

Liečivo maribavir (Livtencity) na liečbu refraktérnej cytomegalovírusovej (CMV) infekcie a/alebo choroby po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek alebo solídnych orgánov

Hodnotenie zdravotníckej technológie

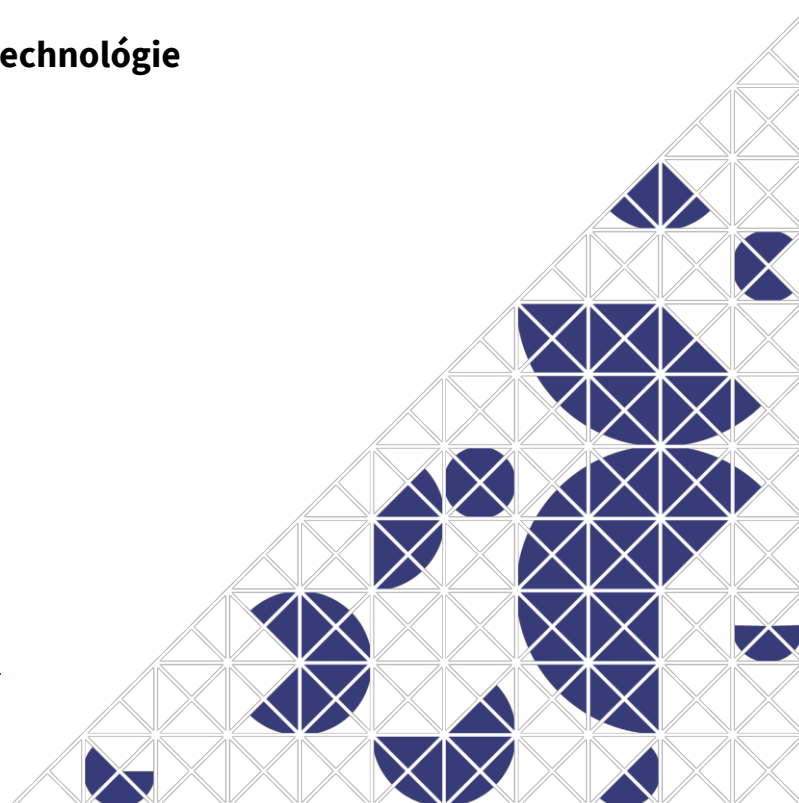
Číslo žiadosti:
29059

ATC skupina:
J05AX10

ŠÚKL kód:
2345E

Publikované dňa:
16.11.2023

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 49/2023

Obsah

Záver odborného hodnotenia	7
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	14
2.1. Výskumné podotázky	14
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	14
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	15
2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie.....	15
3. Úvod	17
3.1. Zdravotný problém a klinická prax.....	17
3.2. Opis a vlastnosti technológie.....	28
4. Hodnotenie klinického prínosu.....	34
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu.....	34
4.2. Klinická účinnosť.....	35
4.3. Bezpečnosť.....	42
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu	45
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti.....	51
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti.....	51
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	52
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	69
5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	71
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet.....	73
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	73
6.2. Základný scenár predložený DR	73
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	74
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty.....	77
7.1. Etická analýza.....	77
7.2. Organizačné aspekty.....	78
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	78
7.4. Právne aspekty.....	79
8. Zdroje.....	81
9. Apendix	86
9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov	86
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	91
9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov	94

