 3]	bd	
Zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych we krwi	8 <sup>b</sup>	21/234 (9,0)	1/116 (0,9)	10,41 [1,42; 76,44]	NNH = 12 [8; 24]	bd	
Ból głowy	8 <sup>b</sup>	19/234 (8,1)	15/116 (12,9)	0,63 [0,33; 1,19]	RD = -0,05 [-0,12; 0,02]	bd	
Parestezja	8 <sup>b</sup>	4/234 (1,7)	5/116 (4,3)	0,40 [0,11; 1,45]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	bd	
Neutropenia	8 <sup>b</sup>	22/234 (9,4)	26/116 (22,4)	0,42 [0,25; 0,71]	NNT = 8 [5; 22]	bd	

AE	OI [tyg.]	MBV	IAT	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNH / NNT / RD [95%CI] <sup>a</sup>	
Niedokrwistość	8 <sup>b</sup>	29/234 (12,4)	14/116 (12,1)	1,03 [0,56; 1,87]	RD = 0,003 [-0,07; 0,08]	bd
Leukopenia	8 <sup>b</sup>	7/234 (3,0)	8/116 (6,9)	0,43 [0,16; 1,17]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	bd
Biegunka	8 <sup>b</sup>	44/234 (18,8)	24/116 (20,7)	0,91 [0,58; 1,42]	RD = -0,02 [-0,11; 0,07]	bd
Nudności	8 <sup>b</sup>	50/234 (21,4)	25/116 (21,6)	0,99 [0,65; 1,52]	RD = -0,002 [-0,09; 0,09]	bd
Wymioty	8 <sup>b</sup>	33/234 (14,1)	19/116 (16,4)	0,86 [0,51; 1,45]	RD = -0,02 [-0,10; 0,06]	bd
Zmęczenie	8 <sup>b</sup>	28/234 (12,0)	10/116 (8,6)	1,39 [0,70; 2,76]	RD = 0,03 [-0,03; 0,10]	bd
Obrzęk obwodowy	8 <sup>b</sup>	17/234 (7,3)	9/116 (7,8)	0,94 [0,43; 2,04]	RD = -0,005 [-0,06; 0,05]	bd
Gorączka	8 <sup>b</sup>	24/234 (10,3)	17/116 (14,7)	0,70 [0,39; 1,25]	RD = -0,04 [-0,12; 0,03]	bd
Zwiększenie wiremii CMV	8 <sup>b</sup>	24/234 (10,3)	6/116 (5,2)	1,98 [0,83; 4,72]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	bd
Hipokaliemia	8 <sup>b</sup>	8/234 (3,4)	11/116 (9,5)	<b>0,36 [0,15; 0,87]</b>	<b>NNT = 17 [9; 407]</b>	bd
Hipomagnezemia	8 <sup>b</sup>	9/234 (3,8)	10/116 (8,6)	0,45 [0,19; 1,07]	RD = -0,05 [-0,10; 0,01]	bd
Hipofosfatemia	8 <sup>b</sup>	4/234 (1,7)	5/116 (4,3)	0,40 [0,11; 1,45]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Ostra niewydolność nerek	8 <sup>b</sup>	20/234 (8,5)	11/116 (9,5)	0,90 [0,45; 1,82]	RD = -0,01 [-0,07; 0,05]	bd
Nadciśnienie	8 <sup>b</sup>	9/234 (3,8)	8/116 (6,9)	0,56 [0,22; 1,41]	RD = -0,03 [-0,08; 0,02]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii MBV**

Kolorem różowym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii IAT**

a) Obliczenia własne; b) Mediana (zakres) wyniosła 57 (2–64) dni dla grupy leczonej MBV oraz 34 (4–64) dni dla grupy kontrolnej.

Tabela 23.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa MBV vs poszczególne terapie podawane w ramieniu komparatora [7, 18–20]

AE	OI [tyg.]	MBV	(wal)gancykl owir	foskarnet	cydofowir	Wynik porównania MBV vs (wal)gancyklowir		Wynik porównania MBV vs foskarnet		Wynik porównania MBV vs cydofowir		
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNH / NNT / RD [95%CI] <sup>a</sup>	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNH / NNT / RD [95%CI] <sup>a</sup>	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNH / NNT / RD [95%CI] <sup>a</sup>	
TEAE	Ogółem	8 <sup>b</sup>	228/234 (97,4)	51/56 (91,1)	43/47 (91,5)	5/6 (83,3)	1,07 [0,98; 1,16]	RD = 0,06 [-0,01; 0,14]	1,06 [0,97; 1,16]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	1,17 [0,82; 1,67]	RD = 0,14 [-0,16; 0,44]
	Związane z leczeniem	8 <sup>b</sup>	141/234 (60,3)	23/56 (41,1)	29/47 (61,7)	2/6 (33,3)	<b>1,47 [1,05; 2,04]</b>	<b>NNH = 5 [2; 20]</b>	0,98 [0,76; 1,25]	RD = -0,01 [-0,17; 0,14]	1,81 [0,58; 5,63]	RD = 0,27 [- 0,11; 0,65]
SAE	Ogółem	8 <sup>b</sup>	90/234 (38,5)	21/56 (37,5)	20/47 (42,6)	2/6 (33,3)	1,03 [0,70; 1,49]	RD = 0,01 [-0,13; 0,15]	0,90 [0,62; 1,31]	RD = -0,04 [-0,20; 0,11]	1,15 [0,37; 3,62]	RD = 0,05 [-0,33; 0,43]
Dysgeusia	8 <sup>b</sup>	87/234 (37,2)	2/56 (3,6)	0/47 (0,0)	1/6 (16,7)	<b>10,41 [2,64; 41,01]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>	<b>35,74 [2,26; 566,08]</b>	<b>NNH = 2 [2; 3]</b>	2,23 [0,37; 13,45]	RD = 0,21 [-0,10; 0,51]	
Ból głowy	8 <sup>b</sup>	19/234 (8,1)	6/56 (10,7)	8/47 (17,0)	0/6 (0,0)	0,76 [0,32; 1,81]	RD = -0,03 [-0,11; 0,06]	0,48 [0,22; 1,02]	RD = -0,09 [-0,20; 0,02]	1,16 [0,08; 17,37]	RD = 0,08 [-0,14; 0,31]	
Parestezja	8 <sup>b</sup>	4/234 (1,7)	0/56 (0,0)	5/47 (10,6)	0/6 (0,0)	2,18 [0,12; 39,97]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	0,16 [0,04; 0,58]	RD = -0,09 [-0,18; 0,0004]	0,27 [0,02; 4,51]	RD = 0,02 [-0,21; 0,24]	
Neutropenia	8 <sup>b</sup>	22/234 (9,4)	19/56 (33,9)	7/47 (14,9)	0/6 (0,0)	<b>0,28 [0,16; 0,48]</b>	<b>NNT = 5 [3; 9]</b>	0,63 [0,29; 1,39]	RD = -0,05 [-0,16; 0,05]	1,34 [0,09; 19,94]	RD = 0,09 [-0,13; 0,32]	
Niedokrwistość	8 <sup>b</sup>	29/234 (12,4)	4/56 (7,1)	9/47 (19,1)	0/6 (0,0)	1,74 [0,64; 4,73]	RD = 0,05 [-0,03; 0,13]	0,65 [0,33; 1,28]	RD = -0,07 [-0,19; 0,05]	1,76 [0,12; 25,95]	RD = 0,12 [-0,10; 0,35]	
Leukopenia	8 <sup>b</sup>	7/234 (3,0)	7/56 (12,5)	1/47 (2,1)	0/6 (0,0)	<b>0,24 [0,09; 0,65]</b>	<b>NNT = 11 [6; 174]</b>	1,41 [0,18; 11,16]	RD = 0,01 [-0,04; 0,06]	0,45 [0,03; 7,08]	RD = 0,03 [-0,19; 0,25]	
Biegunka	8 <sup>b</sup>	44/234 (18,8)	13/56 (23,2)	9/47 (19,1)	1/6 (16,7)	0,81 [0,47; 1,40]	RD = -0,04 [-0,17; 0,08]	0,98 [0,52; 1,87]	RD = -0,003 [-0,13; 0,12]	1,13 [0,18; 6,89]	RD = 0,02 [-0,28; 0,32]	
Nudności	8 <sup>b</sup>	50/234 (21,4)	8/56 (14,3)	14/47 (29,8)	1/6 (16,7)	1,50 [0,75; 2,97]	RD = 0,07 [-0,03; 0,18]	0,72 [0,43; 1,19]	RD = -0,08 [-0,23; 0,06]	1,28 [0,21; 7,80]	RD = 0,05 [-0,26; 0,35]	
Wymioty	8 <sup>b</sup>	33/234 (14,1)	7/56 (12,5)	8/47 (17,0)	2/6 (33,3)	1,13 [0,53; 2,42]	RD = 0,02 [-0,08; 0,11]	0,83 [0,41; 1,68]	RD = -0,03 [-0,15; 0,09]	0,42 [0,13; 1,37]	RD = -0,19 [-0,57; 0,19]	
Zmęczenie	8 <sup>b</sup>	28/234 (12,0)	7/56 (12,5)	3/47 (6,4)	0/6 (0,0)	0,96 [0,44; 2,08]	RD = -0,01 [-0,10; 0,09]	1,87 [0,59; 5,91]	RD = 0,06 [-0,03; 0,14]	1,70 [0,11; 25,09]	RD = 0,12 [-0,11; 0,35]	
Obrzęk obwodowy	8 <sup>b</sup>	17/234 (7,3)	3/56 (5,4)	5/47 (10,6)	0/6 (0,0)	1,36 [0,41; 4,47]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]	0,68 [0,26; 1,76]	RD = -0,03 [-0,13; 0,06]	1,04 [0,07; 15,65]	RD = 0,07 [-0,15; 0,30]	

AE	OI [tyg.]	MBV	(wal)gancyklowir	foskarnet	cydofowir	Wynik porównania MBV vs (wal)gancyklowir		Wynik porównania MBV vs foskarnet		Wynik porównania MBV vs cydofowir	
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNH / NNT / RD [95%CI] <sup>a</sup>	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNH / NNT / RD [95%CI] <sup>a</sup>	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNH / NNT / RD [95%CI] <sup>a</sup>
Gorączka	8 <sup>b</sup>	24/234 (10,3)	6/56 (10,7)	9/47 (19,1)	2/6 (33,3)	0,96 [0,41; 2,23]	RD = -0,005 [-0,09; 0,09]	0,54 [0,27; 1,08]	RD = -0,09 [-0,21; 0,03]	0,31 [0,09; 1,01]	RD = -0,23 [-0,61; 0,15]
Zwiększenie wiremii CMV	8 <sup>b</sup>	24/234 (10,3)	4/56 (7,1)	1/47 (2,1)	0/6 (0,0)	1,44 [0,52; 3,97]	RD = 0,03 [-0,05; 0,11]	4,82 [0,67; 34,76]	<b>NNH = 12 [7; 40]</b>	1,46 [0,10; 21,66]	RD = 0,10 [-0,12; 0,33]
Hipokaliemia	8 <sup>b</sup>	8/234 (3,4)	1/56 (1,8)	9/47 (19,1)	1/6 (16,7)	1,91 [0,24; 15,00]	RD = 0,02 [-0,03; 0,06]	<b>0,18 [0,07; 0,44]</b>	<b>NNT = 7 [4; 24]</b>	0,21 [0,03; 1,39]	RD = -0,13 [-0,43; 0,17]
Hipomagnezemia	8 <sup>b</sup>	9/234 (3,8)	2/56 (3,6)	7/47 (14,9)	1/6 (16,7)	1,08 [0,24; 4,85]	RD = 0,003 [-0,05; 0,06]	<b>0,26 [0,10; 0,66]</b>	<b>NNT = 10 [5; 174]</b>	0,23 [0,03; 1,54]	RD = -0,13 [-0,43; 0,17]
Hipofosfatemia	8 <sup>b</sup>	4/234 (1,7)	0/56 (0,0)	5/47 (10,6)	0/6 (0,0)	2,18 [0,12; 39,97]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	0,16 [0,04; 0,58]	RD = -0,09 [-0,18; 0,0004]	0,27 [0,02; 4,51]	RD = 0,02 [-0,21; 0,24]
Ostra niewydolność nerek	8 <sup>b</sup>	20/234 (8,5)	1/56 (1,8)	10/47 (21,3)	0/6 (0,0)	4,79 [0,66; 34,91]	<b>NNH = 14 [8; 56]</b>	<b>0,40 [0,20; 0,80]</b>	<b>NNT = 8 [5; 203]</b>	1,22 [0,08; 18,22]	RD = 0,09 [-0,14; 0,31]
Nadciśnienie	8 <sup>b</sup>	9/234 (3,8)	1/56 (1,8)	6/47 (12,8)	0/6 (0,0)	2,15 [0,28; 16,65]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]	0,30 [0,11; 0,81]	RD = -0,09 [-0,19; 0,01]	0,57 [0,04; 8,79]	RD = 0,04 [-0,19; 0,26]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii MBV**

Kolorem różowym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii (wal)gancyklowirem**

W badaniu nie raportowano wartości p.

a) Obliczenia własne; b) Mediana (zakres) wyniosła 57 (2–64) dni dla grupy leczonej MBV oraz 34 (4–64) dni dla grupy kontrolnej.

**Tabela 24.**  
**Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania terapii ratunkowej MBV [15]**

	AE	OI [tyg.]	MBV
			n/N (%)
TEAE	Ogółem	8	22/22 (100)
	Związane z leczeniem	8	13/22 (59,1)
	Prowadzące do przerwania leczenia	8	1/22 (4,5)
	Prowadzące do utraty z badania	8	0/22 (0)
SAE	Ogółem	8	11/22 (50,0)
	Związane z leczeniem	8	1/22 (4,5)
	Prowadzące do przerwania leczenia	8	0/22 (0)
	Zgony	8	1/22 (4,5)
	Zgony związane z leczeniem	8	0/22 (0)
	Zaburzenia smaku	8	11/22 (50,0)
	Neutropenia	8	0/22 (0)
	Nudności	8	12/22 (54,5)
	Wymioty	8	12/22 (54,5)
	Biegunka	8	12/22 (54,5)
	Ostra niewydolność nerek	8	3/22 (13,6)

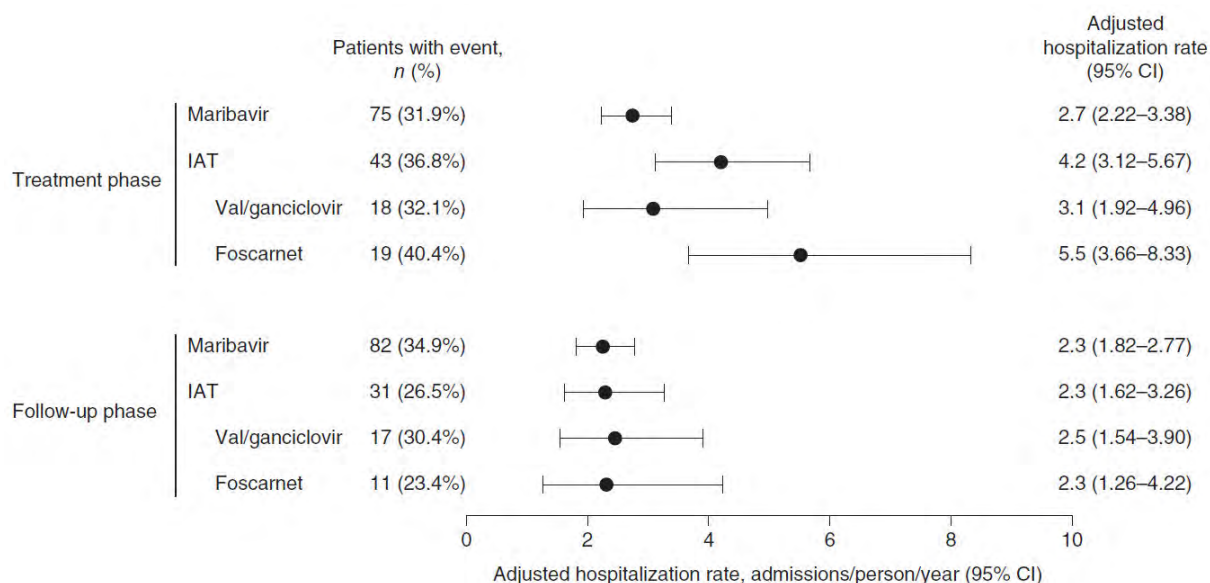
### 5.1.3. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej

Średni czas leczenia pacjentów w ramieniu MBV wynosił 52,0 dni, a w ramieniu IAT 37,5 dnia, natomiast okres obserwacji (FU) wynosił odpowiednio 80,8 oraz 58,1 dnia. W okresie interwencji (8 tyg.) hospitalizacji poddano 31,9% pacjentów leczonych MBV oraz 36,8% pacjentów otrzymujących IAT (Rysunek 7, Rysunek 8). W analizie uwzględniającej korektę względem czasu ekspozycji na terapię, po 8 tyg. średnia roczna liczba hospitalizacji była mniejsza o 34,8%, a średni roczny czas trwania hospitalizacji był krótszy o 53,8% (Tabela 25).

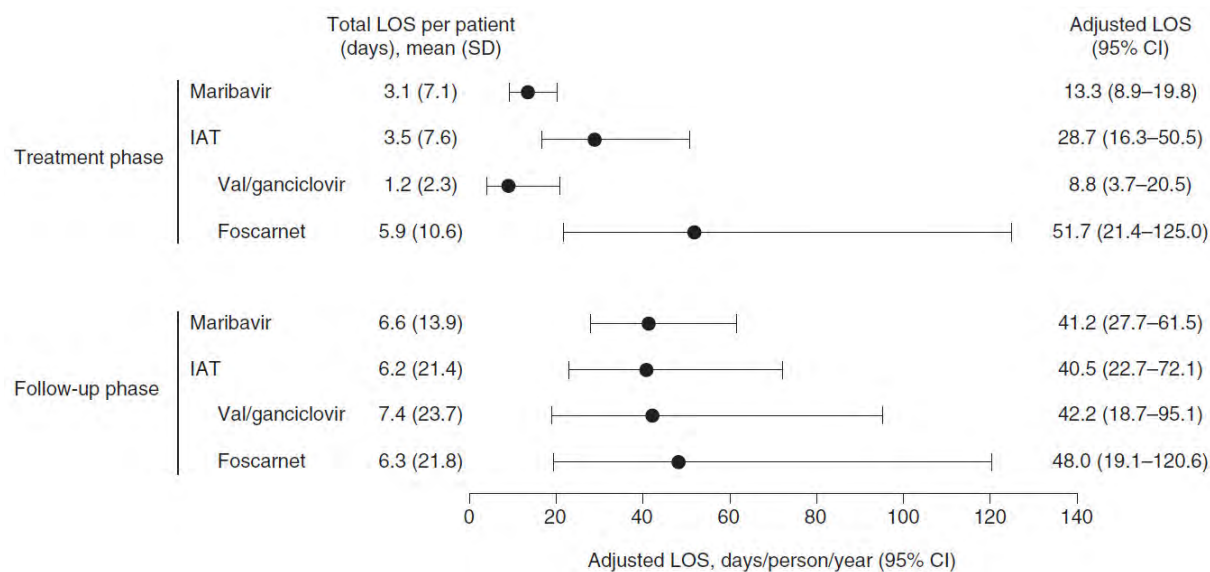
W trakcie trwania badania SOLSTICE, 22 pacjentów spełniło kryteria dla terapii ratunkowej MBV. Skorygowany wskaźnik hospitalizacji został zredukowany o 60,6% po przyjęciu terapii ratunkowej MBV w porównaniu do leczenia IAT przed otrzymaniem terapii ratunkowej, a różnica była istotna statystycznie (Rysunek 9, Tabela 26). Skorygowany czas pobytu w szpitalu był dłuższy przed otrzymaniem terapii ratunkowej, niż po otrzymaniu MBV, jednak różnica nie była istotna statystycznie (Rysunek 10, Tabela 26).