9.4.	Vstupy patientských organizácií s konfliktom záujmov	94
9.5.	Komunikácia s držiteľom registrácie	98

Tabuľky

Tabuľka 1:	PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2:	Porovnanie profylaxie vs. preemptívnej terapie podľa TTS	21
Tabuľka 3:	Rôzne prístupy prevencie CMV u pacientov po SOT podľa druhu transplantátu podľa TTS	24
Tabuľka 4:	Základná charakteristika FOS, CID, VGAN a GAN a ich dávkovanie	30
Tabuľka 5:	Prehľad relevantnej klinickej štúdie	36
Tabuľka 6:	Charakteristika účastníkov štúdie SOLSTICE	39
Tabuľka 7:	Mortalita v štúdiu SOLSTICE	40
Tabuľka 8:	Rekurencia CMV virémie v jednotlivých obdobia štúdie SOLSTICE	42
Tabuľka 9:	Charakteristika klinických štúdií OTUS	48
Tabuľka 10:	Liečebná cesta pacienta v MARI a SoC ramene podľa DR	53
Tabuľka 11:	Distribúcia pacientov medzi jednotlivými antirotikami na IAT liečbe	54
Tabuľka 12:	Podiely transplantácií solídnych orgánov za rok 2022 z Národnej transplantáčnej organizácie	54
Tabuľka 13:	Základná charakteristika antirotík VGAN, GAN, FOS a CID	55
Tabuľka 14:	Náklady na 4-týždňovú liečbu antirotikami VGAN, GAN, FOS a CID podľa NIHO	55
Tabuľka 15:	Pravdepodobnosť odmietnutia štepu podľa zdravotného stavu csCMV/n-csCMV	56
Tabuľka 16:	Pravdepodobnosť rozvoja GvHD – preddefinované hodnoty vypnuté v nastavení DR	56
Tabuľka 17:	Pravdepodobnosť rozvoja GvHD podľa NIHO	57
Tabuľka 18:	Prechodové pravdepodobnosti do stavu smrti v 1. štádiu	58
Tabuľka 19:	HR rizika úmrtia u pacientov po retransplantácii oproti všeobecnej mortalite	58
Tabuľka 20:	Prechodové pravdepodobnosti dosiahnutia klírensu pre obe liečebné ramená	61
Tabuľka 21:	PP prvej rekurencie po klírense podľa času od CMV klírensu	62
Tabuľka 22:	PP následných rekurencií po klírense podľa času od CMV klírensu	62
Tabuľka 23:	PP prvej rekurencie po CMV klírense podľa času od CMV klírensu podľa NIHO	63
Tabuľka 24:	Utility pre zdravotné stavy namerané v 8. týždni štúdie SOLSTICE použité v 1. štádiu modelu	63
Tabuľka 25:	Utility pre SOT a HSCT namerané v 20. týždni štúdie SOLSTICE použité na odvodenie utilít v 2. štádiu modelu	64
Tabuľka 26:	Priemerný čas na liečbe z klinickej štúdie SOLSTICE	65
Tabuľka 27:	Základná charakteristika liekov Livtency a Valdamin	65
Tabuľka 28:	Frekvencia monitorovania krvného obrazu a náklad na monitorovanie krvného obrazu za rôzne časové obdobia	66
Tabuľka 29:	Frekvencie hospitalizácií podľa zdravotného stavu	67
Tabuľka 30:	Náklady na hospitalizáciu podľa zdravotného stavu	67
Tabuľka 31:	Náklady na transplantácie podľa DR	67
Tabuľka 32:	Náklady na retransplantácie podľa NIHO odvodené zo základnej sadzby pre rok 2023	68
Tabuľka 33:	Výsledky ekonomického modelu podľa DR	69
Tabuľka 34:	Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	71
Tabuľka 35:	Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	72
Tabuľka 36:	Predpokladaný počet pacientov vhodných na liečbu liekom Livtency, rozpočítané na obdobia po 12 mesiacoch	73
Tabuľka 37:	Predpokladaný počet pacientov vhodných na liečbu liekom Livtency, rozpočítané na roky	73
Tabuľka 38:	Náklad na celú liečbu liekmi Livtency a Valdamin podľa DR v dopade na rozpočet	74
Tabuľka 39:	Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	74
Tabuľka 40:	Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	74
Tabuľka 41:	Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	75
Tabuľka 42:	Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	76

Obrázky

Obrázok 1: Postup monitorovania a profylaxie CMV na základe sérologického stavu donora a recipienta po SOT podľa BTS.....	23
Obrázok 2: Algoritmus manažmentu liečby pacienta s podozrením na rezistentnú formu CMV podľa TTS	25
Obrázok 3: Dizajn štúdie SOLSTICE.....	38
Obrázok 4: Distribúcia a tok pacientov v štúdiu SOLSTICE	38
Obrázok 5: Výsledky primárneho ukazovateľa štúdie SOLSTICE (potvrdený klírens virémie v 8. týždni) v populácii ITT	40
Obrázok 6: Analýza podskupín v štúdiu SOLSTICE v odpovedi na potvrdený klírens CMV virémie na konci 8. týždňa	41
Obrázok 7: Výsledky hlavného sekundárneho ukazovateľa štúdie SOLSTICE (potvrdený klírens virémie v 8. týždni a kontrola symptómov) v populácii ITT.....	42
Obrázok 8: Zastúpenie TEAE a TESAE počas štúdie SOLSTICE	44
Obrázok 9: Zastúpenie jednotlivých TEAE u ≥ 10 % účastníkov v štúdiu SOLSTICE.....	44
Obrázok 10: Dôvody pre nedosiahnutie primárneho ukazovateľa štúdie SOLSTICE	48
Obrázok 11: Grafické znázornenie fungovania farmako-ekonomického modelu v štádiu 1 a 2.....	52
Obrázok 12: Celkové prežívanie podľa DR	59
Obrázok 13: Celkové prežívanie podľa NIHO	60
Obrázok 14: Prechody medzi zdravotnými stavmi csCMV a n-csCMV	61

Použité skratky

AE	Adverse events - nežiaduce udalosti
Ag	Antigén
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome – syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti
ANC	Absolute neutrophil count – absolútny počet neutrofilov
ATG	Antitymocytový globulín
BKV	Polyoma vírus
BTS	British Transplantation Society – Britská transplantologická spoločnosť
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CMV	Cytomegalovírus
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DR	Držiteľ registrácie
EAC	Endpoint adjudication committee – komisia posudzujúca koncové ukazovatele
ECIL	European Conference on infections in Leukaemia – Európska konferencia pre infekcie počas leukémie
EMA	European Medicines Agency – Európska lieková agentúra
ERG	Evidence Review Group – Skupina pre hodnotenie dôkazov
FEM	Farmako-ekonomický model
FOS	Foskarnet
GAN	Ganciklovir
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor – faktor stimulujúci kolónie granulocytov
GIT	Gastrointestinálny
GvHD	Graft vs. Host disease – reakcia štepu proti hostiteľovi
HLA	Human leucocyte antigen
HR	Hazard Ratio – pomer rizík
HRQoL	Health Related Quality of Life – kvalita života súvisiaca so zdravím
HSCT	Haematopoietic stem cell transplantation – transplantácia krvotvorných buniek
IDSA	Americká spoločnosť pre infekčné ochorenia z angl. Infectious Diseases Society of America
IAT	Investigator-assigned anti-CMV treatment – terapia zvolená skúšajúcim