Analiza uwzględniająca przyczynę pobytu w szpitalu wskazuje, że ryzyko hospitalizacji z powodów związanych z zakażeniem CMV było podobne w ramieniu MBV oraz IAT (16,2% oraz 12,8%), jednak odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodów związanych z leczeniem zakażenia CMV był niższy w ramieniu MBV niż ramieniu IAT (6,8% vs 14,5%). Pacjenci leczeni MBV byli rzadziej hospitalizowani z powodu neutropenii, niż chorzy przyjmujący (wal)gancyklowir (1,7% vs 10,7%). Dodatkowo, w grupie leczonej MBV miało miejsce mniej hospitalizacji spowodowanych zaburzeniami czynności nerek niż wśród leczonych foscarnetem (4,7% vs 12,8%).

**Rysunek 7.**  
Skorygowany wskaźnik hospitalizacji w badaniu SOLSTICE [14]



**Rysunek 8.**  
Skorygowany czas hospitalizacji w badaniu SOLSTICE [14]



**Tabela 25.**  
Skorygowana względem czasu leczenia liczba przyjęć do szpitala i czas pobytu na pacjenta w ciągu roku dla porównania MBV vs IAT [14]

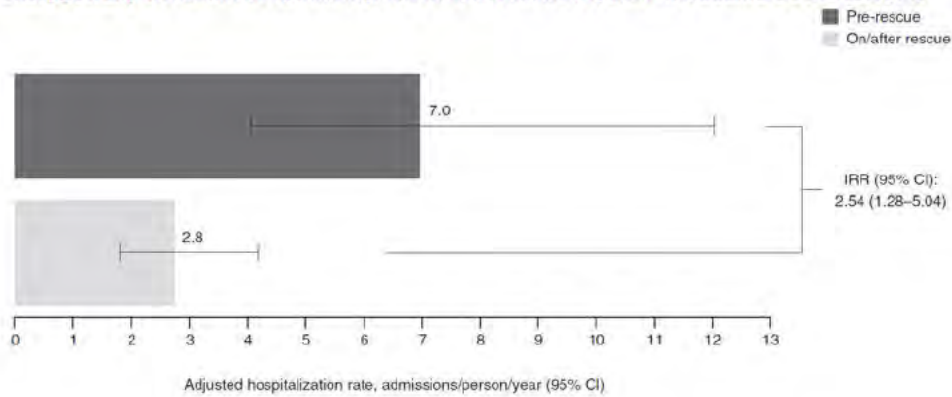
Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV		IAT		Wynik porównania	
		N	Liczba / osobę / rok [95% CI]	N	Liczba / osobę / rok [95% CI]	IRR [95% CI]	Wartość p
Skorygowany wskaźnik hospitalizacji [liczba przyjęć]	8 <sup>a</sup>	235	2,7 [2,22; 3,38]	117	4,2 [3,12; 5,67]	<b>0,65 [0,45; 0,94]</b>	<b>0,021</b>
	12 <sup>b</sup>	235	2,3 [1,82; 2,77]	117	2,3 [1,62; 3,26]	bd	bd
Skorygowany czas hospitalizacji [liczba dni]	8 <sup>a</sup>	235	13,3 [8,9; 19,8]	117	28,7 [16,3; 50,5]	<b>0,46 [0,23; 0,92]</b>	<b>0,029</b>
	12 <sup>b</sup>	235	41,2 [27,7; 61,5]	117	40,5 [22,7; 72,1]	1,02 [0,51; 2,06]	0,959

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii MBV**

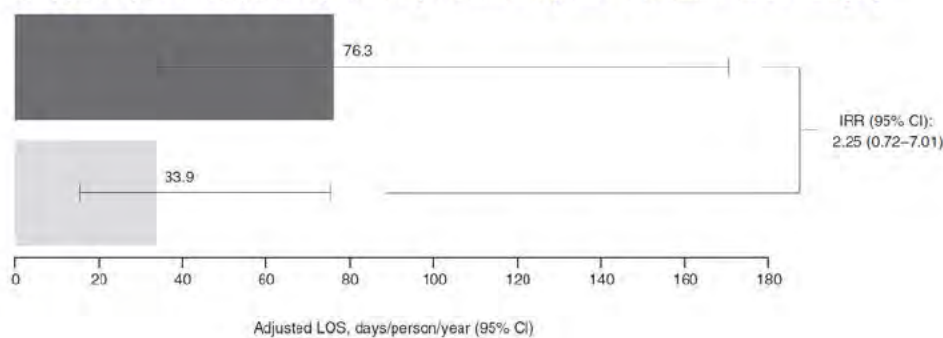
IRR (ang. *incidence rate ratio*) – iloraz wskaźnika częstości; OB – okres obserwacji.

a) Średnia dla czasu leczenia wyniosła 52 dni w ramieniu MBV oraz 37,5 dnia w ramieniu IAT; b) Średnia dla okresu FU (ang. *follow-up*) wyniosła 80,8 dnia w ramieniu leczonym MBV oraz 58,1 dnia w ramieniu IAT.

**Rysunek 9.**  
Skorygowany wskaźnik hospitalizacji dla terapii ratunkowej MBV w badaniu SOLSTICE [14]



**Rysunek 10.**  
Skorygowany czas hospitalizacji dla terapii ratunkowej MBV w badaniu SOLSTICE [14]





**Tabela 26.**  
Skorygowana względem czasu leczenia liczba przyjęć do szpitala i czas pobytu na pacjenta w ciągu roku dla terapii ratunkowej MBV [14]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	IAT przed otrzymaniem terapii ratunkowej		Terapia ratunkowa MBV		Wynik porównania	
		N	Liczba / osobę / rok [95% CI]	N	Liczba / osobę / rok [95% CI]	IRR [95% CI]	Wartość p
Skorygowany wskaźnik hospitalizacji [liczba przyjęć]	8 <sup>a</sup>	22	7,0 [bd]	22	2,8 [bd]	<b>2,54 [1,28; 5,04]</b>	<b>0,008</b>
Skorygowany czas hospitalizacji [liczba dni]	12 <sup>a</sup>	22	76,3 [bd]	22	33,9 [bd]	2,25 [0,72; 7,01]	0,161

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii ratunkowej MBV**, w porównaniu do leczenia IAT przed otrzymaniem terapii ratunkowej

IRR (ang. *incidence rate ratio*) – iloraz wskaźnika częstości; OB – okres obserwacji.

a) Średni czas leczenia przed otrzymaniem terapii ratunkowej – 30,9 dni, a po otrzymaniu terapii ratunkowej MBV – 132,8 dni

#### 5.1.4. Efekty terapii MBV po roku od rozpoczęcia badania SOLSTICE

Uzupełniające dane po dodatkowych 32 tyg. od zakończenia badania SOLSTICE dotyczące przeżycia całkowitego przeanalizowano retrospektywnie i przedstawiono dla 109 pacjentów przypisanych do ramienia MBV. Dane zaprezentowano w populacji ogółem, oraz w podgrupach ze względu na rodzaj przeszczepu (68 pacjentów po SOT oraz 41 pacjentów po HSCT).

W momencie analizy danych liczba zgonów ogółem wyniosła 17 (15,6%), a w podgrupach odpowiednio 3 (4,4%) pacjentów po SOT oraz 14 (34,1%) pacjentów po HSCT. Przyczyny zgonów były związane z zakażeniem CMV w 2 przypadkach, infekcje inne niż CMV spowodowały zgon 6 pacjentów po HSCT, nawrót choroby podstawowej wystąpił u 4 pacjentów po HSCT, zgon na skutek czynników związanych z przeszczepieniem miał miejsce u 1 pacjenta po HSCT, anemia po przeszczepieniu płuc z towarzyszącym idiopatycznym włóknieniem płuc była przyczyną zgonu 1 pacjenta, pogorszenie niewydolności nerek i osłabienie podczas leczenia foskarnetem w warunkach domowych nastąpiło przed zgonem 1 pacjenta po SOT, ostra białaczka limfoblastyczna wystąpiła u 1 pacjenta po HSCT, szok septyczny poprzedzał zgon 1 pacjenta po HSCT. Prawdopodobieństwo przeżycia po roku od rozpoczęcia terapii MBV wyniosło 0,84 (Tabela 27).

W badaniu oceniano także punkty końcowe związane z przeprowadzonym przeszczepieniem. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła utrata przeszczepu, ani konieczność powtórnego przeszczepienia (Tabela 27). W grupie pacjentów po SOT, u 4 (5,9%) wystąpiło ostre odrzucenie przeszczepu, u 2 (2,9%) – przewlekłe odrzucenie przeszczepu i u 2 (2,9%) stwierdzono inne powikłania. Po 52 tyg. 61 (89,7%) pacjentów miało zachowaną czynność przeszczepu, 6 (8,8%) pacjentów miało zachowaną czynność przeszczepu z jednocześnie występującymi powikłaniami, u 1 (1,5%) pacjenta nie było informacji o rodzaju powikłania, które wystąpiło. Wśród chorych po HSCT, 16 (39,0%) doświadczyło 17 powikłań, 1 (2,4%) pacjent doświadczył ostrej GvHD i nawrotu białaczki. Spośród 17 powikłań, 11 stanowiła ostra postać GvHD, 5 – przewlekła GvHD i 1 nawrót

białaczki. Przeprowadzono analizę wrażliwość dla czasu do zdarzenia, definiowanego jako powikłanie związane z przeszczepieniem lub zgon, wpływ tej analizy na wyniki określono jako minimalny.

Tabela 27.  
Prawdopodobieństwo przeżycia, śmiertelność oraz czynność przeszczepu oceniane po 12 mies. od rozpoczęcia terapii MBV [21]

Punkt końcowy	Ogółem	SOT	HSCT
<b>Prawdopodobieństwo przeżycia [95%CI]</b>	0,84 [0,76; 0,90]	0,96 [0,87; 0,99]	0,65 [0,48; 0,77]
<b>Liczba zgonów, n/N (%)</b>	17/109 (15,6)	3/68 (4,4)	14/41 (34,1)
<b>Przyczyny zgonów, n/N (%)</b>			
<b>związane z zakażeniem CMV</b>	2/109 (11,8)	1/68 (33,3)	1/41 (7,1)
<b>infekcje inne niż CMV</b>	6/109 (35,3)	0/68 (0,0)	6/41 (42,9)
<b>związane z przeszczepieniem</b>	1/109 (5,9)	0/68 (0,0)	1/41 (7,1)
<b>anemia<sup>a</sup></b>	1/109 (5,9)	1/68 (33,3)	0/41 (0,0)
<b>niewydolność nerek<sup>b</sup></b>	1/109 (5,9)	1/68 (33,3)	0/41 (0,0)
<b>ostra białaczka limfoblastyczna</b>	1/109 (5,9)	0/68 (0,0)	1/41 (7,1)
<b>szok septyczny</b>	1/109 (5,9)	0/68 (0,0)	1/41 (7,1)
<b>nawrót choroby podstawowej</b>	4/109 (3,7)	0/68 (0,0)	4/41 (9,8)
<b>Utrata przeszczepu lub konieczność ponownej transplantacji, n/N (%)</b>	0/109 (0,0)	0/68 (0,0)	0/41 (0,0)
<b>Wystąpienie powikłań po przeszczepieniu, n/N (%)</b>			
<b>ogółem</b>	24/109 (22,0)	8/68 (11,8)	16/41 (39,0)
<b>ostre odrzucenie przeszczepu</b>	bd	4/68 (5,9)	nd
<b>przewlekłe odrzucenie przeszczepu</b>	bd	2/68 (2,9)	nd
<b>ostra GvHD</b>	bd	nd	11/41 (26,8) <sup>c</sup>
<b>przewlekła GvHD</b>	bd	nd	5/41 (12,2)
<b>inne</b>	bd	2/68 (2,9)	bd
<b>Zachowana czynność przeszczepu, n/N (%)</b>	bd	6/68 (8,8)	bd
<b>Zachowana czynność przeszczepu z jednocześnie występującymi powikłaniami, n/N (%)</b>	bd	6/68 (8,8)	bd

a) Anemia po przeszczepieniu płuc z towarzyszącym idiopatycznym włóknieniem płuc;

b) Pogorszenie niewydolności nerek i osłabienie podczas leczenia foskarnetem w warunkach domowych, odmowa ponownego przyjęcia do szpitala i prośba o przeniesienie do hospicjum;

c) Jeden pacjent doświadczył ostrej GvHD i nawrotu białaczki.

## 5.2. Skuteczność MBV w innych badaniach o charakterze eksperymentalnym prowadzonych w ramach wczesnego dostępu do terapii

Zidentyfikowano dwie serie przypadków, Avery 2010 (USA) oraz Alain 2013 (Francja), dotyczące pacjentów leczonych eksperymentalnie przed oficjalnym zarejestrowaniem MBV w danym wskazaniu. MBV w obu pracach dostępny był w ramach ratunkowego dostępu do nowych leków w fazie badań, co nie odzwierciedla warunków rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu Avery 2010 u 4 spośród 6 pacjentów osiągnięto niewykrywalną wiramię DNA CMV w czasie od 6 do 41 dni od rozpoczęcia leczenia MBV. U wszystkich leczonych MBV obserwowano obniżenie miana wirusa o co najmniej 1 log [kopii DNA CMV /ml] w czasie do 6 tyg. od rozpoczęcia terapii. Oporność na leczenie MBV wystąpiła u jednego pacjenta. U jednego pacjenta, mimo braku potwierdzonej genotypowo lub fenotypowo oporności na MBV nie odnotowano odpowiedzi na leczenie przez okres powyżej 6 mies. Mediana czasu leczenia MBV wyniosła 207 dni (Tabela 28).

W próbie Avery 2010, w większości przypadków, MBV był dobrze tolerowany, nie obserwowano objawów nefrotoksyczności, hepatotoksyczności, ani toksyczności hematologicznej. U 2 pacjentów wystąpiły zaburzenia smaku o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Żaden z pacjentów nie zaprzestał terapii MBV z powodu zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane, ocenione jako niepowiązane z leczeniem MBV, wystąpiły u 3 pacjentów (zapalenie ucha środkowego, wyrostka sutkowego oraz zatok po 190 dniach leczenia MBV u jednego z pacjentów, podwyższone stężenie amylazy i lipazy we krwi po 34 dniach leczenia MBV u drugiego z pacjentów oraz zgon spowodowany postępującym zapaleniem płuc i rozwinięciem niewydolności wielonarządowej po 15 dniach leczenia MBV u trzeciego pacjenta) (Tabela 28).

W badaniu Alain 2013, połowa z 12 pacjentów uzyskała odpowiedź, definiowaną jako zmniejszenie miana wirusa  $>1,5$  log [kopii DNA CMV /ml] podczas terapii MBV. W 1/3 przypadków obniżenie miana wirusa było gwałtowne, u 3 pacjentów odpowiedź była rozciągnięta w czasie, w 2 przypadkach MBV stosowano jako profilaktykę wtórną, natomiast 3 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie MBV. Mediana czasu leczenia wyniosła 45 dni (Tabela 28).

## 5.3. Skuteczność i bezpieczeństwo MBV w badaniu RWD

Odnaleziono jedno doniesienie – Sabatino 2023 [29, 30], którego konstrukcja odpowiada doniesieniu z rzeczywistej praktyki klinicznej.

W ramach badania Sabatino 2023, raportowano dane 13 osób leczonych MBV, spośród których u większości (76,9%) nastąpiło obniżenie miana wirusa o co najmniej 1 log [kopii DNA CMV /ml].

Mediana czasu leczenia MBV 9 pacjentów, u których nie obserwowano przełomu wirusologicznego wyniosła 146 dni. Natomiast u 4 osób, wśród których obserwowano wystąpienie oporności na leczenie MBV, mediana czasu leczenia była wynosiła 76 dni (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
**Skuteczność i bezpieczeństwo MBV na podstawie odnalezionych opisów serii przypadków**

Cecha badania	Avery 2010 [27, 28]	Alain 2013 [26]	Sabatino 2023 [29, 30]
Liczba pacjentów	6	12	13
Czas leczenia MBV [dni], mediana (zakres)	207 (15–376)	45 (28–100) <sup>d</sup>	146 (67–217) <sup>ac</sup> ; 76 (66–94) <sup>bc</sup>
Dobra odpowiedź na terapię MBV, n/N (%)	4/6 (66,7)	6/12 (50,0)	9/13 (69,2)
Wystąpienie oporności na MBV, n/N (%)	1/6 (16,7)	0/12 (0)	4/13 (30,8)
Zgony	1/6 (16,7) <sup>e</sup>	0/12 (0)	0/13 (0)

Wartości raportowano oddzielnie dla: a) 9 pacjentów, u których nie wystąpiła oporność na MBV oraz b) 4 pacjentów, u których wystąpiła oporność na MBV. c) Mediana (IQR); d) U jednego pacjenta brak danych; e) Przyczyną zgonu było zapalenie płuc i niewydolność wielonarządowa.

## 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania MBV 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).

Na stronach europejskiej agencji EMA zamieszczono informacje o produkcie leczniczym Livtency, który otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE od 09.11.2022 r. i jest dodatkowo monitorowany (oznaczony symbolem czarnego trójkąta) celem poprawy zgłaszania AE, które mogą być związane ze stosowaniem tego produktu [33].