IU	International units – medzinárodné jednotky
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Ochorenie obličiek: Zlepšenie globálnych výsledkov
LLOQ	Lower limit of quantitation – dolná hranica kvantifikácie
MARI	Maribavir
NA	Nucleic acid – nukleová kyselina
NAT	Nucleic acid testing – stanovenie nukleovej kyseliny
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NTO	Národná transplantčná organizácia
PCR	Polymerase Chain Reaction – polymerázová reťazová reakcia
PP	Prechodová pravdepodobnosť
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction – kvantitatívna polymerázová reťazová reakcia
RCTs	Randomised Controlled Trials – randomizované kontrolované štúdie
RNA	Ribonucleic acid – ribonukleová kyselina
RRI	Rezistentnosť, refraktérnosť, intolerancia
SoC	Standard of care – Štandardná liečba
SOT	Solid organ transplantation – transplantácia solídnych orgánov
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TEAE	Treatment-emergent adverse event – nežiaduca udalosť vznikajúca pri liečbe
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event – závažná nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou
TTS	The Transplantation Society – Transplantčná spoločnosť
VGAN	Valganciklovir
VZP	Verejné zdravotné poistenie
WHO	World Health Organization – Svetová zdravotnícka organizácia
ZR	Záchrané rameno

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Livtency v indikácii liečba cytomegalovírusovej (CMV) infekcie a/alebo choroby, ktorá je refraktérna u dospelých pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) alebo solídnych orgánov (SOT), **pokiaľ nebudú splnené všetky nasledujúce body:**

- Držiteľ registrácie (DR) **upraví požadovanú výšku úhrady** maximálne na ■■■, čo zodpovedá ■■■ % zľave za jedno balenie lieku voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni 13 175,23 €.

Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z. Zároveň **aj pri uvedených úhradách je prítomná stredná neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v klinickej praxi splnené.** S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Neistota vyplýva z viacerých nastavení modelu, najväčšia je z dôvodu absencie dôkazu o prínose v celkovom prežívaní, hoci model rozdiel v prežívaní predpokladá.

- DR **upraví indikačné obmedzenie** (IO) nižšie tak, aby bolo v súlade so znením indikácie podľa EMA. NIHO návrh indikačného obmedzenia (zmena je vyznačená):

Hradenú liečbu môže indikovať lekár v centrách pre transplantáciu solídnych orgánov (SOT) alebo hematopoetických kmeňových buniek (HSCT)

a) na liečbu CMV infekcie alebo choroby u dospelých pacientov, ktorá je refraktérna (s rezistenciou alebo bez nej) voči jednej alebo viacerým predchádzajúcim liečbam gancikloviru, alebo valgancikloviru, alebo cidofoviru, alebo foskarnetu, ak nebol dosiahnutý po ≥ 14 dňoch adekvátnej antivírusovej liečby pokles CMV DNA virémie o $>1 \log_{10}$,

b) ~~alebo sa vyvinuli skoré alebo časté recidívy CMV infekcie alebo choroby počas adekvátnej antivírusovej liečby alebo po jej vysadení;~~

c) ~~alebo ak je u pacientov liečba ganciklovirom alebo valganciklovirom alebo cidofovirom alebo foskarnetom kontraindikovaná alebo ju pacienti netolerujú.~~

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- CMV je vírus bežne sa vyskytujúci v zdravej populácii. U zdravého človeka má primárna infekcia mierny priebeh, po primárnej infekcii CMV zostáva v tele človeka v latentnej forme. Jeho reaktivácia nastáva v prípade oslabeného imunitného systému. Odhaduje sa, že CMV má v tele 70 % populácie. Rizikovou skupinou, z pohľadu závažného priebehu CMV infekcie, sú pacienti po transplantácii solídnych orgánov a krvotvorných buniek užívajúci imunosupresívnu liečbu. Pacienti trpiaci CMV chorobou môžu pociťovať široké spektrum prejavov, akými sú únava, horúčka, nauzea, hnačka, rozmazané videnie a iné. Hlavnou výzvou v liečbe CMV infekcie/choroby je refraktérna forma CMV, neodpovedajúca na liečbu bežne používanými antivirotikami, ktorá môže vyústiť až do hospitalizácie pacienta. Refraktérna forma CMV infekcie má nezanedbateľný vplyv na zotavenie pacienta po transplantácii a zhoršuje iné komorbidity pacienta. S ochorením súvisí aj psychologická záťaž pacienta vyplývajúca z refraktérnej formy. Odborníci očakávajú významný klinický prínos lieku Livtency, nakoľko v súčasnosti na Slovensku nie je kategorizovaný liek na liečbu refraktérnej formy CMV infekcie/choroby. Vysoké očakávania sú spojené aj s priaznivejším bezpečnostným profilom lieku Livtency v porovnaní s dostupnou antivirotickou liečbou.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **MARI** (maribavir)
- Komparátormi sú režimy:
 - **SoC** (štandardná liečba) – pozostávajúca z liečiv valganciklovir (VGAN), ganciklovir (GAN), foskarnet (FOS) a cidofovir (CID).