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS), całkowita liczba przypadków AE wyniosła 780 w latach 2009–2023, z których 630 stanowiły SAE, w tym 120 zgonów [34].

Według danych pozyskanych z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 110 państw członkowskich, od czasu kiedy MBV stał się dostępny dla pacjentów (rok 2010) zareportowano łącznie 703 rekordy. Najczęściej raportowano epizody należące do grup: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, procedury chirurgiczne i medyczne oraz zaburzenia układu nerwowego (Tabela 29) [35].

Na stronach URPL nie odnaleziono komunikatów dla MBV.

**Tabela 29.**  
Zdarzenia niepożądane po zastosowaniu MBV raportowane w VigiBase (stan na 07.09.2023 r.) [35]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	MBV	
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2010	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	40	
Zaburzenia serca	20	
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	
Zaburzenia słuchu i błędnika	2	
Zaburzenia endokrynologiczne	1	

<b>Zdarzenie niepożądane</b>	<b>Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu</b>
Zaburzenia wzroku/oka	6
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	123
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <sup>a</sup>	315
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	11
Zaburzenia układu immunologicznego	24
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	201
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	140
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	153
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	35
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	31
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	25
Zaburzenia układu nerwowego <sup>b</sup>	221
Problemy z produktem	30
Zaburzenia psychiczne	31
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	50
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4
Zaburzenia układu oddechowego	50
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	27
Okoliczności społeczne	15
Procedury chirurgiczne i medyczne	151
Zaburzenia naczyniowe	9

a) W tym zgony – 84; b) w tym dysgeusia – 92 zdarzenia.

## 7. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku pierwotnego przeszukania systematycznego odnaleziono 2 opracowania wtórne, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii MBV w populacji pacjentów po przeszczepie z niereagującym na leczenie zakażeniem CMV (z opornością lub bez). Wyniki opracowań wtórnych są zgodne z wynikami analizy klinicznej i wskazują na potencjał zastosowania MBV w analizowanej populacji, który dzięki innemu mechanizmowi działania, możliwości doustnego stosowania oraz korzystnemu profilowi działań niepożądanych, wypełnia niszę wśród dostępnych opcji terapeutycznych.

Poniżej (Tabela 30) zamieszczono charakterystykę odnalezionych opracowań wtórnych oraz najważniejsze wnioski autorów odnalezionych publikacji. Szczegółową ocenę wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia AMSTAR II (Aneks D.3).

Tabela 30.  
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
Bruminhent 2020 [31]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci po transplantacji, w tym pacjenci z niereagującym na leczenie zakażeniem CMV</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> bd</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	MBV letermowir	bd	• bd	W oparciu o wyniki odnalezionych w ramach przeglądu prac, MBV wskazano jako lek o potencjalnym zastosowaniu w niereagujących na gancyklowir i inhibitory polimerazy DNA, a także opornych zakażeniach CMV u pacjentów po transplantacji.
Kleiboeker 2022 [32]	<p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci po transplantacji narządów</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed oraz CENTRAL od 1960 do początku lipca 2022</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> nie ograniczono włączanych badań ze względu na metodykę</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	MBV	<p>Terapia CMV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opisy przypadków: 2/7</li> <li>• RCT: 2/472</li> </ul>	<p>Terapia CMV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiremia po zakończeniu OI</li> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul>	W ramach przeglądu oceniono skuteczność i bezpieczeństwo MBV w profilaktyce i leczeniu zakażeń CMV w grupie pacjentów po transplantacji narządów. W przypadku zakażeń CMV opornych na gancyklowir, foskarnet i/lub cydofowir, stwierdzono, że MBV może stanowić wartą rozważenia opcję terapeutyczną, ze względu na możliwość stosowania w warunkach ambulatoryjnych oraz niższe ryzyko SAE, w tym nefrotoksyczności. Zwrócono uwagę na ryzyko związane z zastosowaniem MBV w przypadku wiremii wyższej niż odnotowana w badaniach dla tego leku, dodatkowo analizowano kwestie rozwoju oporności na lek oraz możliwość zastosowania terapii skojarzonej, które nie zostały rozstrzygnięte. Profil bezpieczeństwa MBV kształtował się korzystniej na tle alternatywnych terapii (tj. (wal)gancyklowir, foskarnet, czy cydofowir). Najczęściej obserwowanymi AE były dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz dysgeusia. Autorzy przeglądu wskazali, iż MBV wypełnia lukę terapeutyczną, spowodowaną brakiem innych leków o akceptowalnej skuteczności i bezpieczeństwie wskazanych do stosowania u pacjentów po transplantacji z niereagującym na leczenie zakażeniem CMV.



## 8. Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej i wnioski końcowe

Dostępne wyniki badania SOLSTICE, w którym bezpośrednio porównano interwencję ocenianą w ramach analizy klinicznej względem komparatorów, wskazują że **MBV jest skuteczniejszy od IAT pod kątem eliminacji wirerii CMV w 8. tyg. leczenia** u dorosłych pacjentów po HSCT lub SOT, z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii (w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet). **Leczenie MBV przyczyniło się również do utrzymania eliminacji wirusa i kontroli objawów w kolejnych 12 tyg. obserwacji.** W całym okresie badania, ryzyko nawrotu wirerii ogółem co prawda było wyższe w grupie MBV niż komparatora, jednak **klinicznie istotny nawrót wirerii, wymagający zastosowania innej terapii przeciw CMV, nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.** Porównywane interwencje nie różniły się także pod kątem ryzyka zgonu ogółem, jak również zgonu spowodowanego zakażeniem CMV. Mutacje warunkujące oporność na MBV obserwowano u 29% badanych z grupy leczonej MBV – większość mutacji wykształciła się w czasie aktywnej terapii MBV (Tabela 31).

Obserwowane większe ryzyko wystąpienia AE ogółem w grupie badanej w porównaniu z ramieniem komparatora może być efektem dłuższej ekspozycji na leczenie MBV oraz stosunkowo częstych zaburzeń smaku u pacjentów otrzymujących MBV. Niemniej jednak, **leczenie MBV wyróżnia się znacząco niższym ryzykiem toksyczności hematologicznej i nerkowej w stosunku do innych leków, które mają dobrze udokumentowany profil bezpieczeństwa ograniczający ich użycie** (Tabela 32). Zauważalna poprawa w profilu bezpieczeństwa terapii przekłada się również na **mniejsze obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej, zwłaszcza jeśli chodzi o hospitalizacje spowodowane powikłaniami leczenia zakażenia CMV.**

Tabela 31.  
Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności dla porównania MBV vs IAT

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV vs IAT
Eliminacja wirerii CMV	8	AD = 32,8 [22,80; 42,74], wartość p <0,001
Eliminacja wirerii CMV wraz z kontrolą objawów	16	AD = 9,5 [2,02; 16,88], wartość p = 0,013
Nawrót wirerii CMV	20	RR = 1,67 [1,16; 2,40], NNH = 4 [2; 10]
Klinicznie istotny nawrót wirerii CMV	20	RR = 0,73 [0,41; 1,29], RD = -0,10 [-0,29; 0,10]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV vs IAT
Zgon	20	RR = 1,03 [0,55; 1,93], RD = 0,004 [-0,07; 0,07]
<b>Mutacje warunkujące oporność na MBV</b>	20	MBV: 60/214 (29,0)

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii MBV**; Kolorem różowym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii IAT**; Kolorem szarym oznaczono brak istotności statystycznej dla wyniku porównania  
OB – okres obserwacji.

Tabela 32.  
Podsumowanie najważniejszych wyników bezpieczeństwa dla porównania MBV vs IAT

Punkt końcowy	MBV vs IAT	
TEAE ogółem	RR = 1,07 [1,005; 1,13], NNH = 16 [8; 177]	
TEAE związane z leczeniem	RR = 1,23 [0,99; 1,52]	NNH = 8 [4; 1438]
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	RR = 0,42 [0,27; 0,63] NNT = 6 [4; 11]	
SAE ogółem	RR = 1,04 [0,78; 1,38], RD = 0,01 [-0,09; 0,12]	
SAE związane z leczeniem	RR = 0,35 [0,17; 0,71], NNT = 11 [7; 41]	
Zgon	RR = 1,32 [0,53; 3,29], RD = 0,02 [-0,04; 0,07]	
Dysgeusia	RR = 10,78 [4,06; 28,65], NNH = 2 [2; 3]	
Neutropenia	RR = 0,42 [0,25; 0,71], NNT = 8 [5; 22]	
Hipokaliemia	RR = 0,36 [0,15; 0,87], NNT = 17 [9; 407]	

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii MBV**  
Kolorem różowym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii IAT**  
Kolorem szarym oznaczono brak istotności statystycznej dla wyniku porównania  
Mediana czasu ekspozycji na leczenie wyniosła 57 dni w ramieniu MBV oraz 34 dni w ramieniu IAT.

## 9. Ograniczenia

Głównym badaniem zidentyfikowanym w ramach niniejszej analizy jest badanie rejestracyjne SOLSTICE, którego wyniki należy interpretować, mając na uwadze następujące ograniczenia:

1. **SOLSTICE to badanie otwartej próby** co jest związane z ryzykiem błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od stosowania przypisanych interwencji. Pacjent, który doświadczył zdarzenia niepożądanego w ramieniu IAT, mógł zaprzestać leczenia przypisaną interwencją lub zmienić leczenie na nieprzewidziane w protokole badania, niezależnie od tego czy odpowiadał, czy też nie, na przypisaną w ramach badania interwencję. Brak zaślepienia wynikał z konieczności doboru terapii IAT przez badacza do potrzeb danego pacjenta, bieżącego dostosowywania dawkowania oraz różnych dróg podania (MBV i walgancyklowir p.o., natomiast gancyklowir, foskarnet i cydofowir – IV).
2. **Wprowadzono 6 zmian w protokole badania SOLSTICE, nawet po 17 miesiącach od rozpoczęcia badania**, celem uwzględnienia pacjentów, którzy na wczesnym etapie leczenia zaprzestali przyjmowania przypisanej interwencji i jednocześnie spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego. Ostateczna wersja planu analizy statystycznej została przyjęta przed skończeniem zbierania danych w ramach badania. Wprowadzone zmiany niosły ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu otwartej próby.
3. W badaniu SOLSTICE, **definicja nieodpowiadającego na leczenie zakażenia CMV** została określona jako udokumentowane niepowodzenie w osiągnięciu zmniejszenia poziomu DNA CMV o  $\geq 1 \log_{10}$  w krwi pełnej lub osoczu po okresie leczenia  $\geq 14$  dni z zastosowaniem gancyklowiru IV, walgancyklowiru p.o., foskarnetu IV lub cydofowiru IV, co odpowiada raczej definicji zakażenia CMV prawdopodobnie nieodpowiadającego na leczenie. Natomiast w podsumowaniu wytycznych praktyki klinicznej z 2019 r., zakażenie CMV nieodpowiadające na leczenie definiowane jest jako podwyższenie wiremii CMV (np. wzrost wiremii  $\geq 1 \log$  DNA CMV) po  $\geq 14$  dniach stosowania terapii przeciwwirusowej w odpowiednich dawkach. Dodatkowo, jeżeli DNA CMV utrzymuje się  $< 1000$  IU/ml i jest wykrywalne, ale nieoznaczalne ilościowo ( $< 137$  IU/ml), zakażenie CMV nie powinno być kategoryzowane jako nieodpowiadające na leczenie. Nie podano informacji, u ilu pacjentów włączonych do badania SOLSTICE, wystąpiło zakażenie CMV nieodpowiadające na leczenie, zgodnie z definicją przyjętą w opracowaniu Chemaly i wsp. [36].
4. **W ocenie drugorzędowego punktu końcowego, uwzględniono kontrolę objawów choroby CMV, przeprowadzaną przez badacza i weryfikowaną przez komitet ds. oceny punktów końcowych po zakończeniu badania otwartej próby**, przez co analiza była narażona na wystąpienie błędu systematycznego. Definicja objawowego zakażenia CMV została zmieniona w trakcie trwania badania, celem uwzględnienia zarówno choroby CMV z zajęciem tkanek jak i zespołu CMV.
5. Pomimo, że zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia, populację stanowiły osoby w wieku  $\geq 12$  lat, ostatecznie w grupie badanej nie znaleźli się pacjenci pediatryczni.

6. Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana. Niemniej kryteria kwalifikacji badań zostały zbudowane w taki sposób, by zidentyfikować wszystkie dostępne dowody dla interwencji w populacji możliwie zbliżonej do zdefiniowanej kryteriami przedłożonego programu lekowego. Różnice w definicji populacji uznano za niewielkie i nie powinny mieć one wpływu na wnioskowanie końcowe.
7. Do niniejszej analizy klinicznej włączono badania w których interwencją był MBV stosowany w dawce zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego. Nie wykluczano badań ze względu na maksymalny czas trwania terapii określony w ramach uzgodnionego programu lekowego dla wnioskowanej interwencji. Kryteria kwalifikacji badań zostały określone celem uwzględnienia wszystkich dostępnych dowodów dla interwencji zdefiniowanej w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Dodatkowym ograniczeniem tej analizy jest **brak danych z wiarygodnych badań RWD**. Zidentyfikowana seria przypadków koncentruje się wyłącznie na pacjentach po przeszczepieniu SOT, jako uzupełnienie przedstawiono też dane zebrane w ramach ratunkowego dostępu do metod eksperymentalnych, nie odzwierciedla to jednak codziennej praktyki klinicznej. Mimo tych ograniczeń, podjęto wszelkie starania, aby zidentyfikować i uwzględnić najlepsze dostępne dowody.

Brak badań RWD związany jest z faktem, iż lek został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu dopiero w listopadzie 2022 roku. Pierwszych doniesień z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej należy spodziewać się w najbliższych latach.

## 10. Dyskusja

Zakażenie CMV, spowodowane przez wirusa z rodziny *herpes*, stanowi istotne wyzwanie zdrowotne, przede wszystkim dla osób z osłabionym układem odpornościowym, takich jak biorcy przeszczepów. Chociaż wielu zakażonych CMV nie prezentuje objawów, u tej specyficznej grupy pacjentów aktywacja wirusa CMV może skutkować poważnymi powikłaniami. Dzięki profilaktyce oraz terapii z wykorzystaniem dostępnych leków, takich jak (wal)gancyklowir, foscarnet, cydofowir i letermowir, znacząco poprawiły się perspektywy dla biorców przeszczepów narządów stałych oraz hematopoetycznych komórek macierzystych. Niemniej jednak, istnieje pilna potrzeba wprowadzenia nowych terapii, ponieważ toksyczność i rozwijająca się oporność wirusa często ograniczają efektywność stosowanych dotychczas leków.

W tym kontekście oraz w świetle wyników badania SOLSTICE wraz z uzupełniającymi danymi, MBV wyłania się jako obiecujący produkt leczniczy w terapii zakażeń CMV. Badanie to wskazuje, że terapia MBV przynosi znacznie lepsze rezultaty w eliminacji wirusii CMV niż standardowe leczenie wyznaczone przez badacza (IAT) w populacji dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych lub przeszczepienie narządu litego, z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej uprzednio stosowanych terapii. W szczególności, po upływie 8 tygodni terapii MBV, aż 55,7% pacjentów osiągnęło całkowitą eliminację wirusii CMV, podczas gdy w grupie IAT wskaźnik ten wynosił jedynie 23,9%. Ta wyraźna, ponad 2-krotna różnica wskazuje na korzyści płynące z zastosowania MBV w tak zdefiniowanej populacji. MBV, nie tylko skutecznie eliminował wirusii CMV, ale również pozwolił na utrzymanie efektu przez dodatkowe 12 tygodni po zakończeniu leczenia. Skuteczna eliminacja i długotrwałe utrzymanie braku wirusii CMV jest kluczowe dla efektywnej kontroli nad zakażeniem i minimalizacji ryzyka poważnych powikłań związanych z CMV, szczególnie u pacjentów z osłabioną odpornością.

Chociaż w grupie leczonej MBV w badaniu SOLSTICE obserwowano większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ważne jest, aby spojrzeć na ten aspekt w szerszym kontekście. Przede wszystkim należy podkreślić, że czas trwania terapii MBV w próbie klinicznej był znacząco dłuższy w porównaniu z IAT. Dłuższa ekspozycja na leczenie bezsprzecznie wpływa na obserwowane działania niepożądane, co jest ważnym czynnikiem przy ocenie bezpieczeństwa leku. Po drugie, w analizie badania zaobserwowano niższą częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych MBV w porównaniu z grupą otrzymującą IAT. Dane te sugerują, że MBV, mimo występowania pewnych działań niepożądanych, charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w populacji badanej. Można przypuszczać, że ewentualne działania niepożądane były mniej nasilone lub nie prowadziły do znaczącego dyskomfortu klinicznego, co sprawiało, że pacjenci byli skłonni do kontynuacji terapii. Wysoki wskaźnik retencji pacjentów w grupie leczonej MBV wskazuje tym samym na przewagę korzyści terapeutycznych nad

potencjalnymi ryzykami związanymi z leczeniem. Dodatkowo, obserwowane niższe wskaźniki toksyczności hematologicznej i nerkowej podczas terapii MBV należy uznać za szczególnie istotne klinicznie. Dostępne obecnie leki znane są bowiem z ryzyka poważnych działań niepożądanych o tym charakterze. W badaniu SOLSTICE, stosowanie MBV w porównaniu z (wal)gancyklowirem, wiązało się m.in. z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia neutropenii (RR = 0,28 [0,16; 0,48]) a w porównaniu z foscarnetem ze znamienne niższym ryzykiem wystąpienia ostrej niewydolności nerek (RR = 0,40 [0,20; 0,80]). Wspominanie tu działania niepożądane stanowią częstą przyczynę niepowodzenia terapii z wykorzystaniem IAT oraz barierę w ich szerszym zastosowaniu. MBV rozszerza tym samym spektrum terapeutyczne, odpowiadając na potrzeby pacjentów niewystarczająco reagujących na standardowe metody leczenia lub doświadczających działań niepożądanych.

Doustna postać farmaceutyczna MBV stanowi odpowiedź na potrzebę terapii łatwo dostępnej, w kontraście do terapeutyków podawanych dożylnie w warunkach szpitalnych. Możliwość leczenia w warunkach domowych redukuje bowiem konieczność częstych wizyt w placówkach medycznych, co nie tylko może poprawić jakość życia pacjentów, ale także zmniejszyć ryzyko ekspozycji na inne patogeny – krytyczny aspekt dla biorców przeszczepów.