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **Liečba MARI u refraktérnych pacientov v randomizovanej klinickej štúdii SOLSTICE nepreukázala prínos v ukazovateli mortalita, ale preukázala v porovnaní so štandardnou liečbou (SoC) štatisticky signifikantné zlepšenie v dosahovaní klírensu CMV virémie. MARI preukázal lepšiu tolerovateľnosť v porovnaní s SoC pri dĺžke liečby 8 týždňov, MARI nepreukázal prínos v kvalite života oproti SoC liečbe.** Výsledky sú však spojené s neistotou kvôli problémom vo validite a metodike klinickej štúdie SOLSTICE.
 - Štúdia SOLSTICE nepreukázala prínos v ukazovateli mortalita, nakoľko rozdiel v celkovej mortalite medzi ramenami nebol štatisticky signifikantný (zomrelo 11,5 % v MARI ramene voči 11,1% v SoC ramene).
 - MARI preukázal prínos v ukazovateľoch morbidity. Signifikantne vyšší podiel pacientov užívajúcich MARI dosiahol potvrdený klírens virémie v 8. týždni v porovnaní so SoC (55,7 % v MARI ramene vs. 23,9 % v SoC ramene). Rozdiel 32,8 % (95% CI: 22,80 % – 42,74 %).
 - Výsledky preddefinovaných ukazovateľov týkajúcich sa rekurencie virémie nenaznačujú priaznivý vplyv MARI na potenciálnu rekurenciu virémie v budúcnosti, čo je v súlade s tvrdením klinických odborníkov oslovených agentúrou NICE. Tí uvideli, že účinok antivirotickej CMV liečby nemá dôvod pretrvávajúť aj po jej ukončení.
 - V štúdii SOLSTICE MARI nepreukázal klinický prínos v kvalite života u pacientov po SOT/HSCT v porovnaní s SoC ramenom, nakoľko štúdia SOLSTICE vo výsledkoch nereportuje výsledky týkajúce sa kvality života napriek tomu, že v štúdii boli zbierané.
 - MARI preukázal lepšiu tolerovateľnosť v porovnaní s SoC pri dĺžke liečby 8 týždňov, nakoľko menej pacientov v MARI ramene ukončilo liečbu z dôvodu AE (MARI 13,2 % vs SoC 31,9 %).
 - Výsledky sú spojené s neistotou kvôli problémom vo validite a metodike klinickej štúdie SOLSTICE. Ako problémy vnímame otvorený dizajn štúdie, zloženie komparačného ramena, ktoré nekorešponduje so zložením liečby na Slovensku a v ňom fixnú dobu podávania antivirov. Rizikom skreslenia sú zaťažené obzvlášť sekundárne a post hoc ukazovatele týkajúce sa rekurencie virémie.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **MARI v NIHO nastavení pri požadovanej výške úhrady 13 175,23 € nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
 - V pôvodnom nastavení modelu podľa DR dosiahol MARI voči mixu komparátorov ICUR vo výške ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota je ■■■-tisíc €/QALY. V základnom scenári DR sme identifikovali viacero nedostatkov, pre ktoré model nezodpovedal klinickej praxi na Slovensku. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú hodnovernosť. Všetky úpravy vykonané NIHO diskutované v časti 5.3.2.
 - Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná zľava ■■■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekární, aby bola dosiahnutá nákladová efektívnosť voči komparátoru.
 - Podľa NIHO nastavenia dosahuje MARI ICUR vo výške **368,9-tisíc €/QALY**, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc €/QALY.
- **Aby bol liek Livtency nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úrada by mohla byť maximálne vo výške ■■■ €, čo znamená ■■■ % zľavu za balenie lieku Livtency oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 13 175,23 €.**

Výsledok je spojený so strednou neistotou, že pri uvedenej nákladovo efektívnej úhrade podľa NIHO nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti, z toho dôvodu považujeme za potrebné žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy).

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Livtency v predmetnej indikácii v tretí rok vo výške ■■■ €, ak by bola dohodnutá zľava vo výške ■■■ %. Čistý dopad na rozpočet je vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou mierou neistoty, ktorá spočíva v neistote pri počte vhodných pacientov a penetrácii trhu. DR odhadol počet pacientov pomocou kritérií refraktérnosti, avšak nezahrnul počty pacientov z bodov b) a c) z indikačného obmedzenia (IO). V prípade ponechania b) a c) v IO by bol odhad NIHO podhodnotený.

Doplnenie indikačného obmedzenia:

- DR v navrhovanom znení IO rozširuje nad rámec indikácie uvedenej v Súhrne charakteristických vlastností lieku (summary of product characteristics, SPC). Podľa SPC je MARI indikovaný pacientom refraktérnym na liečbu VGAN, GAN, FOS, alebo CID. DR navrhuje úhradu aj pre pacientov, u ktorých dôjde k skoršej recidíve, prípadne dochádza k častým recidívam a pre pacientov, ktorí sú kontraindikovaní alebo netolerujú liečbu uvedenými liečivami. Nie je štandardné, aby bolo SPC takto špecifické. Obzvlášť to platí pre skupinu pacientov, ktorí netolerujú, resp. ktorým sú kontraindikované vymenované liečby. Podľa §119 ods. 15 písm. a) zákona 362/2011 Z.z. môže byť liek predpisovaný iba v súlade s jeho SPC.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.07.2023
Zverejnenie projektového protokolu	28.07.2023
Prerušenie konania č. 1	09.08.2023 - 19.08.2023 (08.08.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 19.08.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	16.11.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	128 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva maribavir v porovnaní s relevantnými komparátormi vo slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa maribavir zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva maribavir?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMV infekcia a choroba pacientov MKCH-10¹: B25.- • Stav po transplantácii orgánu a tkaniva MKCH-10: Z94.- • MeSH²: Cytomegalovirus Infections, Transplantation <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti s CMV chorobou po transplantácii SOT alebo HSCT, u ktorých CMV infekcia a/alebo choroba nereaguje na liečbu minimálne jedným predchádzajúcim liečivom vrátane gancikloviru, valgancikloviru, cidofoviru alebo foskarnetu. <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradenú liečbu môže indikovať lekár v centrách pre transplantáciu solídnych orgánov (SOT) alebo hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) <ol style="list-style-type: none"> a) na liečbu CMV infekcie alebo choroby u dospelých pacientov, ktorá je refraktérna (s rezistenciou alebo bez nej) voči jednej alebo viacerým predchádzajúcim liečbam gancikloviru alebo valgancikloviru alebo cidofoviru alebo foskarnetu, ak nebol dosiahnutý po ≥ 14 dňoch adekvátnej antivírusovej liečby pokles CMV DNA virémie o $>1 \log_{10}$, b) alebo sa vyvinuli skoré alebo časté recidívy CMV infekcie alebo choroby počas adekvátnej antivírusovej liečby alebo po jej vysadení, c) alebo ak je u pacientov liečba ganciklovirom alebo valganciklovirom alebo cidofovirom alebo foskarnetom kontraindikovaná alebo ju pacienti netolerujú. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Preskripčné obmedzenie: INF, NEF, HEP, KAR, TRN, DIA, ONK, HEM</p>
--------------------------------	---