Analiza dostępnych danych dla MBV rzuca także światło na zmienność w czasie potrzebnym do osiągnięcia klirensu wirerii przy stosowaniu MBV. Znaczna część pacjentów osiąga klirens już w pierwszych tygodniach terapii, co podkreśla potencjał szybkiej odpowiedzi na leczenie (mediana czasu do uzyskania spadku wirerii poniżej progu oznaczalności, w dwóch kolejnych próbach badania SOLSTICE wyniosła 22 dni, a w badaniu II fazy (Papanicolaou 2019) – 24 dni) [7, 22]. Zdolność do wczesnego uzyskania efektu terapeutycznego może być szczególnie korzystna dla pacjentów, u których dąży się do szybkiego złagodzenia objawów lub zminimalizowania ryzyka powikłań – zarówno związanych z infekcją CMV, jak i tych o charakterze jatrogennym. U niektórych pacjentów konieczne może być jednak wydłużenie czasu terapii, co potencjalnie wynikać może z wyjściowego obciążenia wirerią, wcześniej prowadzonego leczenia, obecności mutacji warunkujących oporności czy rodzaju przyjętego przeszczepu [3]. Doświadczenia z obecnie dostępnymi terapiami anti-CMV podkreślają, że elastyczność w doborze długości kuracji jest kluczowa, aby skutecznie reagować na zmieniające się potrzeby pacjenta oraz dynamikę wirerii. Taki personalizowany schemat leczenia MBV, dostosowany do indywidualnego przebiegu infekcji i reakcji na lek, harmonizuje z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, które zalecają monitorowanie i modyfikację terapii anti-CMV w zależności od odpowiedzi pacjenta [3]. Konieczność indywidualizacji została również podkreślona przez analityków zdrowia publicznego, w tym ekspertów z agencji CADTH i SMC [37, 38], i jest odzwierciedlona w zapisach Charakterystyki Produktu Leczniczego Livtency [39] oraz w propozycji zapisów przedłożonego programu lekowego.

Podsumowując, MBV stanowi ważny krok w leczeniu zakażeń CMV. Jego skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa oraz wygoda podawania czynią produkt leczniczy niezastąpionym narzędziem w nowoczesnej terapii przeciwko CMV. Ma to niebagatelne znaczenie w kontekście ryzyka utraty

przeszczepu lub nawet zgonu, jakie niesie ze sobą każda infekcja CMV dla pacjentów po przeszczepieniu.

## 11. Bibliografia

1. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (1.3.2020).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (2.2.2021).
3. ██████████ (2023) Analiza problemu decyzyjnego. Livtency (maribawir) w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych.
4. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. (2022) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (1.10.2022).
5. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4--quality--of--case--series--form2> (1.9.2016).
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
7. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, Duarte RF, Florescu DF, Kamar N, Kumar D, Maertens J, Marty FM, Papanicolaou GA, Silveira FP, Witzke O, i in. (2022) Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 75(4):690–701.
8. Avery R, Blumberg E, Florescu D, Kamar N, Kumar D, Wu J, Sundberg A. (2021) Randomized phase 3 open-label study of maribavir vs investigator assigned therapy for refractory/resistant cytomegalovirus infection in transplant recipients: subgroup analyses of efficacy by organ. *Am J Transplant* 21(S4):441.
9. Silveira F, Haider S, Kaul D, Witzke O, Gu J, Sundberg A. (2022) Impact of Dysgeusia on Transplant Recipients with Refractory Cytomegalovirus with/without Resistance Receiving Maribavir: post-Hoc Analyses from a Phase 3 Randomized Trial. *American J Transplantation* 22(S3):931–932.
10. Dadwall S, Duarte R, Ho A, Kamar N, Gu J, Sundberg A. (2022) Phase 3 trial of transplant recipients with refractory cytomegalovirus with/without resistance receiving maribavir or investigator-assigned therapies: Subgroup analyses of efficacy and safety by renal impairment. *Bone Marrow Transplant* 57(S1):P307.
11. La Hoz R, Florescu D, Kumar D, Saliba F, Gu J, Sundberg A. (2022) Maribavir (MBV) versus Investigator-Assigned Therapy (IAT) for Refractory Cytomegalovirus (CMV) Infection (with or without Resistance) in Solid Organ Transplant (SOT) Recipients: subgroup Safety Analysis of a Phase 3 Study. *American J Transplantation* 22(S3):353.
12. La Hoz RM, Florescu D, Kumar D, Saliba F, Gu J, Sundberg A. (2023) (2) Subgroup Safety Analyses in Solid Organ Transplant (SOT) Recipients in a Phase 3 Trial of Maribavir (MBV) versus Investigator-Assigned Therapy (IAT) for Cytomegalovirus (CMV) Infection (Refractory with or without Resistance; R/R). *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 42(4):S11–S12.
13. Cordonnier C, Chevallier P, Verlinden A, Winston D, Gu J, Fournier M. (2023) Maribavir Versus Investigator-Assigned Therapy for Refractory Cytomegalovirus Infection (With/Without Resistance) in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Subgroup Safety Analysis of a Phase 3 Study. 27th Annual International Congress on Hematologic Malignancies Dostęp: [http://gotoper-com.s3.amazonaws.com/\\_media/Maribavir%20Versus%20Investigator-Assigned%20Therapy%20for%20Refractory%20Cytomegalovirus%20Infection\\_With\\_Without%20Resistance\\_in%20Hematopoietic%20Cell%20Transplant%20Recipients\\_Subgroup%20Safety%20Analysis%20of%20a%20Phase%203%20Study.pdf](http://gotoper-com.s3.amazonaws.com/_media/Maribavir%20Versus%20Investigator-Assigned%20Therapy%20for%20Refractory%20Cytomegalovirus%20Infection_With_Without%20Resistance_in%20Hematopoietic%20Cell%20Transplant%20Recipients_Subgroup%20Safety%20Analysis%20of%20a%20Phase%203%20Study.pdf) (5.7.2023).
14. Hirji I, Cocks K, Moreno-Koehler A, Sundberg A. (2023) Healthcare resource utilization of maribavir versus investigator-assigned therapy in transplant recipients with cytomegalovirus infection refractory (with or without genotypic resistance) to prior treatment: Exploratory analysis of the Phase 3 SOLSTICE trial. *Transplant Infectious Dis* 25(3):e14064.



15. Pereira M, Cervera C, Kotton C, Kotton C, Sasadeusz J, Wu J, Fournier M. (2021) Efficacy and Safety of Maribavir as a Rescue Treatment for Investigator Assigned Therapy in Transplant Recipients With Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in the SOLSTICE Study: Phase 3 Trial Results. *Open Forum Infectious Diseases* 8(Supplement\_1):S14–S15.
16. Chou S, Alain S, Cervera C, Chemaly RF, Kotton CN, Lundgren J, Papanicolaou GA, Pereira MR, Wu JJ, Murray RA, Buss NE, Fournier M. (2023) Drug Resistance Assessed in a Phase 3 Clinical Trial of Maribavir Therapy for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases* 327:293.
17. Duarte R, Alain S, Chemaly R, Montoto C, De Castro-Orós I, Maertens J, Tagarro I. S294 Maribavir (MBV) versus investigator-assigned therapy for refractory cytomegalovirus (CMV) infection: subgroups analyses of phase 3 study by resistance status knowledge reported by investigators. *HemaSphere*; 2023; 7:424–425.
18. Shire. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients With Cytomegalovirus (CMV) Infections That Are Refractory or Resistant to Treatment With Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir*. 2021.
19. EudraCT. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients with Cytomegalovirus (CMV) Infections that are Refractory or Resistant to Treatment with Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir*.
20. EMA. *Assessment report Livtency (maribavir)*. 2022.
21. Bassel M, Romanus D, Bo T, Sundberg AK, Okala S, Hirji I. (2023) Retrospective chart review of transplant recipients with cytomegalovirus infection who received maribavir in the Phase 3 SOLSTICE trial: Data at 52 weeks post-maribavir treatment initiation. *Antiviral Therapy* 28(5):13596535231195432.
22. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, Wijatyk A, Wu J, Boeckh M, Marty FM, Villano S. (2019) Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clinical Infectious Diseases* 68(8):1255–1264.
23. Papanicolaou G, Silveira F, Langston A, Pereira M, Avery R, Wu J, Wijatyk A, Boeckh M, Marty F, Villano S. (2017) Maribavir for treatment of cytomegalovirus infections resistant or refractory to ganciclovir or foscarnet in hematopoietic stem cell transplant or solid organ transplant recipients: a randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. *Biology of blood and marrow transplantation* 23:S51–S52.
24. Chou S, Song K, Wu J, Bo T, Crumpacker C. (2020) Drug Resistance Mutations and Associated Phenotypes Detected in Clinical Trials of Maribavir for Treatment of Cytomegalovirus Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 226(4):576–584.
25. Shire. *A Phase 2, Randomized Study to Assess the Safety and Anti-cytomegalovirus (CMV) Activity of Different Doses of Maribavir for Treatment of CMV Infections That Are Resistant or Refractory to Treatment With Ganciclovir/Valganciclovir or Foscarnet in Transplant Recipients*. 2021.
26. Alain S, Revest M, Veyer D, Essig M, Rerolles JP, Rawlinson W, Mengelle C, Huynh A, Kamar N, Garrigue I, Kaminski H, Segard C, Presne C, Mazon MC, Avettant-Fenoël V, i in. (2013) Maribavir Use in Practice for Cytomegalovirus Infection in French Transplantation Centers. *Transplantation Proceedings* 45(4):1603–1607.
27. Avery RK, Marty FM, Strasfeld L, Lee I, Arrieta A, Chou S, Tatarowicz W, Villano S. (2010) Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients: Oral maribavir for refractory CMV. *Transplant Infectious Disease* 12(6):489–496.
28. Strasfeld L, Lee I, Tatarowicz W, Villano S, Chou S. (2010) Virologic Characterization of Multidrug-Resistant Cytomegalovirus Infection in 2 Transplant Recipients Treated with Maribavir. *J INFECT DIS* 202(1):104–108.
29. Sabatino DC, Hedvat J, Salerno DM, Pereira MR, Lange NW. (2023) Real world experience with Maribavir for the treatment of cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clinical Transplantation* 37(4):e14929.
30. Sabatino DC, Hedvat J, Salerno DM, Lange NW. (2022) Maribavir does not significantly influence tacrolimus dose requirements in solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Dis* 24(4):.
31. Bruminhent J, Razonable RR. (2020) Advances in drug therapies for cytomegalovirus in transplantation: a focus on maribavir and letermovir. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 8(10):393–401.
32. Kleiboeker HL, Descourouez JL, Schulz LT, Mandelbrot DA, Odorico JS, Rice JP, Saddler CM, Smith JA, Jorgenson MR. (2022) Maribavir for the Management of Cytomegalovirus in Adult Transplant Recipients: A Review of the Literature and Practical Considerations. *Ann Pharmacother* 106002802211189.
33. EMA. Livtency. Maribavir. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livtency> (24.11.2022).
34. FDA. Liczba zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu maribawiru raportowanych w systemie FAERS. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> (7.9.2023).

35. WHO. (2022) VigiAccess. Maribavir. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (7.9.2023).
36. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, Mullane KM, Kotton C, Lundgren J, Komatsu TE, Lischka P, Josephson F, Douglas CM, Umeh O, Miller V, i in. (2019) Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases* 68(8):1420–1426.
37. CADTH. (2022) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Livtency (maribawir). Dostęp: <https://www.cadth.ca> (17.7.2023).
38. SMC. (2023) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Livtency (maribawir). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7863/maribavir-livtency-final-sept-2023-for-website.pdf> (30.10.2023).
39. Charakterystyka produktu leczniczego Livtency (maribawir). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livtency-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livtency-epar-product-information_pl.pdf) (31.8.2023).

## 12. Spis tabel i rysunków

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS .....	11
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	13
Tabela 3.	Lista publikacji do badania RCT (wraz z kontynuacją badania) włączonego do analizy.....	22
Tabela 4.	Lista badań o charakterze eksperymentalnym włączonych do analizy.....	22
Tabela 5.	Lista publikacji do badania RWD włączonego do analizy.....	22
Tabela 6.	Lista odnalezionych opracowań wtórnych dla MBV, które spełniły kryteria włączenia do analizy .....	23
Tabela 7.	Lista publikacji do badania RCT włączonego w uzupełnieniu do analizy .....	23
Tabela 8.	Podstawowa charakterystyka populacji w badaniu SOLSTICE [7] .....	26
Tabela 9.	Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów, których dane medyczne były dostępne po 52 tyg. od rozpoczęcia leczenia MBV w badaniu SOLSTICE [21].....	27
Tabela 10.	Charakterystyka odnalezionych badań o charakterze eksperymentalnym (badania prowadzone przed rejestracją MBV) oraz RWD.....	29
Tabela 11.	Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu SOLSTICE dla porównania MBV vs IAT - niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane <sup>a</sup> [7, 15, 20] .....	34
Tabela 12.	Czas do eliminacji wirerii CMV [7, 18, 20].....	35
Tabela 13.	Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu SOLSTICE w podgrupie pacjentów otrzymujących MBV jako terapia ratunkowa [7, 15, 20].....	35
Tabela 14.	Ustąpienie wirerii CMV w 8. tyg. badania – analiza w podgrupach (badanie SOLSTICE) [7–10].....	36
Tabela 15.	Ustąpienie wirerii CMV w 8. tyg. badania – analiza w podgrupach, analiza wrażliwości (badanie SOLSTICE) [17].....	38
Tabela 16.	Nawrót wirerii u pacjentów, u których osiągnięto klirens wirerii [7, 18, 20].....	39
Tabela 17.	Czas do nawrotu wirerii CMV [7, 18, 20].....	39
Tabela 18.	Wystąpienie oporności na MBV raportowane w badaniu SOLSTICE [18, 20].....	40
Tabela 19.	Wystąpienie oporności na leki przeciw CMV w badaniu SOLSTICE [16].....	40
Tabela 20.	Zgony raportowane w badaniu SOLSTICE dla porównania MBV vs IAT [7, 18, 20].....	41
Tabela 21.	Czas do wystąpienia zgonu – niezależnie od przyczyny z jakiej wystąpił zgon [18].....	41
Tabela 22.	Wyniki analizy bezpieczeństwa MBV vs IAT [7, 18, 20].....	42
Tabela 23.	Wyniki analizy bezpieczeństwa MBV vs poszczególne terapie podawane w ramieniu komparatora [7, 18–20].....	44
Tabela 24.	Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania terapii ratunkowej MBV [15].....	46
Tabela 25.	Skorygowana względem czasu leczenia liczba przyjęć do szpitala i czas pobytu na pacjenta w ciągu roku dla porównania MBV vs IAT [14] .....	48
Tabela 26.	Skorygowana względem czasu leczenia liczba przyjęć do szpitala i czas pobytu na pacjenta w ciągu roku dla terapii ratunkowej MBV [14].....	49
Tabela 27.	Prawdopodobieństwo przeżycia, śmiertelność oraz czynność przeszczepu oceniane po 12 mies. od rozpoczęcia terapii MBV [21].....	50
Tabela 28.	Skuteczność i bezpieczeństwo MBV na podstawie odnalezionych opisów serii przypadków .....	52
Tabela 29.	Zdarzenia niepożądane po zastosowaniu MBV raportowane w VigiBase (stan na 07.09.2023 r.) [35].....	53
Tabela 30.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych .....	56
Tabela 31.	Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności dla porównania MBV vs IAT .....	57
Tabela 32.	Podsumowanie najważniejszych wyników bezpieczeństwa dla porównania MBV vs IAT .....	58
Tabela 33.	Analizy wrażliwości dla pierwszorzędowego punktu końcowego (badanie SOLSTICE) [7].....	70

Tabela 34.	Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu SOLSTICE dla porównania MBV vs IAT w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania .....	71
Tabela 35.	Wyniki analizy bezpieczeństwa MBV vs IAT – analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj przeszczepu (badanie SOLSTICE) [11, 12].....	72
Tabela 36.	Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu Papanicolaou 2019 dla terapii MBV w dawce 400 mg BID [22, 23].....	74
Tabela 37.	Czas do eliminacji wirerii CMV raportowany w badaniu Papanicolaou 2019 dla terapii MBV w dawce 400 mg BID [22].....	75
Tabela 38.	Ustąpienie wirerii CMV w 6. tyg. badania – analiza w podgrupach (badanie Papanicolaou 2019) [22, 23] .....	75
Tabela 39.	Nawrót wirerii u pacjentów, u których osiągnięto niewykrywalny poziom DNA CMV raportowany w badaniu Papanicolaou 2019 dla terapii MBV w dawce 400 mg BID [22, 23].....	76
Tabela 40.	Nawrót wirerii w dowolnym momencie badania – analiza w podgrupach (badanie Papanicolaou 2019) [22, 23] .....	77
Tabela 41.	Wystąpienie oporności na MBV raportowane w badaniu Papanicolaou 2019 [22–25].....	77
Tabela 42.	Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania MBV [22–25].....	78
Tabela 43.	Wynik wyszukania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	79
Tabela 44.	Wynik wyszukania w bazie Embase.....	79
Tabela 45.	Wynik przeszukania bazy The Cochrane Library .....	80
Tabela 46.	Przeszukanie dodatkowych źródeł .....	80
Tabela 47.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów .....	81
Tabela 48.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SOLSTICE na podstawie Cochrane Handbook.....	92
Tabela 49.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Papanicolaou 2019 na podstawie Cochrane Handbook .....	96
Tabela 50.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.....	99
Tabela 51.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych.....	100
Tabela 52.	Badania kliniczne w toku .....	101
Tabela 53.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT .....	102
Tabela 54.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration .....	103
Tabela 55.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE .....	107
Tabela 56.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	107
Tabela 57.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II.....	110
Rysunek 1.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA .....	20
Rysunek 2.	Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania .....	21
Rysunek 3.	Schemat badania SOLSTICE [7].....	25
Rysunek 4.	Schemat badania Papanicolaou 2019 [22].....	31
Rysunek 5.	Skumulowane prawdopodobieństwo pierwszego potwierzonego ustąpienia wirerii CMV do 8 tyg. [7] .....	34
Rysunek 6.	Ustąpienie wirerii CMV w 8. tyg. badania – analiza w podgrupach (badanie SOLSTICE) [7, 8].....	36
Rysunek 7.	Skorygowany wskaźnik hospitalizacji w badaniu SOLSTICE [14] .....	47
Rysunek 8.	Skorygowany czas hospitalizacji w badaniu SOLSTICE [14] .....	47
Rysunek 9.	Skorygowany wskaźnik hospitalizacji dla terapii ratunkowej MBV w badaniu SOLSTICE [14].....	48
Rysunek 10.	Skorygowany czas hospitalizacji dla terapii ratunkowej MBV w badaniu SOLSTICE [14].....	48
Rysunek 11.	Skumulowane prawdopodobieństwo potwierzonego ustąpienia wirerii CMV [22] .....	75
Rysunek 12.	Czas do nawrotu wirerii CMV u pacjentów, u których osiągnięto niewykrywalny poziom DNA CMV [22].....	76



## Aneks A. Dodatkowe dane

### A.1. Analiza wrażliwości dla pierwszo- i drugorzędowego punktu końcowego z badania SOLSTICE

Tabela 33.  
Analizy wrażliwości dla pierwszorzędnego punktu końcowego (badanie SOLSTICE) [7]

Odpowiedź na leczenie uwzględniająca poniższe założenia:	MBV	IAT	Wynik porównania			P
	n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT/RD [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Sposób definiowania odpowiedzi na leczenie</b>						
Pacjenci, którzy spełnili kryteria potwierdzonego ustąpienia wirerii CMV, w momencie przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu, byli uwzględnieni jako odpowiadający na leczenie	137/235 (58,3)	39/117 (33,3)	26,1 [15,61; 36,67]	<b>1,75</b> [1,32; 2,31]	5 [3; 7]	<0,001
Pacjenci z potwierdzonym ustąpieniem wirerii CMV, w dowolnym czasie trwania okresu interwencji, byli uwzględnieni jako odpowiadający na leczenie	174/235 (74,0)	61/117 (52,1)	23,6 [13,18; 33,93]	<b>1,42</b> [1,18; 1,72]	5 [4; 9]	<0,001
Pacjenci z potwierdzonym ustąpieniem wirerii CMV w 8 tyg., niezależnie od rozpoczęcia innej terapii przeciw CMV przed 8 tyg. trwania badania, byli uwzględnieni jako odpowiadający na leczenie (dotyczy pacjentów w ramieniu kontrolnym, a nie dotyczy pacjentów leczonych MBV)	131/235 (55,7)	41/117 (35,0)	21,7 [11,02; 32,48]	<b>1,59</b> [1,21; 2,09]	5 [4; 11]	<0,001
<b>Przerwanie leczenia przed zakończeniem OI</b>						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, spośród pacjentów, którzy przez 8 tyg. przyjmowali przypisaną w ramach badania interwencję	129/183 (70,5)	22/37 (59,5)	10,2 [-7,01; 27,41]	1,19 [0,89; 1,57]	RD = 0,11 [-0,06; 0,28]	0,245
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, spośród pacjentów, którzy przez 72h po rozpoczęciu terapii, przyjmowali przypisaną w ramach badania interwencję	131/233 (56,2)	28/116 (24,1)	33,1 [23,08; 43,12]	<b>2,33</b> [1,65; 3,28]	4 [3; 5]	<0,001
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, spośród pacjentów, którzy przez 7 dni przyjmowali przypisaną w ramach badania interwencję	131/232 (56,5)	28/113 (24,8)	32,6 [22,47; 42,79]	<b>2,28</b> [1,62; 3,20]	4 [3; 5]	<0,001
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, spośród pacjentów, którzy przez 14 dni przyjmowali przypisaną w ramach badania interwencję	131/224 (58,5)	28/98 (28,6)	30,8 [19,87; 41,81]	<b>2,05</b> [1,47; 2,85]	4 [3; 6]	<0,001
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, spośród pacjentów, którzy przez 21 dni przyjmowali przypisaną w ramach badania interwencję	131/217 (60,4)	27/80 (33,8)	27,5 [15,34; 39,75]	<b>1,79</b> [1,29; 2,48]	4 [3; 7]	<0,001
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, spośród pacjentów, którzy przez 28 dni przyjmowali przypisaną w ramach badania interwencję	131/214 (61,2)	25/65 (38,5)	23,4 [9,90; 36,94]	<b>1,59</b> [1,15; 2,20]	5 [3; 11]	<0,001

Odpowiedź na leczenie uwzględniająca poniższe założenia:	MBV	IAT	Wynik porównania			P
	n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI] <sup>a</sup>	NNT/RD [95% CI] <sup>a</sup>	
<b>Stratyfikacja na etapie randomizacji</b>						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, analiza uwzględniająca czynniki stratyfikacyjne na etapie randomizacji	131/235 (55,7)	28/117 (23,9)	31,8 [21,86; 41,76]	<b>2,33 [1,65; 3,28]</b>	<b>4 [3; 5]</b>	<0,001
<b>Wyjściowe oznaczenia DNA CMV w laboratorium centralnym</b>						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, spośród pacjentów, u których wyjściowo DNA CMV było > dolnej granicy oznaczalności ilościowej w centralnym laboratorium	124/225 (55,1)	27/109 (24,8)	31,2 [20,85; 41,54]	<b>2,22 [1,57; 3,15]</b>	<b>4 [3; 6]</b>	<0,001
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, spośród pacjentów, u których wyjściowo DNA CMV było ≥910 IU/ml, na podstawie oznaczeń wykonanych w centralnym laboratorium	94/182 (51,6)	22/88 (25,0)	27,4 [15,86; 38,98]	<b>2,07 [1,40; 3,05]</b>	<b>4 [3; 7]</b>	<0,001

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie **na korzyść terapii MBV**

AD (ang. *adjusted difference*) – różnica skorygowana według typu przeszczepu oraz stężenia DNA CMV w osoczu w punkcie początkowym badania.

a) Obliczenia własne.

Tabela 34.

Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu SOLSTICE dla porównania MBV vs IAT w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV	IAT	Wynik porównania			P
		n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI] <sup>a</sup>	RD [95% CI] <sup>a</sup>	
Eliminacja wirerii CMV i uzyskanie kontroli objawów zakażenia CMV w 8. tyg. oraz utrzymanie efektu w okresie obserwacji	16	44/183 (24,0)	6/37 (16,2)	<b>6,2 [-7,54; 19,84]</b>	1,48 [0,68; 3,22]	0,08 [-0,06; 0,21]	0,379

OB – okres obserwacji.

a) Obliczenia własne.

## A.2. Bezpieczeństwo stosowania MBV w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj przeszczepu

Tabela 35.

Wyniki analizy bezpieczeństwa MBV vs IAT – analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj przeszczepu (badanie SOLSTICE) [11, 12]

AE	Podgrupa pacjentów po SOT				Podgrupa pacjentów po HSCT				
	MBV	IAT	(wal)gancyklowir	foskarnet	MBV	IAT	(wal)gancyklowir	foskarnet	
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
<b>TEAE</b>	<b>Ogółem</b>	137/142 (96,5)	61/69 (88,4)	32/36 (88,9)	26/29 (89,7)	91/92 (98,9)	45/47 (95,7)	bd	bd
	<b>Związane z leczeniem</b>	95/142 (66,9)	32/69 (46,4)	12/36 (33,3)	18/29 (62,1)	46/92 (50,0)	25/47 (53,2)	bd	bd
	<b>Dysgeusia</b>	62/142 (43,7)	1/69 (1,4)	1/36 (2,8)	0/29 (0)	25/92 (27,2)	3/47 (6,4)	1/20 (5,0)	0/18 (0)
	<b>Zaburzenia smaku</b>	18/142 (12,7)	0/69 (0)	0/36 (0)	0/29 (0)	bd	bd	bd	bd
	<b>Obniżony apetyt</b>	bd	bd	bd	bd	12/92 (13,0)	7/47 (14,9)	3/20 (15,0)	3/18 (16,7)
	<b>Ból głowy</b>	2/142 (1,4)a	3/69 (4,3)a	0/36 (0)a	3/29 (10,3)a	8/92 (8,7)	9/47 (19,1)	5/20 (25,0)	3/18 (16,7)
	<b>Ból brzucha</b>	bd	bd	bd	bd	11/92 (12,0)	1/47 (2,1)	0/20 (0)	1/18 (5,6)
	<b>Neutropenia</b>	6/142 (4,2)	13/69 (18,8)	10/36 (27,8)	3/29 (10,3)	16/92 (17,4)	13/47 (27,7)	9/20 (45,0)	4/18 (22,2)
	<b>Trombocytopenia</b>	bd	bd	bd	bd	6/92 (6,5)	6/47 (12,8)	5/20 (25,0)	1/18 (5,6)
	<b>Niedokrwistość</b>	14/142 (9,9)	7/69 (10,1)	0/36 (0)	6/29 (20,7)	15/92 (16,3)	7/47 (14,9)	4/20 (20,0)	3/18 (16,7)
	<b>Biegunka</b>	23/142 (16,2)	14/69 (20,3)	8/36 (22,2)	6/29 (20,7)	21/92 (22,8)	10/47 (21,3)	5/20 (25,0)	3/18 (16,7)
	<b>Nudności</b>	24/142 (16,9)	10/69 (14,5)	3/36 (8,3)	6/29 (20,7)	26/92 (28,3)	15/47 (31,9)	5/20 (25,0)	8/18 (44,4)
	<b>Wymioty</b>	bd	bd	bd	bd	20/92 (21,7)	14/47 (29,8)	5/20 (25,0)	5/18 (27,8)
	<b>Zmęczenie</b>	16/142 (11,3)	8/69 (11,6)	5/36 (13,9)	3/29 (10,3)	12/92 (13,0)	2/47 (4,3)	2/20 (10,0)	0/18 (0)
	<b>Obrzęk obwodowy</b>	bd	bd	bd	bd	9/92 (9,8)	5/47 (10,6)	2/20 (10,0)	2/18 (11,1)
	<b>Gorączka</b>	6/142 (4,2)	8/69 (11,6)	4/36 (11,1)	4/29 (13,8)	18/92 (19,6)	9/47 (19,1)	2/20 (10,0)	5/18 (27,8)
	<b>Zwiększenie wirēmii CMV</b>	23/142 (16,2)	4/69 (5,8)	4/36 (11,1)	0/29 (0)	bd	bd	bd	bd
	<b>Hipokaliemia</b>	bd	bd	bd	bd	6/92 (6,5)	7/47 (14,9)	0/20 (0)	6/18 (33,3)



AE	Podgrupa pacjentów po SOT				Podgrupa pacjentów po HSCT			
	MBV	IAT	(wal)gancyklowir	foskarnet	MBV	IAT	(wal)gancyklowir	foskarnet
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Hipomagnezemia	5/142 (3,5)	7/69 (10,1)	2/36 (5,6)	5/29 (17,2)	bd	bd	bd	bd
Ostra niewydolność nerek	12/142 (8,5)	10/69 (14,5)	1/36 (2,8)	9/29 (31,0)	bd	bd	bd	bd
Nadciśnienie	bd	bd	bd	bd	5/92 (5,4)	5/47 (10,6)	1/20 (5,0)	3/18 (16,7)
Duszność	bd	bd	bd	bd	7/92 (7,6)	5/47 (10,6)	3/20 (15,0)	2/18 (11,1)
Zwiększenie poziomu leków immunosupresyjnych	18/142 (12,7)	1/69 (1,4)	1/36 (2,8)	0/29 (0)	bd	bd	bd	bd

a) Ból głowy związany z leczeniem

## A.3. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MBV – dane uzupełniające

W randomizowanym badaniu fazy II (Papanicolaou 2019) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MBV w trzech różnych dawkach. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramię, w którym MBV przyjmowany był w dawce zgodnej z ChPL (tj. 400 mg BID).

### A.3.1. Skuteczność

#### A.3.1.1 ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

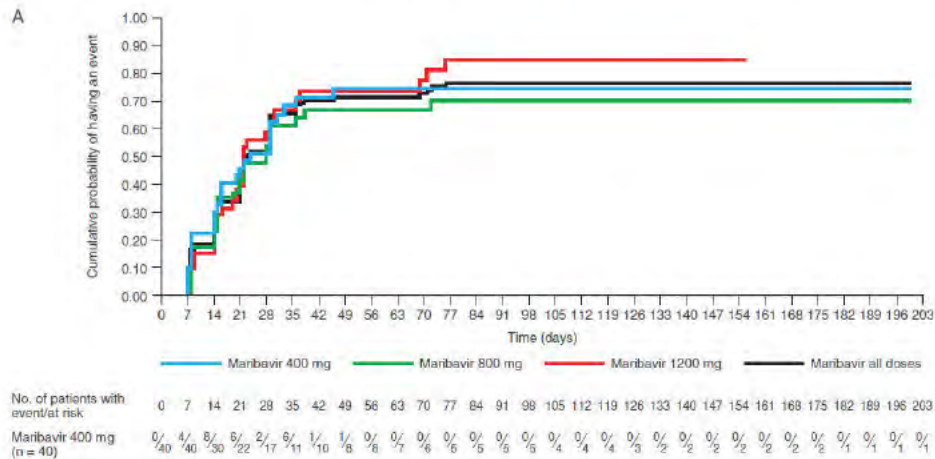
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie MBV definiowaną jako potwierdzone ustąpienie wirerii CMV, poniżej progu oznaczalności (<200 kopii DNA CMV/ml), w dwóch kolejnych pomiarach, w odstępie co najmniej 5 dni, z próbek osocza pobranych w okresie leczenia (pomiędzy okresem *baseline*, a pierwszymi 6 tyg. przyjmowania interwencji) wyniósł 70% (Tabela 36, Rysunek 11). Mediana czasu do osiągnięcia eliminacji wirerii wyniosła 24 dni (Tabela 37). Mediana czasu do uzyskania spadku wirerii poniżej progu oznaczalności, w dwóch kolejnych próbach badania, wyniosła 24 dni.

Tabela 36.  
Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu Papanicolaou 2019 dla terapii MBV w dawce 400 mg BID [22, 23]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV	
		n/N (%)	Estymator [95% CI]
Eliminacja wirerii CMV (analiza ITT)	6	28/40 (70,0)	0,70 [0,53; 0,83]
Eliminacja wirerii CMV (analiza PP)	6	22/31 (71,0)	-

ITT (ang. *intention to treat*) – w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem; PP (ang. *per protocol*) – w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania

**Rysunek 11.**  
**Skumulowane prawdopodobieństwo potwierzonego ustąpienia wiremii CMV [22]**



**Tabela 37.**  
**Czas do eliminacji wiremii CMV raportowany w badaniu Papanicolaou 2019 dla terapii MBV w dawce 400 mg BID [22]**

Punkt końcowy	MBV	
	N	Mediana [95% CI]
Czas do eliminacji wiremii CMV [dni]	40	24 [15; 31]

## ANALIZA W PODGRUPACH

Wyniki analiz w podgrupach nie wskazują na różnice pomiędzy wyodrębnionymi grupami pacjentów (Tabela 38). Skuteczność leczenia jest podobna zarówno w grupie pacjentów po SOT, jak i po HSCT. Obciążenie objawowym zakażeniem CMV na początku badania lub zajęcie narządów, jak również obecność mutacji warunkujących oporność na standardowe leczenie, nie wpływa znacząco na wyniki leczenia, co sugeruje, że MBV jest skuteczny w szerokim zakresie warunków klinicznych. Wyniki uzyskane w grupie pacjentów z wysoką wiremią na początku badania mogą wskazywać, że okres leczenia wynoszący 6 tyg. może być zbyt krótki, aby całkowicie eradykować wirusa, co może tłumaczyć numerycznie gorsze wyniki w tej grupie. Dlatego też w programie lekowym zaplanowano leczenie na 8 tygodni.

**Tabela 38.**  
**Ustąpienie wiremii CMV w 6. tyg. badania – analiza w podgrupach (badanie Papanicolaou 2019) [22, 23]**

Populacja	MBV	
	n/N (%)	
Rodzaj przeszczepu	SOT	17/24 (70,8)
	HSCT	11/16 (68,8)
Wiremia CMV na początku badania	niska (<10 tys. kopii/ml)	19/23 (82,6)
	wysoka (≥10 tys. kopii/ml)	8/16 (50,0)
Obecność ≥1 mutacji związanych z opornością na gancyklowir /walgancyklowir lub foskarnet	Tak	14/22 (63,6)
	Nie	14/18 (77,8)

Populacja	MBV	
		n/N (%)
Stosowanie globulin antylimfocytowych	Tak	9/15 (60,0)
	Nie	19/25 (76,0)
Objawowe zakażenie CMV na początku badania lub z zajęciem narządów	Tak	11/16 (68,8)
	Nie	17/24 (70,8)

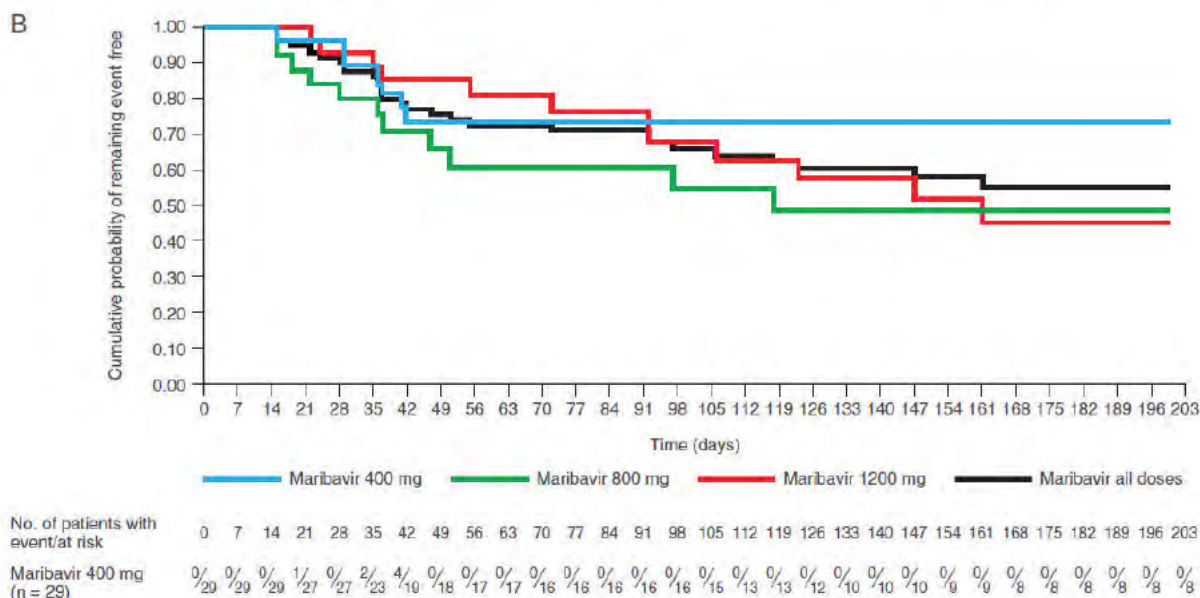
### A.3.1.2 NAWRÓT WIREMII CMV

Nawrót wiremii oceniany był w odniesieniu do pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzoną eliminację CMV w dowolnym momencie badania i wyniósł 24% (Tabela 39, Rysunek 12).