¹ Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

² MeSH z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maribavir je kompetitívny inhibítor proteínkinázy pUL97, ktorá má dôležitú funkciu v niekoľkých fázach životného cyklu CMV (má narúšať replikáciu, maturáciu, enkapsidáciu a aj uvoľnenie CMV DNA z jadra napadnutej bunky) • Maribavir sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 400 mg 2 x denne. Trvanie liečby je individuálne podľa potrieb pacienta. <p>MeSH: maribavir</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Vzhľadom na formuláciu požadovaného indikačného obmedzenia maribaviru a odporúčané postupy liečby CMV, medzi komparátory zaraďujeme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valganciklovir – antivirotikum, p.o. prekurzor gancikloviru, liečivo 1. voľby • Ganciklovir – antivirotikum, i.v. forma, liečivo 1. voľby • Foskarnet – antivirotikum, i.v. lieková forma, liečivo 2. voľby v terapii CMV v prípade rezistencie, netolerancie gancikloviru/valgancikloviru • Cidofovir – širokospektrálne antivirotikum, i.v. lieková forma, liečivo voľby pri CMV v prípade rezistencie predchádzajúcich línii <p>Foskarnet a Cidofovir nie sú registrované v SR, pacienti sú liečení na základe skupinového povolenia MZSR na terapeutické použitie neregistrovaných liekov. Ganciklovir nie je k dňu hodnotenia kategorizovaný. Valganciklovir je kategorizovaný, jeho podanie v hodnotenej indikácii je off-label.</p> <p>MeSH: Valganciclovir, Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klírens CMV virémie • Kontrola symptómov CMV infekcie • Recidíva CMV virémie <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vinetová štúdia • Dotazník EQ-5D • Dotazník SF-36v2
<p>Bezpečnosť</p>	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
<p>Dizajn štúdií (z angl. Study design)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
<p>Bezpečnosť</p>	<p>RCTs a metaanalýzy z nich</p>

	<p>ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované TTS³, BTS⁴, ASTCT⁵ a odporúčania UpToDate.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, CADTH⁷).
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶, CADTH⁷).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými

³ The Transplantation Society

⁴ British Transplantation Society

⁵ American Society for Transplantation and Cellular Therapy

⁶ National Institute for Health and Care Excellence

⁷ Canada's Drug and Health Technology Agency

komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnotených a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 17.7.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané hodnotenie od NICE a CADTH.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 7.8.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bola nájdená jedna relevantná klinická štúdia.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované jedným hodnotiteľom (KG) a kontrolované vedúcimi príslušných častí (NK, LŠ).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie bolo prebrané z hodnotenia NICE a CADTH.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 28.07.2023.

V rámci zapojenia odborníkov boli najprv (4.8.2023) oslovené relevantné lekárske odborné spoločnosti. Kontaktovali sme riaditeľa Národnej transplantáčnej organizácie a prezidentku Slovenskej transplantologickej spoločnosti. Tiež sme oslovili hlavných odborníkov Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre orgánové transplantácie, transplantácie krvotvorných buniek a transplantácie tkanív a buniek. Do hodnotenia sa zapojili traja odborníci.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 18.7.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 7 organizácií (Asociácia na ochranu práv pacienta, Liga proti rakovine, Lymfoma a Leukémia Slovensko (LyL), Dar života, Transplantovaná pečeň, Nadácia leukémie, Slovenský klub pacientov po transplantácii krvotvorných buniek). Slovenský klub pacientov po transplantácii krvotvorných buniek bol kontaktovaný dodatočne dňa 31.7.2023 na základe odporúčenia Asociácie na ochranu práv pacienta. Do hodnotenia sa zapojilo občianske združenie LyL.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farnafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002) [1], [2], [3], [4], [5], [11]

Cytomegalovírus (CMV) je herpetický vírus, ktorý je prítomný u 60 % – 70 % populácie. Vo všeobecnosti je primárna infekcia CMV u imunokompetentného človeka asymptomatická alebo má ľahký priebeh s nešpecifickými prejavmi. Po primárnej infekcii zostáva CMV celoživotne prítomný v organizme a u zdravého jedinca nespôsobuje problémy. U imunokompromitovaných pacientov však CMV môže spôsobiť závažné, niekedy až život ohrozujúce komplikácie.

CMV choroba a infekcia môžu byť definované nasledovne:

- CMV infekcia – je prítomný dôkaz o replikácii CMV bez ohľadu na prítomnosť symptómov. Ako dôkaz sa považuje izolácia samotného vírusu, detekcia vírusového antigénu alebo nukleovej kyseliny v akomkoľvek tkanive alebo telesnej tekutine. Niektoré zdroje rozlišujú infekciu CMV na jej aktívnu a latentnú formu. Latentná forma nastáva po iniciálnej odpovedi imunitného systému, vírus zotrváva v latentnej forme skrytý pred imunitným systémom prevažne v myeloidných bunkách. Nedochádza k jeho replikácii. Replikácia nastáva až pri aktívnej CMV infekcii. Rekurentná forma infekcie je definovaná ako infekcia CMV u pacienta s predchádzajúcim dôkazom o infekcii, u ktorého zároveň vírus nebol detegovaný minimálne 4 týždne. Rekurentná infekcia môže vzniknúť opätovnou reaktiváciou latentnej formy alebo exogénnou reinfekciou iným kmeňom.
- CMV choroba – o CMV chorobe hovoríme v prípade, ak je potvrdená CMV infekcia a zároveň sú prítomné príslušné symptómy. CMV choroba môže byť následne kategorizovaná ako:
 - CMV syndróm – prítomná je horúčka, nevoľnosť, leukopénia a/alebo trombocytopénia
 - Tkanivovo invazívna choroba (choroba koncového orgánu) – prítomnosť symptómov v cieľovom orgáne s príslušným histologickým nálezom.

CMV choroba má významný vplyv na morbiditu a mortalitu pacientov po transplantácii, nepriaznivo ovplyvňuje funkciu štepu, spája sa s rizikom akútneho odmietnutia štepu, skracaie prežívanie štepu, urýchľuje aterosklerózu koronárnych ciev, zvyšuje riziko iných oportúnnych infekcií a pripisuje sa jej podiel aj na onkogenéze.

Škodlivý efekt CMV spočíva v jeho cytopatickom pôsobení na rôzne bunky orgánových systémov, čo následne spôsobuje napr. CMV pneumóniu, gastrointestinálnu CMV chorobu, CMV hepatitídu, CMV encefalitídu a CMV retinitídu.

Rizikové faktory ochorenia (A0003)

Ohrozenou skupinou sú najmä pacienti po transplantácii solídneho orgánu (SOT z angl. solid organ transplantation) a transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT z angl. haematopoietic stem cell transplantation). Recipienti transplantátu užívajú imunosupresívnu liečbu s cieľom zabrániť odmietnutiu transplantátu. Táto imunosupresívna liečba redukuje prirodzenú imunitnú obranu organizmu pred CMV, čo zvyšuje riziko primárnej nákazy u CMV-séronegatívneho pacienta a aj riziko samotnej reaktívacie vírusu, ktorý môže byť prítomný v tele recipienta v latentnej forme. Možný je aj prenos latentného CMV z donora na recipienta prostredníctvom darovaného štepu.

Medzi rizikové faktory patrí aj užívanie antitymocytového globulínu (ATG) alebo alemtuzumabu, vysokých dávok kortikoidov, vyšší vek pacienta a príslušné komorbidity, nezhoda na úrovni HLA (z angl. Human leucocyte antigen) medzi donorom a recipientom, akútne odmietnutie štepu a GvHD (reakcia štepu proti hostiteľovi z angl. Graft vs. Host disease) [3, str. 20], [8].

Špecifické riziká pri SOT

Najvyššie riziko CMV choroby majú CMV-séronegatívni recipienti (R-) po SOT transplantácii orgánu od CMV-séropozitívneho donora (D+). V tele recipienta prebieha reaktívacia latentného CMV vírusu, ktorý sa nachádza v malom množstve v bunkách darovaného orgánu. CMV sa následne šíri v organizme príjemcu prostredníctvom lymfocytov, ktoré preniknú do transplantátu v rámci reakcie recipient vs transplantát. Alternatívnym roznášačom v tele recipienta môžu byť aj infikované lymfocyty donora prítomné v transplantáte [6]. Imunitný systém recipienta, ktorý sa s CMV nikdy nestretol, sa nie je schopný brániť kvôli farmakologickej imunopresii.

CMV séropozitívni recipienti (R+) sú nositeľmi špecifickej bunkami sprostredkovanej imunity, vďaka čomu je u nich riziko rozvoja CMV choroby nižšie. CMV D+/R+ a CMV D-/R+ transplantácie solídnych orgánov sú považované za stredne rizikové z hľadiska rozvoja choroby. Transplantácia CMV D-/R- je považovaná za nízko rizikovú [7], [14].

Recipienti transplantovaných pľúc a tenkého čreva majú vyššie riziko rozvoja CMV choroby v porovnaní s pacientami po transplantácii pečene alebo obličiek [7].

Špecifické riziká pri HSCT

Rozlišujeme alogénnu HSCT (pacient dostáva krvotvorné bunky od darcu) a autológnu HSCT (pacient dostáva vlastné krvotvorné bunky). V prípade alogénnej HSCT je rizikovým faktorom sérostatus recipienta a donora. Hoci aj u pacienta, ktorý podstúpil autológnu HSCT môže nastať reaktívacia vírusu, incidencia CMV choroby je u týchto pacientov nízka [8]. Zatiaľ, čo pri SOT sú najviac ohrození séronegatívni recipienti (R-), pri HSCT majú najhoršie prežívanie a mortalitu nesúvisiacu s relapsom pôvodného ochorenia séropozitívni recipienti (R+) s transplantátom od séronegatívneho donora (D-) [9]. Dôvodom je, že pamäťové T lymfocyty, ktoré recipient (R+) prijme od donora (D-) neboli v kontakte s CMV, recipient tak nedisponuje CMV špecifickou imunitou. Naivné T-lymfocyty od donora v kombinácii s imunopresívnou liečbou vedú k oneskorenej syntéze CMV protilátok a tým k vytvoreniu vyššej vírusovej nálože v tele recipienta. Úmrtnosť po HSCT je u CMV séropozitívnych recipientov (R+) vyššia v porovnaní s CMV séronegatívnymi recipientami (R-). CMV séropozitívni recipienti (R+) by mali byť podrobne monitorovaní s cieľom zachytiť možnú CMV reaktíváciu, CMV profylaxia a preemptívna liečba je u týchto pacientov vysoko odporúčaná [8]. Viac v časti 3.1.2. V prípade HSCT medzi rizikové faktory patrí transplantácia pupečníkovej krvi a podávanie cyklofosfamidu po HSCT [10].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200)