Tabela 39. Nawrót wiremii u pacjentów, u których osiągnięto niewykrywalny poziom DNA CMV raportowany w badaniu Papanicolaou 2019 dla terapii MBV w dawce 400 mg BID [22, 23]

Punkt końcowy	MBV	
	n/N (%)	Estymator [95% CI]
Nawrót wiremii CMV, w tym:	7/29 (24,1)	0,24 [0,10; 0,44]
w czasie trwania terapii		6/29 (20,7)
po zakończeniu terapii (off treatment – do 12 tyg. po zakończeniu leczenia)		1/29 (3,4)

Rysunek 12. Czas do nawrotu wiremii CMV u pacjentów, u których osiągnięto niewykrywalny poziom DNA CMV [22]



## ANALIZA W PODGRUPACH

Wyniki analiz w podgrupach wskazują, że częstość nawrotu wirerii jest nieco wyższa u pacjentów po HSCT w porównaniu do pacjentów po SOT. Również pacjenci z wysoką wirerią na początku badania mają wyższe ryzyko nawrotu wirerii, co sugeruje, że intensywniejsze monitorowanie i potencjalnie dłuższy okres leczenia mogą być konieczne w tej grupie. Natomiast pacjenci obciążeni objawowym zakażeniem CMV na początku badania lub z zajęciem narządów wydają się mieć niższe numerycznie ryzyko nawrotu wirerii, co może wynikać z bardziej intensywnej opieki i monitorowania tych pacjentów (Tabela 40).

Tabela 40.  
Nawrót wirerii w dowolnym momencie badania – analiza w podgrupach (badanie Papanicolaou 2019) [22, 23]

Populacja	MBV	
	n/N (%)	
Rodzaj przeszczepu	SOT	3/17 (17,6)
	HSCT	3/11 (27,3)
Wireria CMV na początku badania	niska (<10 tys. kopii/ml)	3/19 (15,8)
	wysoka (≥10 tys. kopii/ml)	3/8 (37,5)
Obecność ≥1 mutacji związanych z opornością na gancyklowir /walgancyklowir lub foskarnet	Tak	2/14 (14,3)
	Nie	4/14 (28,6)
Stosowanie globulin antylimfocytowych	Tak	3/9 (33,3)
	Nie	3/19 (15,8)
Objawowe zakażenie CMV na początku badania lub z zajęciem narządów	Tak	1/11 (9,1)
	Nie	5/17 (29,4)

### A.3.1.3 WYSTĄPIENIE OPORNOŚCI NA MBV PODCZAS LECZENIA

Wystąpienie oporności na MBV potwierdzono u 21% pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzoną eliminację CMV w dowolnym momencie badania (Tabela 41).

Tabela 41.  
Wystąpienie oporności na MBV raportowane w badaniu Papanicolaou 2019 [22–25]

Punkt końcowy	MBV	
	n/N (%)	
Wystąpienie oporności na MBV	6/29 (20,7)	
Wystąpienie mutacji UL97	4/29 (13,8)	

## A.3.2. Bezpieczeństwo

U wszystkich 40 pacjentów, leczonych MBV w dawce 400 mg BID, wystąpiły zdarzenia niepożądane. Ciężkich AE doświadczyło 70,0% pacjentów, w czasie trwania badania zgon wystąpił u 25,0%

pacjentów. Spośród AE specjalnego zainteresowania, najczęstszym (60,0%) była dysgeusia (Tabela 42).

Tabela 42.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania MBV [22–25]

	AE	OI [tyg.]	MBV
			n/N (%)
TEAE	Ogółem	11 <sup>a</sup>	40/40 (100,0)
	Związane z leczeniem	11 <sup>a</sup>	31/40 (77,5)
	Prowadzące do przerwania leczenia	11 <sup>a</sup>	11/40 (27,5)
SAE	Ogółem	11 <sup>a</sup>	28/40 (70,0)
	Zgony	11 <sup>a</sup>	10/40 (25,0)
	Dysgeusia	11 <sup>a</sup>	24/40 (60,0)
	Ból głowy	11 <sup>a</sup>	9/40 (22,5)
	Neutropenia	11 <sup>a</sup>	4/40 (10,8)
	Niedokrwistość	11 <sup>a</sup>	7/40 (17,5)
	Leukopenia	11 <sup>a</sup>	1/40 (2,5)
	Biegunka	11 <sup>a</sup>	5/40 (12,5)
	Nudności	11 <sup>a</sup>	15/40 (37,5)
	Wymioty	11 <sup>a</sup>	11/40 (27,5)
	Zmęczenie	11 <sup>a</sup>	8/40 (20,0)
	Obrzęk obwodowy	11 <sup>a</sup>	11/40 (27,5)
	Gorączka	11 <sup>a</sup>	6/40 (15,0)
	Zakażenie CMV	11 <sup>a</sup>	6/40 (15,0)
	Hipokaliemia	11 <sup>a</sup>	3/40 (7,5)
	Hipomagnezemia	11 <sup>a</sup>	0/40 (0)
	Hipofosfatemia	11 <sup>a</sup>	2/40 (5,0)
	Upośledzenie funkcji nerek	11 <sup>a</sup>	3/40 (7,5)
	Depresja	11 <sup>a</sup>	2/40 (5,0)

a) Mediana (zakres) wyniosła 75 (5–177) dni; b) Mediana wyniosła 95 dni.

## Aneks B. Wyniki przeszukania

### B.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 43.  
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
<b>Pubmed</b>		
#1	(cytomegalovirus OR CMV) AND (infection OR disease)	53 602
#2	resistant OR refractory OR resistant/refractory	1 537 955
#3	#1 AND #2	3 930
#4	maribavir OR livtency OR SHP620 OR TAK-620 OR 1263W94	223
#5	ganciclovir OR valganciclovir OR foscarnet OR cidofovir	12 805
#6	#3 AND #5	1 190
#7	("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))	1 963 389
#8	#6 AND #7	88
#9	#4 OR #8	300
Data przeszukania: 02.06.2023 r. Data aktualizacji: 04.10.2023 r.		

Tabela 44.  
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	(cytomegalovirus OR CMV) AND (infection OR disease)	99 786
#2	resistant OR refractory	968 279
#3	#1 AND #2	6 344
#4	maribavir OR livtency OR SHP620 OR TAK-620 OR 1263W94	327
#5	ganciclovir OR valganciclovir OR foscarnet OR cidofovir	40 037
#6	#3 AND #5	2 136
#7	("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))	2 885 989
#8	#6 AND #7	214
#9	#4 OR #8	507

Lp.	Zapytanie	Wynik
<b>Data przeszukania: 02.06.2023 r.</b> <b>Data aktualizacji: 04.10.2023 r.</b>		

Tabela 45.  
Wynik przeszukania bazy The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	(cytomegalovirus OR CMV) AND (infection OR disease)	2 664
#2	resistant OR refractory	48 505
#3	#1 AND #2	248
#4	maribavir OR livtency OR SHP620 OR TAK-620 OR 1263W94	64
#5	ganciclovir OR valganciclovir OR foscarnet OR cidofovir	1 188
#6	#3 AND #5	63
#7	#6 in Trals	54
#8	#4 OR #7	94
<b>Data przeszukania: 02.06.2023 r.</b> <b>Data aktualizacji: 04.10.2023 r.</b>		

## B.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 46.  
Przeszukanie dodatkowych źródeł

Przeszukane źródło	Hasło wyszukiwania	Liczba włączonych publikacji po odrzuceniu duplikatów
<b>Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)</b>		
<b>ClinicalTrials.gov</b>	maribavir OR livtency OR SHP620 OR TAK-620 OR 1263W94	0
<b>EU Clinical Trials Register</b>	maribavir OR livtency OR SHP620 OR TAK-620 OR 1263W94	0
<b>Takeda</b>	maribavir	2
<b>FDA</b>	maribavir	2
<b>EMA</b>	maribavir	0
<b>Inne</b>		
<b>Google Scholar</b>	maribavir OR livtency OR SHP620 OR TAK-620 OR 1263W94	1

Data przeszukania: 04.10.2023 r.



## B.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 47.  
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Asberg 2009	Populacja	Mieszana populacja (brak możliwości przedstawienia wyników dla podgrupy pacjentów z opornością).	<i>Am J Transplant.</i> 2009 May;9(5):1205-13
2.	Bright 2017	Populacja	Niezgodna populacja (opis przypadku pacjenta, który nie był po przeszczepie; dodatkowo przegląd niesystematyczny).	<i>J Clin Virol.</i> 2017 Feb;87:12-16
3.	EUCTR2015-004726-34-BE 2017	Populacja	Niezgodna populacja (do badania włączono pacjentów, u których nie odnotowano mutacji prowadzących do oporności na gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir).	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004726-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004726-34</a> (dostęp: 18.11.2022)
4.	Fung 2022	Populacja	Opis dwóch szczególnych przypadków pacjentów, u których nastąpił przełom wirusologiczny.	<i>Open Forum Infectious Diseases.</i> 2023 Jan; 10 (1): ofac686
5.	Koff 2023	Populacja	Opis szczególnego przypadku pacjenta z niewydolnością nerek.	<i>Transpl Infect Dis.</i> 2023;e14017
6.	Pescovitz 2009	Populacja	Niezgodna populacja (badanie w populacji pacjentów w stanie stabilnym po przeszczepie nerki).	<i>American journal of transplantation.</i> 2009;9:248
7.	Santos Bravo 2021	Populacja	Opis dwóch szczególnych przypadków pacjentów, z podejrzeniem mutacji prowadzących do oporności na MBV.	<i>Infect Dis.</i> 2021 Sep 17;224(6):1024-1028
8.	Schubert 2013	Populacja	Niezgodna populacja (opis przypadku pacjenta <18 r.ż.)	<i>BMC Infect Dis.</i> 2013 Jul 19;13:330
9.	Tsui 2022	Populacja	Opis szczególnego przypadku pacjenta z zapaleniem siatkówki oka.	<i>Retinitis. Retin Cases Brief Rep.</i> 2022 Nov 16. PMID: 36730596
10.	Verdier 2014	Populacja	Opis szczególnego przypadku pacjenta dwukrotnie leczonego MBV, ocena interakcji z ewerolimusem.	<i>Transplantation</i> 2014 Aug; 98(3):p e20-e21
11.	Viotti 2023	Populacja	Opis szczególnego przypadku pacjenta z opornością na MBV.	<i>Ann Hematol.</i> 2023 May 15. PMID: 37183208
12.	Deliège 2020	Interwencja	Niezgodna interwencja (stosowano terapię skojarzoną MBV z foskarnetem).	<i>BMC Ophthalmol.</i> 2020 Dec 1;20(1):468
13.	Dickter 2022	Interwencja	Niezgodna interwencja (stosowano terapię skojarzoną MBV z letermowirem).	<i>J Clin Pharm Ther.</i> 2022 May;47(5):699-702
14.	Zegrí Reiriz 2015	Interwencja	Opis przypadku pacjenta, u którego MBV stosowano niezgodnie z ChPL.	<i>Rev Esp Cardiol (Engl Ed).</i> 2015 Oct;68(10):908-9
15.	Alain 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych względem włączonego badania Alain 2013	<i>Transplantation.</i> 2012;94:580
16.	Chemaly 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych, istotnych dla analizy, względem włączonego badania SOLSTICE.	<i>Swiss medical weekly.</i> 2022;152:8S
17.	Chou 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych (analiza post hoc do włączonego badania Papanicolaou 2019 i Chou 2020)	<i>Antiviral Res.</i> 2019 Dec;172:104616

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
18.	Duarte 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny do włączonego badania SOLSTICE).	<i>Bone marrow transplantation.</i> 2021;56:13–14
19.	Duarte 2021a	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny do włączonego badania SOLSTICE).	<i>JACCP journal of the american college of clinical pharmacy.</i> 2021;4:1722-1723
20.	Kamar 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny do włączonego badania SOLSTICE, tożsamy z uwzględnionym Avery 2021).	<i>Transplant international.</i> 2021;34:46
21.	Papanicolaou 2016	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny do badania Papanicolaou 2019).	<i>Open forum infectious diseases.</i> 2016;3:Suppl1
22.	Pereira 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny do badania SOLSTICE).	<i>British journal of haematology.</i> 2022;197:7–8
23.	Pereira 2017	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny do badania Papanicolaou 2019).	<i>American Journal of Transplantation.</i> 2017;17:405
24.	Schultz 2022	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	<i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy.</i> 2022;28:S11
25.	Shihab 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych względem publikacji głównej dla badania SOLSTICE oraz publikacji dodatkowej (Avery 2021).	<i>Journal of the American Society of Nephrology : JASN.</i> 2021;32:17
26.	Sundberg 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny do badania SOLSTICE). Informacja o metodyce planowanego badania.	<i>Biology of blood and marrow transplantation.</i> 2020;26:S370–S371
27.	Karantoni 2022	Metodyka	Schemat badania (celem badania była ocena czynników ryzyka rozwoju opornego zakażenia CMV, a nie ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MBV).	<i>Transplant Cell Ther.</i> 2022 Jul;28(7):403.e1-403.e7
28.	Kleiboeker 2023	Metodyka	Badanie próbek pobranych od pacjentów celem określenia rozpowszechnienia mutacji oporności na leczenie zakażenia CMV.	<i>Antiviral Res.</i> 2023 May 5;215:105623
29.	Trofe 2008	Metodyka	Metodyka włączonych badań (przegląd systematyczny, w którym wnioskowanie o skuteczności MBV w populacji pacjentów z opornością na gancyklowir, prowadzono w oparciu o wyniki badań in vitro).	<i>Ann Pharmacother.</i> 2008 Oct;42(10):1447-57
30.	Sellar 2014	Metodyka	Brak jednoznacznych informacji wskazujących na systematyczne przeszukanie baz medycznych	<i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2014 Aug;14(8):1121-6
31.	Abad 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Expert Review of Anti-Infective Therapy.</i> 2017;15:93-110
32.	Avery 2008	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Curr Opin Infect Dis.</i> 2008 Aug;21(4):433-7
33.	Bommer 2013	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Expert Opinion on Orphan Drugs.</i> 2013;1:829-836
34.	Eizuru 2003	Typ publikacji	Praca poglądowa	<i>Antiviral Chemistry and Chemotherapy.</i> 2003;14:299-308

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
35.	Gilbert 2005	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> . 2005;49:873-883
36.	Haidar 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Curr Opin Infect Dis</i> . 2017 Dec;30(6):579-588
37.	Heldman 2023	Typ publikacji	Wpis nt. badania SOLSTICE, brak dodatkowych wyników.	<i>Transpl Infect Dis</i> . 2023;e14063
38.	Khawaja 2022	Typ publikacji	Przeгляд niesystematyczny, narracyjny.	<i>Clin Microbiol Infect</i> . 2022 Jul 15;S1198-743X(22)00348-2
39.	Majewska 2019	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Postepy Mikrobiologii</i> . 2019;58:291-299
40.	Mullard 2022	Typ publikacji	Wpis informujący o dopuszczeniu MBV przez FDA.	<i>Nat Rev Drug Discov</i> . 2022 Jan;21(1):9
41.	NA 2022	Typ publikacji	Publikacja wtórna niesystematyczna	<i>Med Lett Drugs Ther</i> . 2022 Nov 28;64(1664):e193-e194
42.	NA 2007	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Drugs R D</i> . 2007;8(3):188-92
43.	NA 2021	Typ publikacji	Duplikat (Duarte 2021).	<i>Bone marrow transplantation</i> . 2021;56
44.	NA 2022	Typ publikacji	Duplikat (Pereira 2022).	<i>British journal of haematology</i> . 2022;197
45.	NA 2022	Typ publikacji	Karta informacyjna leku/ charakterystyka produktu leczniczego.	<i>Am J Health Syst Pharm</i> . 2022 Mar 7;79(6):407-409
46.	Puius 2007	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>Current Opinion in Infectious Diseases</i> . 2007;20:419-424
47.	Razonable 2023	Typ publikacji	Przeгляд niesystematyczny, narracyjny.	<i>Clin Microbiol Infect</i> . 2023 Mar 23;S1198-743X(23)00136-2
48.	Sellar 2012	Typ publikacji	Praca pogładowa	<i>British Journal of Haematology</i> . 2012;156:559-572
49.	Sindu	Typ publikacji	Publikacja wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego.	<i>Journal of Heart and Lung Transplantation (2023) 42:4 Supplement (S304)</i>
50.	Skolimowska 2015	Typ publikacji	Publikacja wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego.	<i>Journal of Clinical Virology</i> . 2015;70:S98
51.	Snydman 2011	Typ publikacji	Materiał edukacyjny dla lekarzy.	<i>Transplantation Proceedings</i> . 2011;43:S1-S17
52.	Underwood 2021	Typ publikacji	Publikacja wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego.	<i>Journal of Heart and Lung Transplantation</i> . 2021;40:S513
53.	Andronova 2018	Język	Publikacja w języku rosyjskim.	<i>Vopr Virusol</i> . 2018;63(6):250-260

# Aneks C. Szczegółowa charakterystyka włączonych badań

## C.1. SOLSTICE

### SOLSTICE [7, 18, 19]

**Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie fazy III, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MBV, w porównaniu z leczeniem, wyznaczonym przez badacza, u biorców SOT lub HSCT z zakażeniem CMV, niereagującym na leczenie gancyklowirem, walgancyklowirem, foskarnetem lub cydofowirem.**