Najčastejšie sa CMV syndróm začne prejavovať medzi 3. a 4. týždňom po transplantácii horúčkou, únavou, leukopéniou, trombocytopéniou a zvýšením pečenejých enzýmov, pričom vrchol nastáva medzi 6. – 16. týždňom. Tkanivovo invazívna CMV choroba vzniká v dôsledku replikácie CMV v príslušnom tkanive/orgánovom systéme, dôsledkom čoho môže vzniknúť CMV pneumónia, CMV hepatitída, CMV gastrointestinálna choroba, CMV retinitída, CMV encefalitída. CMV však môže byť izolovaný aj z iných orgánov. Meningoencefalitída, pankreatitída, hepatitída a myokarditída sú však zriedkavé. Prítomnosť respiračných prejavov indikuje závažnejší priebeh ochorenia, čo si často vyžaduje hospitalizáciu pacienta [14]. Rozvoj neskorkej CMV infekcie – po ukončení profylaxie a preemptívnej liečby (viac v časti 3.1.2) je silno asociovaný s mortalitou nesúvisiacou s relapsom pôvodného ochorenia (nonrelapse mortality). Rezistentná forma CMV choroby môže mať vysoko variabilný priebeh. U niektorých

pacientov môže byť asymptomatická a spontánne ustúpiť. Na druhej strane, u niektorých môže rezistentná forma vyústiť do koncovej choroby orgánu aj s fatálnym koncom [11].

Občianske združenie LyL nám prostredníctvom dotazníka priblížilo priebeh CMV ochorenia u pacientov po transplantácii kmeňových buniek. Ochorenie sa v prípade oslovenej pacientky prejavilo nešpecificky, vysokými teplotami, ktoré trvali 2 týždne a vyradili pacientku z bežného života. Vo všeobecnosti starostlivosť o pacienta s CMV chorobou a chod domácnosti vo väčšine zastrešujú členovia rodiny, nakoľko závažnosť ochorenia to často pacientom neumožňuje. To je spojené s práceneschopnosťou, nie len samotného pacienta, ale aj príslušného člena rodiny, ktorý prevezme starostlivosť o domácnosť a chorého.

Negatívne je hodnotená aj nízka osвета pacientov po HSCT o CMV ochorení, kedy pacienti ako najhoršiu časť samotného ochorenia CMV hodnotia samotnú nevedomosť o CMV chorobe. Nešpecifické horúčky môžu indikovať aj samotný relaps primárneho ochorenia – rakoviny, čo u pacienta v recidíve onkologického ochorenia, ktorý nemá vedomosť o CMV chorobe, môže zbytočne vyvolávať strach.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024)

Predtransplantačné testovanie:

- **Sérologická diagnostika protilátok proti CMV** [14]

Určovanie sérologického statusu darcu a príjemcu pred transplantáciou je užitočným nástrojom na určenie rizika rozvoja post-transplantačnej CMV choroby u príjemcu. Predtransplantačný skrining latentnej CMV infekcie sa vykonáva u kandidátov na transplantáciu a aj u potenciálnych darcov. Na určenie sérologického statusu sa používa detekcia IgG protilátok, ktoré sa v krvi objavujú 6 – 8 týždňov po infekcii CMV a zotrvávajú v nej do konca života. Ak sa sérologický status darcu nedá určiť s istotou, má byť považovaný za séropozitívneho. Problematická je sérologická diagnostika u imunokompromitovaných pacientov a u pacientov po transplantácii, nakoľko ich humorálna odpoveď môže byť zhoršená. Ich sérologické výsledky tak môžu byť ťažko interpretovateľné.

Posttransplantačné testovanie:

- **Stanovenie nukleovej kyseliny (NAT z angl. Nucleic acid testing)** [7], [11]

NAT je preferovanou metódou na diagnostiku CMV infekcie. Preferenčne sa stanovuje CMV DNA, možné je aj stanovenie CMV RNA v krvi, ktorej prítomnosť priamo indikuje replikáciu vírusu. V roku 2010 WHO vydala medzinárodné odporúčanie so štandardizovanými postupmi pre CMV NAT s cieľom zjednotiť metódu naprieč laboratóriami a vytvoriť tak podmienky pre jednotné rozhodovanie v klinickej praxi na základe reprodukovateľných hladín vírusovej nálože. Napriek tomu tento cieľ nebol úplne naplnený, hodnoty vírusových náloží vykazujú vyššiu úroveň zhody, stále však nie sú porovnateľné medzi jednotlivými pracoviskami z dôvodu použitia rôznych reagenčných činidiel a postupov. Vplyv na množstvo vírusovej nálože má napr. charakter vzorky. Vo vzorke krvi sú vo všeobecnosti detekovateľné vyššie hladiny CMV DNA v porovnaní so vzorkou, ktorá obsahuje len krvnú plazmu. Dôvodom je prítomnosť intracelulárnej CMV DNA a aj extracelulárnej CMV DNA v krvnej vzorke, zatiaľ čo vo vzorke krvnej plazmy je prítomná len extracelulárna CMV DNA.