Najważniejsze kryteria włączenia	Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\geq 12</math> lat;</li> <li>2. Pisemna, zgoda na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem;</li> <li>3. Biorca przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządu łitego;</li> <li>4. Udokumentowane zakażenie CMV w pełnej krwi lub osoczu, z wartością przesiewową <math>\geq 2730</math> IU/ml w pełnej krwi lub <math>\geq 910</math> IU/ml w osoczu w 2 następujących po sobie ocenach, przeprowadzonych w odstępie <math>\geq 1</math> dnia (przeprowadzone w badaniu qPCR lub porównywalnym badaniu ilościowym DNA CMV);</li> <li>5. Obecna infekcja CMV, która jest oporna na ostatnio podany jeden z czterech leków anti-CMV gancyklowir/doustny walgancyklowir, IV foskarnet lub IV cydofowir; Oporność została zdefiniowana jako udokumentowane niepowodzenie w osiągnięciu zmniejszenia poziomu CMV DNA <math>&gt; 1 \log_{10}</math> w krwi pełnej lub osoczu pomimo co najmniej 14 dni terapii gancyklowirem IV / doustnym walgancyklowirem, foskarnetem IV lub cydofowirem IV (pacjenci z udokumentowaną mutacją CMV związaną z opornością na wymienione leki również musieli spełnić powyższe kryteria);</li> <li>6. Badacz musi wyrazić chęć leczenia uczestnika co najmniej jednym z dostępnych leków przeciw CMV;</li> <li>7. Masa ciała <math>\geq 35</math> kg;</li> <li>8. Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math> (<math>1,0 \times 10^9/\text{L}</math>);</li> <li>9. Liczba płytek krwi <math>\geq 25\ 000/\text{mm}^3</math> [<math>25 \times 10^9/\text{L}</math>];</li> <li>10. Hemoglobina <math>\geq 8</math> g/dl;</li> <li>11. Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <math>&gt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>12. Negatywny test ciążyowy i warunek odpowiedniej antykoncepcji dla pacjentek w wieku rozrodczym;</li> <li>13. Zdolność do połknięcia tabletki lub możliwość przyjęcia tabletki (rozkruszonej i/lub rozpuszczonej w wodzie) przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub ustno-żołądkowy;</li> <li>14. Wyrażenie chęci do pobrania niezbędnych próbek (np. biopsji) do diagnozy inwazyjnej tkankowej choroby CMV na początku badania, zgodnie z ustaleniami badacza;</li> <li>15. Przewidywana długość życia <math>\geq 8</math> tyg.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktualne zakażenie CMV, które uważa się za niereagujące na leczenie lub oporne ze względu na nieodpowiednie przestrzeganie zaleceń dotyczących wcześniejszego leczenia anti-CMV;</li> <li>2. Wymagane podawanie gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu lub cydofowiru w stanach innych niż CMV w chwili rozpoczęcia leczenia w badaniu;</li> <li>3. Przyjmowanie leflunomidu, letermowiru lub artesunatu w chwili rozpoczęcia leczenia w badaniu;</li> <li>4. Silne wymioty, biegunka lub inna ciężka choroba żołądkowo-jelitowa w ciągu 24 godz. przed pierwszą dawką badanego leku, które wykluczają podanie leku doustnego/dojelitowego;</li> <li>5. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancję pomocniczą badanego leku;</li> <li>6. Inwazyjna tkankowa choroba CMV z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, w tym siatkówki;</li> <li>7. Aminotransferaza asparaginianowa w surowicy (AST) <math>&gt; 5</math> razy górnej granicy normy (GGN); aminotransferaza alaninowa (ALT) w surowicy <math>&gt; 5</math> razy GGN; stężenie bilirubiny całkowitej <math>\geq 3,0 \times</math> GGN (uczestnicy z zapaleniem CMV wątroby potwierdzonym biopsją nie zostaną wykluczeni z udziału w badaniu, mimo że w czasie badania przesiewowego aktywność AST lub ALT przekraczała 5-krotnie GGN);</li> <li>8. Pozytywny wynik dla ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV);</li> <li>9. Wymagana wentylacja mechaniczna lub środki wazopresyjne, w celu wspomaganie hemodynamicznego w momencie włączenia do badania;</li> <li>10. Cięża lub karmienie piersią;</li> <li>11. Wcześniejsza terapia MBV;</li> <li>12. Leczenie jakimkolwiek środkiem w fazie badań klinicznych o znanej aktywności przeciw CMV w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania lub przyjęcie eksperymentalnego szczepienia przeciw CMV;</li> <li>13. Przyjmowanie niezatwierdzonego środka lub urządzenia w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania;</li> <li>14. Aktywny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry);</li> <li>15. Leczenie ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby typu C;</li> <li>16. Obecny jakikolwiek klinicznie istotny stan medyczny lub chirurgiczny, który w opinii badacza może kolidować z interpretacją wyników badania.</li> </ol>

**SOLSTICE [7, 18, 19]**

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:**

- Potwierdzona eliminacja wirerii CMV pod koniec 8. tyg. (niezależnie od wcześniejszego przerwania terapii)
- Ustąpienie wirerii zdefiniowane jako klirens wirerii (ilościowe oznaczenie DNA CMV w osoczu) poniżej dolnej granicy oznaczalności (<137 IU/ml), potwierdzony w dwóch kolejnych oznaczeniach, w odstępie co najmniej 5 dni, z próbek pobranych po okresie *baseline*, w trakcie 8 tyg. przyjmowania interwencji.

**II-rzędowe PK:**

- Osiągnięcie eliminacji wirerii CMV pod koniec 8. tyg. u pacjentów, którzy ukończyli 8-tyg. okres leczenia w ramach badania.
- Osiągnięcie eliminacji wirerii CMV i kontrola objawów pod koniec tygodnia 8. oraz utrzymanie odpowiedzi w tyg. 12–20.
- Częstość nawrotów wirerii CMV (stężenie DNA CMV w osoczu  $\geq$  dolnej granicy oznaczalności [LLOQ] w ocenie przeprowadzonej przez laboratorium centralne Test COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV [Roche Diagnostics] w dwóch kolejnych próbkach osocza w odstępie co najmniej 5 dni, po uzyskaniu potwierdzonej eliminacji wirerii) w ciągu pierwszych 8 tyg. badania.
- Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny.
- Skuteczność MBV jako leczenia ratunkowego.

Profil bezpieczeństwa.

**• Eksploracyjne punkty końcowe:**

- Czas do pierwszego ustąpienia wirerii w 8. tyg. badania i nawrót wymagający alternatywnej terapii anty-CMV.

**Charakterystyka populacji**

	<b>MBV</b>	<b>IAT</b>	
<b>Liczba pacjentów</b>	235	117	
<b>Wiek w latach, mediana (zakres)</b>	57,0 (19–79)	54,0 (19–77)	
<b>Odsetek mężczyzn, n (%)</b>	148 (63,0)	65 (55,6)	
<b>Etniczność, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>	179 (76,2)	87 (74,4)
	<b>Afrykańska</b>	29 (12,3)	18 (15,4)
	<b>Azjatycka</b>	9 (3,8)	7 (6,0)
	<b>Inna</b>	16 (6,8)	5 (4,3)
	<b>Brak danych</b>	2 (0,9)	0 (0,0)
	<b>Ogółem</b>	142 (60,4)	69 (59,0)
<b>SOT, n (%)</b>	<b>Nerka</b>	74 (52,1)	32 (46,4)
	<b>Płuco</b>	40 (28,2)	22 (31,9)
	<b>Serce</b>	14 (9,9)	9 (13,0)
	<b>Wiele narządów</b>	5 (3,5)	5 (7,2)
	<b>Wątroba</b>	6 (4,2)	1 (1,4)
	<b>Trzustka</b>	2 (1,4)	0 (0,0)
	<b>Jelito</b>	1 (0,7)	0 (0,0)
<b>HSCT, n (%)</b>	93 (39,6)	48 (41,0)	
<b>Allo-HSCT, n (%)</b>	92 (98,9)	48 (100,0)	
<b>Typ dawcy, n (%)</b>	<b>HLA-identyczne rodzeństwo</b>	13 (14,1)	2 (4,2)
	<b>HLA-zgodny inny krewny</b>	12 (13,0)	10 (20,8)
	<b>HLA-częściowo zgodny krewny</b>	11 (12,0)	7 (14,6)
	<b>Dawca niespokrewniony</b>	56 (60,9)	29 (60,4)

SOLSTICE [7, 18, 19]			
Źródło komórek macierzystych, n (%)	Komórki macierzyste krwi obwodowej	71 (77,2)	30 (62,5)
	Szpik kostny	16 (17,4)	13 (27,1)
	Krew pępowinowa	5 (5,4)	5 (10,4)
Obecność ostrej GvHD potwierdzona u biorców HSCT		23 (25,0)	8 (17,0)
Obecność przewlekłej GvHD potwierdzona u biorców HSCT		6 (6,5)	5 (10,6)
Wyściowy poziom DNA CMV oceniany w laboratorium centralnym [IU/ml], mediana (IQR)		3377,0 (1036,0–12 544,0)	2869,0 (927,0–11 636,0)
Kategoria poziomu CMV DNA zgodnie z danymi laboratorium centralnego na początku badania, n (%)	Niski (<9100 IU/ml)	153 (65,1)	85 (72,6)
	Pośredni (≥9100 i <91000 IU/ml))	68 (28,9)	25 (21,4)
	Wysoki (≥91000 IU/ml)	14 (6,0)	7 (6,0)
Ogółem		21 (8,9)	8 (6,8)
Objawowe zakażenie CMV w ocenie Komitetu ds. PK, n (%)	Zespół CMV u biorców SOT	10 (4,3)	7 (6,0)
	Choroba CMV	12 (5,1)	1 (0,9)
Stan serologiczny CMV dla biorców SOT, n		N = 142	N = 69
Dawca +/biorca +, n (%)		11 (7,7)	8 (11,6)
Dawca -/biorca +, n (%)		3 (2,1)	1 (1,4)
Dawca +/biorca -, n (%)		120 (84,5)	56 (81,2)
Dawca -/biorca -, n (%)		7 (4,9)	3 (4,3)
Brak danych, n (%)		1 (0,7)	1 (1,4)
Stan serologiczny CMV dla biorców HSCT, n		N = 93	N = 48
Dawca +/biorca +, n (%)		42 (45,2)	17 (35,4)
Dawca -/biorca +, n (%)		39 (41,9)	26 (54,2)
Dawca +/biorca -, n (%)		6 (6,5)	3 (6,3)
Dawca -/biorca -, n (%)		5 (5,4)	1 (2,1)
Brak danych, n (%)		1 (1,1)	1 (2,1)
Mutacje CMV powodujące oporność na gancyklowir, foskarnet i (lub) cydofowir, n (%)	Potwierdzona mutacja CMV	121 (51,5)	69 (59,0)
	Brak mutacji CMV	96 (40,9)	34 (29,1)
	Brak danych	18 (7,7)	14 (12,0)
Mutacje CMV powodujące oporność na MBV		1 (0,4)	3 (2,6)
Lek przeciwko CMV przyjmowany przed randomizacją, n (%)	(wal)gancyklowir	204 (86,8)	98 (83,8)
	Foskarnet	27 (11,5)	18 (15,4)
	Cydofowir	4 (1,7)	1 (0,9)

**SOLSTICE [7, 18, 19]**

**Interwencja**

<b>Schemat badania</b>	<b>MBV vs IAT</b> Badanie równoległe, w schemacie 2:1														
<b>Interwencja</b>	<b>MBV</b> 400 mg doustnie dwa razy na dobę														
<b>Komparator</b>	<b>IAT</b> – odpowiednie leczenie wybierane według uznania badacza, zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną, mogło obejmować monoterapię i terapię złożoną z nie więcej niż 2 leków, spośród: gancyklowiru IV, walgancyklowiru p.o., foskarnetu IV, cydofowiru IV. Terapię złożoną z cydofowiru i foskarnetu była niedozwolona. Zmiana dawki lub schematu dawkowania, jak również zaprzestanie leczenia jednym lekiem w przypadku terapii skojarzonej było dozwolone. Niedozwolone było dodanie innego leku do schematu, zaś zmiana jednego leku na inny dozwolona była jedynie w przypadku gancyklowiru i walgancyklowiru.														
<b>Terapia ratunkowa</b>	<p>Pacjenci przydzieleni do grupy IAT mieli możliwość otrzymania terapii ratunkowej MBV po <math>\geq 3</math> tyg. leczenia (w okresie pomiędzy 3. a 7. tyg. leczenia) <b>po spełnieniu następujących kryteriów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wzrost poziomu wirerii (w krwi lub osoczu) <math>\geq 1 \log^{10}</math> względem <i>baseline</i> w badaniu qPCR ocenianym w laboratorium lokalnym lub centralnym</li> <li>• U pacjentów z inwazyjną chorobą tkankową CMV spełnienie dwóch poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszenie poziomu wirerii <math>&lt; 1 \log^{10}</math> <i>baseline</i> w badaniu qPCR ocenianym w laboratorium lokalnym lub centralnym</li> <li>• U pacjentów z objawami inwazyjnej choroby tkankowej CMV wyjściowo – brak poprawy lub pogorszenie w ocenie badacza; u pacjentów bezobjawowych wyjściowo – wystąpienie objawów inwazyjnej choroby tkankowej CMV</li> </ul> </li> </ul> <p>Nieosiągnięcie eliminacji wirerii wymagające kontynuowanie terapii anty-CMV z jednoczesną nietolerancją leczenia IAT przypisanego przez badacza: Ostry wzrost kreatyniny w osoczu (<math>\geq 50\%</math> wzrost w stosunku do wartości wyjściowych) związany z toksycznością leku (foskarnet, cydofowir) Rozwój krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego w trakcie terapii foskarnetem lub cydofowirem Rozwój neutropenii (liczba neutrofilii <math>&lt; 500/\text{mm}^3</math>) w trakcie terapii gancyklowirem lub walgancyklowirem.</p>														
<b>Kointerwencje</b>	<p><u>Leczenie immunosupresyjne:</u> 92,3% w grupie MBV i 94,0% w grupie IAT, w tym takrolimus (76,1% vs 68,1%), mykofenolan (44,4% vs 39,7%), cyklosporyna (13,1% vs 19,8%), ewerolimus (5,6% vs 6,9%), sirolimus (5,6% vs 6,9%), azatiopryna (3,8% vs 3,4%), belatacept (1,3% vs 0,9%) <u>Ogólnoustrojowe kortykosteroidy:</u> 75,2% w grupie MBV i 72,4% w grupie IAT, w tym prednizon (52,6% vs 48,3%), metylprednizolon (17,5% vs 12,9%), prednizolon (11,1% vs 14,7%), hydrokortyzon (8,5% vs 7,8%), fludrokortyzon (4,7% vs 0,9%), deksametazon (1,7% vs 1,7%)</p>														
<b>Okres interwencji / obserwacji</b>	8 tyg. okres leczenia + 12 tyg. okres obserwacji														
<b>Metodyka</b>															
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA														
<b>Randomizacja</b>	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na typ przeszczepu (HSCT/SOT) oraz DNA CMV (wysoki vs pośredni vs niski poziom – na podstawie najbardziej aktualnych dostępnych wyników badań laboratoryjnych qPCR (prowadzonych w laboratorium lokalnym lub centralnym), gdzie wysoki oznacza poziom wirerii $\geq 91\ 000$ IU/ml; pośredni, $\geq 9100$ do $< 91\ 000$ IU/ml; niski, $< 9100$ do $\geq 910$ IU/ml).														
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK; randomizacja centralna przy pomocy IVRS														
<b>Zaślepienie</b>	Brak (otwartej próby)														
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>36 (15,3):</b></td> <td style="text-align: center;"><b>37 (31,6)</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">24 (10,2) – zgon;</td> <td style="text-align: center;">8 (6,8) – zgon;</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">8 (3,4) – wycofanie zgody;</td> <td style="text-align: center;">16 (13,7) – wycofanie zgody;</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2 (0,9) – utrata z obserwacji;</td> <td style="text-align: center;">1 (0,9) – utrata z obserwacji;</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 (0,4) – zdarzenia niepożądane;</td> <td style="text-align: center;">5 (4,3) – zdarzenia niepożądane;</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 (0,4) – inne</td> <td style="text-align: center;">6 (5,1) – nieprzestrzeżenie zaleceń;</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">1 (0,9) – inne</td> </tr> </table>	<b>36 (15,3):</b>	<b>37 (31,6)</b>	24 (10,2) – zgon;	8 (6,8) – zgon;	8 (3,4) – wycofanie zgody;	16 (13,7) – wycofanie zgody;	2 (0,9) – utrata z obserwacji;	1 (0,9) – utrata z obserwacji;	1 (0,4) – zdarzenia niepożądane;	5 (4,3) – zdarzenia niepożądane;	1 (0,4) – inne	6 (5,1) – nieprzestrzeżenie zaleceń;		1 (0,9) – inne
<b>36 (15,3):</b>	<b>37 (31,6)</b>														
24 (10,2) – zgon;	8 (6,8) – zgon;														
8 (3,4) – wycofanie zgody;	16 (13,7) – wycofanie zgody;														
2 (0,9) – utrata z obserwacji;	1 (0,9) – utrata z obserwacji;														
1 (0,4) – zdarzenia niepożądane;	5 (4,3) – zdarzenia niepożądane;														
1 (0,4) – inne	6 (5,1) – nieprzestrzeżenie zaleceń;														
	1 (0,9) – inne														

SOLSTICE [7, 18, 19]	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA 23.0
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Belgia, Chorwacja, Dania, Francja, Hiszpania, Niemcy, Kanada, Singapur, Włochy, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone Ameryki)
Sponsor badania	Takeda Development Center Americas, Inc, Lexington, Massachusetts, USA

## C.2. Papanicolaou 2019

Papanicolaou 2019 [22, 25]
----------------------------

**Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy, którego celem była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji różnych dawek MBV wśród biorców przeszczepu (HSCT lub SOT) z zakażeniem CMV niereagującym lub opornym na leczenie gancyklowirem, walgancyklowirem, foskarnetem lub cydofowirem.**

*W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie ramię, w którym MBV przyjmowany był w dawce zgodnej z ChPL (tj. 400 mg BID)*

Najważniejsze kryteria włączenia	Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat i z masą ciała <math>\geq 40</math> kg;</li> <li>Biorcy HSCT lub SOT;</li> <li>Potwierdzone zakażenie wirusem CMV w krwi lub osoczu (<math>\geq 1000</math> kopii DNA wirusa/ml w skryningowym ilościowym PCR lub w innym, porównywalnym oznaczeniu);</li> <li>Zakażenie wirusem CMV niereagującym lub opornym na leczenie gancyklowirem, walgancyklowirem lub foskarnetem (<math>\geq 1</math> udokumentowana mutacja genetyczna CMV będąca przyczyną oporności lub udokumentowany brak osiągnięcia celu terapeutycznego (zmniejszenie poziomu CMV DNA <math>&gt; 1</math> log) po <math>\geq 2</math> tyg. leczenia wymienionymi substancjami w monoterapii lub w skojarzeniu);</li> <li>Osoby o zachowanym potencjale rozrodczym, mogły uczestniczyć w badaniu pod warunkiem stosowania zleconych przez badacza środków antykoncepcyjnych przez cały okres trwania interwencji oraz przez 3 mies. po zakończeniu leczenia;</li> <li>Zdolność do przełykania tabletek lub przyjęcia rozkruszonych tabletek przez zgłębnik;</li> <li>Zgodnie z decyzją badacza oraz w zależności od wytycznych i standardów postępowania zdecydowano o wdrożeniu profilaktyki zakażeń wirusowych <i>herpes</i> innych niż CMV.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Przyjmowanie, równoległe z rozpoczęciem terapii MBV, gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu, cydofowiru immunoglobulinami CMV, leflunomidu, artesunatu lub innej (niezatwierdzonej) substancji leczniczej o aktywności przeciw CMV;</li> <li>Pacjenci, którzy zakończyli terapię cydofowirem immunoglobulinami CMV lub leflunomidem na krócej niż 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania MBV;</li> <li>Aktywne zakażenie opornym na leczenie CMV, które w opinii badacza, mogło utrzymywać się przez niedostateczne przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjenta;</li> <li>Ciężkie dolegliwości żołądkowo-jelitowe (wymioty, biegunka) w ciągu 24 h przed włączeniem do badania, które mogłyby uniemożliwić skuteczną podaż dojelitową leku;</li> <li>Ciężka niewydolność wątroby (stopień C w klasyfikacji Childa–Pugha);</li> <li>Pacjenci, którzy byli wentylowani mechanicznie lub wymagali środków wazopresyjnych celem kontroli hemodynamicznej w momencie włączenia do badania;</li> <li>Prognozowany czas przeżycia krótszy niż 6 tyg.;</li> <li>Pacjentki w okresie ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>Stan kliniczny chorego, który w opinii badacza lub sponsora badania, mógłby mieć wpływ na podaż interwencji, interpretację wyników lub negatywnie wpłynąć na stan ogólny osoby badanej.</li> </ol>

### Oceniane punkty końcowe

#### I-rzędowy PK:

- Odsetek pacjentów z potwierdzonym w centralnym laboratorium ustąpieniem wirerii CMV, poniżej progu oznaczalności ( $< 200$  kopii DNA CMV/ml), w dwóch kolejnych pomiarach, w odstępie co najmniej 5 dni, z próbek osocza pobranych w okresie leczenia (pomiędzy okresem *baseline*, a pierwszymi 6 tyg. przyjmowania interwencji);

#### II-rzędowe PK:

- Czas do pierwszego ustąpienia wirerii CMV poniżej progu oznaczalności;
- Odsetek pacjentów z nawrotem zakażenia CMV;



**Papanicolaou 2019 [22, 25]**

- Czas do pierwszego nawrotu zakażenia CMV;
- Profil bezpieczeństwa.

**Charakterystyka populacji**

		<b>MBV (400 mg BID)</b>	
<b>Liczba pacjentów</b>		40	
<b>Wiek [lata], mediana (zakres)</b>		54,5 (18–74)	
<b>Odsetek mężczyzn, [%]</b>		52,5	
<b>Etniczność, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>	32 (80,0)	
	<b>Afrykańska</b>	6 (15,0)	
	<b>Azjatycka</b>	2 (5,0)	
	<b>Inna</b>	0 (0)	
<b>SOT, n (%)</b>	<b>Ogólnie</b>	24 (60,0)	
	<b>Nerka</b>	9 (22,5)	
	<b>Płuco</b>	6 (15,0)	
	<b>Serce</b>	2 (5,0)	
	<b>Wątroba</b>	5 (12,5)	
	<b>Trzustka</b>	5 (12,5)	
	<b>Jelito</b>	3 (7,5)	
	<b>Inne</b>	2 (5,0)	
	<b>HSCT, n (%)</b>		16 (40,0)
	<b>Allo-HSCT, n (%)</b>		bd
<b>Typ dawcy, n (%)</b>	<b>HLA-identyczne rodzeństwo</b>	bd	
	<b>HLA-zgodny inny krewny</b>	bd	
	<b>HLA-częściowo zgodny krewny</b>	bd	
	<b>Dawca niespokrewniony</b>	bd	
<b>Źródło komórek macierzystych, n (%)</b>	<b>Komórki macierzyste krwi obwodowej</b>	10 (25,0)	
	<b>Szpiłk kostny</b>	4 (10,0)	
	<b>Krew pępowinowa</b>	2 (5,0)	
<b>Obecność ostrej GvHD potwierdzona u biorców HSCT</b>		bd	
<b>Obecność przewlekłej GvHD potwierdzona u biorców HSCT</b>		bd	
<b>Wiremia na początku badania [log<sub>10</sub> kopii DNA CMV/ml] mediana (zakres)</b>		3,7 (2,0–6,0)	
<b>Wiremia na początku badania [log<sub>10</sub> kopii</b>	<b>Niska (&lt;10<sup>4</sup> kopii DNA CMV/ml)</b>	3,0 (2,0–4,0)	

Papanicolaou 2019 [22, 25]		
DNA CMV/ml] mediana (zakres)	Wysoka ( $\geq 10^4$ kopii DNA CMV/ml)	4,5 (4,0–6,0)
Bezobjawowe zakażenie CMV, n (%)		24 (60,0)
Objawowe zakażenie CMV, n (%)		10 (25,0)
Choroba narządowa CMV, n (%)		6 (15,0)
Stan serologiczny CMV dla biorców SOT, n		N = 24
Dawca +/biorca +, n (%)		2 (8,3)
Dawca -/biorca +, n (%)		1 (4,2)
Dawca +/biorca -, n (%)		19 (79,2)
Dawca -/biorca -, n (%)		2 (8,3)
Stan serologiczny CMV dla biorców HSCT, n		N = 16
Dawca +/biorca +, n (%)		9 (56,3)
Dawca -/biorca +, n (%)		3 (18,8)
Dawca +/biorca -, n (%)		1 (6,3)
Dawca -/biorca -, n (%)		3 (18,8)
Potwierdzone mutacje genetyczne CMV związane z opornością na gancyklowir lub foskarnet, n (%)		22 (55,0)
Lek przeciwko CMV przyjmowany przed randomizacją, n (%)	(wal)gancyklowir	bd
	Foskarnet	bd
	Cydofowir	bd
<b>Interwencja</b>		
<b>MBV 400 mg BID / 800 mg BID / 1200 mg BID</b> Badanie równoległe, w schemacie 1:1:1		
<b>Schemat badania</b>	Po zakończonym skriningu, randomizacja do jednej z trzech grup: <b>MBV 400 mg BID</b> <b>MBV 800 mg BID</b> <b>MBV 1200 mg BID</b>	
	Podstawowy okres leczenia wynosił 6 tyg. Po 3 tyg. terapia kontynuowana była w przypadku, gdy u pacjenta uzyskano jakiegokolwiek obniżenie poziomu DNA CMV pomiędzy <i>baseline</i> oraz oznaczeniem wirerii w 2 tyg. Po 6 tyg. terapię kontynuowano u pacjentów, u których uzyskano obniżenie DNA CMV $\geq 2 \log_{10}$ pomiędzy <i>baseline</i> oraz oznaczeniem wirerii w 5. tyg. lub poziom DNA CMV był poniżej progu oznaczalności w 5. tyg. Po 6 tyg. pacjenci mogli kontynuować leczenie MBV według uznania badacza w celu osiągnięcia eliminacji wirusa lub utrzymania niewykrywalnego poziomu wirerii do 24 tyg. Przewidziano okres obserwacji w ramach <i>follow-up</i> , który trwał 12 tyg.	
	<i>W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników z ramion MBV 800 mg BID oraz 1200 mg BID, gdyż nie spełniały one kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.</i>	
<b>Kointerwencje</b>	Leczenie immunosupresyjne	
<b>Okres interwencji / obserwacji</b>	6 tyg. (maksymalnie 24 tyg) okres leczenia + 12 tyg. okres obserwacji	
<b>Metodyka</b>		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA	
<b>Randomizacja</b>	TAK, ze stratyfikacją względem rodzaju przeszczepu (HSCT vs SOT).	

<b>Papanicolaou 2019 [22, 25]</b>	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS
<b>Zaślepienie</b>	TAK
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	<p><u>Utrata z badania:</u> 15/40 (37,5) opis prawidłowy: zgon – 10 (25,0) decyzja lekarza – 5 (12,5)</p> <p><u>Niezakończenie 24-tyg. leczenia:</u> 23/40 (57,5) opis prawidłowy: AE – 10 (25,0) brak skuteczności terapii – 8 (20,0) decyzja lekarza – 4 (10,0) wycofanie zgody na udział w badaniu – 1 (2,5)</p>
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd <sup>a</sup>
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Nie przeprowadzano formalnej analizy statystycznej
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę ocenianego leku) oraz PP Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę ocenianego leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone Ameryki)
<b>Sponsor badania</b>	ViroPharma/Shire Development, LLC (Takeda)

a) W badaniu podano informację o braku utraconych danych w grupie MBV 400 mg BID dla oceny pierwszorzędnego punktu końcowego.

## Aneks D. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

### D.1. Badania RCT

Tabela 48.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SOLSTICE na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	SOLSTICE
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	MBV
Komparator:	IAT
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Uzyskanie dwukrotnie oznaczeń ilościowych DNA CMV w osoczu poniżej niższego progu (<137 IU/ml), potwierdzone w dwóch kolejnych oznaczeniach, w odstępie co najmniej 5 dni, z próbek pobranych po okresie baseline, w trakcie 8 tyg. przyjmowania interwencji.
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MBV: 55,7% IAT: 23,9%; Skorygowana różnica [95% CI]: 32,8% [22,80; 42,74]; p < 0,001
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
  - Protokół badania
  - Plan analizy statystycznej (SAP)
  - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
  - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
  - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
  - Abstrakty konferencyjne dot. badania
  - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
  - Wniosek do komisji etyki badań
  - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
  - Osobista komunikacja z badaczem
  - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IRT ( <i>interactive response technology</i> ), ze stratyfikacją względem rodzaju przeszczepu (krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządu litego) oraz oznaczeń ilościowych DNA CMV (wysokie $\geq 91000$ IU/ml, średnie $\geq 9100$ i $< 91000$ IU/ml lub niskie $< 9100$ i $\geq 910$ IU/ml).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów z obu grup były zbliżone. Przydział pacjentów do grupy badanej i kontrolnej, w stosunku 2:1.	PN
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną utraty z badania były odstępstwa od protokołu badania wyniósł 0,9% w grupie leczonej MBV oraz 0,9% w grupie, która przyjmowała IAT. Pacjenci przydzieleni do grupy IAT mieli możliwość otrzymania terapii ratunkowej MBV po $\geq 3$ tyg. leczenia (w okresie pomiędzy 3. a 7. tyg. leczenia) pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów.	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
	Jeśli u pacjenta leczonego w ramieniu IAT wystąpiło zdarzenie niepożądane, istniała możliwość zaprzestania przyjmowania leku lub włączenia terapii niedozwolonej w ramach badania, niezależnie od tego, czy pacjent odpowiadał na IAT, czy też nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu IAT. Przypadki zaprzestania lub zmiany terapii w ramieniu kontrolnym były kwalifikowane jako niepowodzenia w analizie podstawowej.	
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Prawdopodobnie, podwójne zaślepienie badania wiązało się z mniejszą liczbą pacjentów z ramienia IAT, którzy zaprzestawali stosowania terapii, bądź zmieniali przydzieloną interwencję.	PT
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	Najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia w ramieniu kontrolnym, inaczej niż w ramieniu badanym, było zaprzestanie lub zmiana przydzielonej terapii, spowodowana wystąpieniem zdarzenia niepożądanego.	PN
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	ITT	T
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		wysokie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, utrata pacjentów z badania była niższa w grupie leczonej MBV – 21,7%, niż w grupie przyjmującej IAT – 67,5%. Przyczyny utraty z badania zostały opisane prawidłowo.	N
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Pacjenci dla których nie były dostępne dane do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego, z powodu utraty z badania byli traktowani jako brak odpowiedzi na zastosowaną terapię. Przeprowadzono analizy wrażliwości.	T
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt odcięcia dla oznaczeń ilościowych DNA CMV został sprecyzowany. Oznaczenia wykonano w centralnym laboratorium.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepione.	PT
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w sposób obiektywny. Ocenę przeprowadzano w centralnym laboratorium.	PN
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania. Do protokołu wprowadzono zmiany w zakresie definiowania punktów końcowych po zakończonej randomizacji pacjentów.	PN
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem metody Cochran-Mantel-Haenszel.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>wysokie</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie</b>		

Tabela 49.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Papanicolaou 2019 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Papanicolaou 2019
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	MBV
Komparator:	-
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	Odsetek pacjentów z potwierdzonym w centralnym laboratorium ustąpieniem wirerii CMV, poniżej progu oznaczalności (<200 kopii DNA CMV/ml), w dwóch kolejnych pomiarach, w odstępie co najmniej 5 dni, z próbek osocza pobranych pomiędzy okresem <i>baseline</i> , a 6 tyg. przyjmowania interwencji
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	80/120 (66,7%) 95%CI: [57-75]
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją względem rodzaju przeszczepu (krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządu litego).	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbliżone.	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Nie, badanie podwójnie zaślepienie.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	nd
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę ocenianego leku)	PT
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, nie było pacjentów z brakującymi danymi dla pierwszorzędnego punktu końcowego.	PT
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt odcięcia dla oznaczeń ilościowych DNA CMV został sprecyzowany. Oznaczenia wykonano w centralnym laboratorium.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepione.	PN
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnym planem analizy zanim dostępne były niezaselekcjonowane dane?	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane raportowane nie budzą zastrzeżeń.	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie</b>		

## D.2. Badania RWD

Tabela 50.  
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Sabatino 2023 [29, 30]	Alain 2013 [26]	Avery 2010 [27, 28]
Czy badanie było wieloośrodkowe?	0	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0	1	0
Czy badanie było prospektywne?	0	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	0	0
<b>SUMA</b>	<b>2/8</b>	<b>5/8</b>	<b>4/8</b>

### D.3. Opracowania wtórne

Tabela 51.  
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
<b>Bruminhent 2020 [31]</b>	N	N	N	N	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
<b>Kleiboeker 2022 [32]</b>	T	N	T	C	T	T	N	T	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska

a) T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych;  
b) Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

## Aneks E. Badania kliniczne w toku

Tabela 52.  
Badania kliniczne w toku

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/komparator	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
<b>ClinicalTrials.gov</b>					
<b>NCT05137717/ A study of maribavir in Japanese people with cytomegalovirus (CMV) infection</b>	nRCT (rekrutacja)	Pacjenci narodowości japońskiej w wieku $\geq 16$ lat po HSCT lub SOT z obecnym zakażeniem CMV pierwotnym lub reaktywacją zarówno bezobjawowi jak i oporni lub niereagujący na leczenie (R/R).	44	MBV 400 mg BID	01.11.2021/ 11.04.2023 (Takeda)

## Aneks F. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

### F.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 53.  
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ( <i>ang. randomized controlled trial, RCT</i> ), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją ( <i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i> )
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ( <i>ang. clinical controlled trial, CCT</i> )
	IID	Badanie jednoramienne
	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test <sup>a</sup>
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test <sup>b</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim; b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

## F.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 54.  
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	<input type="text"/>
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją kłasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	<input type="text"/>
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<input type="text"/>
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / <u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>	

**Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)**

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?

T / PT / PN / N / BI

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

T / PT / PN / N / BI

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

**OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia**

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

## F.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 55.  
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>	

## F.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

### F.4.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 56.  
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Populacja</li> <li><input type="checkbox"/> Interwencja</li> <li><input type="checkbox"/> Komparator</li> <li><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b> W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b> Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</li> </ul>
<p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><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></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>
<p><b>• NRSI</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><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 uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>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?</b></p> <p>„Tak” jeśli:  <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</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p><b>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:  <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</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p><b>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:  <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</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p><b>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:  <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p><b>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:  <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów  <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

## F.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 57.  
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych	TAK

Domena	Przykład 1
<b>badania?</b>	
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
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?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	<b>NISKA</b>

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

# Aneks G. Formularze do ekstrakcji danych z badania

## G.1. Formularz do charakterystyki badań

Najważniejsze kryteria włączenia		Najważniejsze kryteria wykluczenia	
1.		1.	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>			
I-rzędowy PK:			
•			
II-rzędowe PK:			
•			
<b>Charakterystyka populacji</b>			
<b>Liczba pacjentów</b>			
Wiek w latach, mediana (zakres)			
Odsetek mężczyzn, n (%)			
Etniczność, n (%)	Kaukaska		
	Afrykańska		
	Azjatycka		
	Inna		
	Brak danych		
SOT, n (%)	Ogółem		
	Nerka		
	Płuco		
	Serce		
	Wiele narządów		
	Wątroba		
	Trzustka		
	Jelito		
HSCT, n (%)			
Allo-HSCT, n (%)			
Typ dawcy, n (%)	HLA-identyczne rodzeństwo		



	HLA-zgodny inny krewny
	HLA-częściowo zgodny krewny
	Dawca niespokrewniony
Źródło komórek macierzystych, n (%)	Komórki macierzyste krwi obwodowej
	Szpicik kostny
	Krew pępowinowa
Obecność ostrej GvHD potwierdzona u biorców HSCT	
Obecność przewlekłej GvHD potwierdzona u biorców HSCT	
Wyjściowy poziom DNA CMV oceniany w laboratorium centralnym [IU/ml], mediana (IQR)	
Kategoria poziomu CMV DNA zgodnie z danymi laboratorium centralnego na początku badania, n (%)	Niski (<9100 IU/ml)
	Pośredni (≥9100 i <91000 IU/ml)
	Wysoki (≥91000 IU/ml)
Objawowe zakażenie CMV w ocenie Komitetu ds. PK, n (%)	Ogółem
	Zespół CMV u biorców SOT
	Choroba CMV
Stan serologiczny CMV dla biorców SOT, n	
Dawca +/biorca +, n (%)	
Dawca -/biorca +, n (%)	
Dawca +/biorca -, n (%)	
Dawca -/biorca -, n (%)	
Brak danych, n (%)	
Stan serologiczny CMV dla biorców HSCT, n	
Dawca +/biorca +, n (%)	
Dawca -/biorca +, n (%)	
Dawca +/biorca -, n (%)	
Dawca -/biorca -, n (%)	
Brak danych, n (%)	
Mutacje CMV powodujące oporność na gancyklowir, foskarnet i (lub) cydofowir, n (%)	Potwierdzona mutacja CMV
	Brak mutacji CMV
	Brak danych

<b>Mutacje CMV powodujące oporność na MBV</b>	
<b>Lek przeciwko CMV przyjmowany przed randomizacją, n (%)</b>	<b>(wal)gancyklowir</b>
	<b>Foskarnet</b>
	<b>Cydofowir</b>
<b>Interwencja</b>	
<b>Schemat badania</b>	
<b>Interwencja</b>	
<b>Komparator</b>	
<b>Terapia ratunkowa</b>	
<b>Kointerwencje</b>	
<b>Okres interwencji / obserwacji</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	
<b>Randomizacja</b>	
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	
<b>Zaślepienie</b>	
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	
<b>Lokalizacja badania</b>	
<b>Sponsor badania</b>	

## G.2. Formularz do ekstrakcji danych z badań

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV	IAT	Wynik porównania			P
		n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI]	NNT / [95%CI]	