Časté je využitie PCR analýzy, ktorá vykazuje vyššiu mieru citlivosti vďaka amplifikácii genetickej informácie v porovnaní s antigénémiou, obzvlášť v leukopenických pacientov. NAT s využitím PCR má preto dominantné postavenie v hodnotení úspešnosti antivirotickej liečby a aj v rámci preemptívnej terapie. PCR analýza je považovaná za najcitlivejšiu metódu pre detekciu CMV.

- **Antigénémia pp65** [7], [14]

Metóda antigénémie detekuje CMV pp65 antigén v infikovaných leukocytoch v periférnej krvi pomocou špecifických monoklonálnych protilátok. Počet infikovaných leukocytov je indikátorom závažnosti infekcie. Jej výhodou je časová nenáročnosť, čo umožňuje včasnú diagnostiku infekcie. Na druhej strane jej použitie je limitované u pacientov s leukopéniou. Nevýhodou je aj skutočnosť, že metóda nie je štandardizovaná medzi jednotlivými laboratóriami, čo obmedzuje reprodukovateľnosť výsledkov.

- **Histopatológia** [11]

Histopatológia sa používa na potvrdenie tkanivovo invazívnej CMV choroby v postihnutom tkanive, kedy sa detegujú CMV antigény alebo samotné cytopatické zmeny.

- **Kultivácia [12]**

V súčasnosti sa považuje za obsolentnú, v minulosti sa vykonávala na *in vitro* bunkových kultúrach, pričom cytopatický efekt CMV bolo možné pozorovať po 2 – 21 dňoch. Na vylúčenie prítomnosti CMV bolo teda nutné vzorku kultivovať minimálne 3 – 4 týždne.

Diagnostika CMV syndrómu vyžaduje dôkaz o prítomnosti samotného vírusu CMV, jeho nukleovej kyseliny alebo jeho antigénu v krvi alebo dôkaz o prítomnosti CMV rýchlou kultiváciou. Súčasne musia byť prítomné minimálne 2 z nasledujúcich prejavov (Pojem CMV syndróm je používaný len v kontexte SOT) [13]:

- Horúčka ≥ 38 °C minimálne 2 dni.
- Nová alebo zvýšená nevoľnosť (2. stupňa) alebo nová alebo zvýšená únava (3. stupňa).
- Leukopénia alebo neutropénia zistená v dvoch samostatných odberoch v časovom odstupe min. 24 hodín, pričom hodnoty sú definované nasledovne:
 - leukocyty:
 - $< 3\,500$ leukocytov/ μL v krvi, ak v odbere, kt. bol vykonaný pred rozvojom klinických prejavov bolo $\geq 4\,000$ leukocytov/ μL ; alebo
 - zníženie počtu leukocytov v krvi o $> 20\%$ a počet leukocytov v odbere vykonanom pred rozvojom klinických prejavov bol $< 4\,000$ leukocytov/ μL .
 - neutrofilily:
 - $< 1\,500$ neutrofilov/ μL , alebo
 - zníženie počtu neutrofilov v krvi o $> 20\%$, pričom počet neutrofilov pred rozvojom klinických prejavov bol $< 1\,500$ neutrofilov/ μL .
- Atypické lymfocyty $\geq 5\%$
- Trombocytopénia, pričom hodnoty sú definované nasledovne:
 - $< 100\,000$ trombocytov/ μL krvi, ak v odbere, kt. bol vykonaný pred rozvojom klinických prejavov bolo $\geq 115\,000$ trombocytov/ μL ; alebo
 - nastalo zníženie v počte trombocytov v krvi o $> 20\%$, pričom počet trombocytov pred rozvojom klinických prejavov bol $< 115\,000$ trombocytov/ μL .
- Zvýšené pečenevé aminotransferázy (alanín aminotransferáza alebo aspartát aminotransferáza) na 2-násobok hornej hranice (platí len pre pacientov, ktorým nebola transplantovaná pečeň).

Odborníci potvrdil diagnostiku CMV prostredníctvom PCR, pričom odborník C špecifikoval, že zlatým štandardom je priamy dôkaz CMV v sére, resp. v iných telesných tekutinách (moč) a tkanivách. Odborník C ďalej uvádza, že pravidelný skrining sa vykonáva v prvom roku po SOT alebo pri podozrení na CMV chorobu v prípade klinických príznakov/zhoršení fungovania štepu. Odborník B špecifikoval diagnostiku pacientov po HSCT, u ktorých sa CMV virémia stanovuje raz za týždeň do 100. dňa po HSCT, raz za 14 – 30 dní do 180. dňa po HSCT.

Pacienti, ktorých vyjadrenie nám poskytlo združenie LyL opisujú problematiku diagnostiky rozporuplne. Niektorí pacienti vnímali proces diagnostiky ako rýchly (cca 1 týždeň) a bezproblémový. Na druhej strane, LyL eviduje aj pacientku, kt. proces diagnostiky vnímala negatívne v súvislosti s nezaujmom zo strany lekára.

Manažment pacienta (A0025)

Prevenia rozvoja CMV choroby je základnou stratégiou u pacientov po transplantácii. Najoptimálnejšou formou prevencie je kombinácia séronegatívneho recipienta (R-) so séronegatívnym donorom (D-), čo vzhľadom na vysokú prevalenciu latentnej formy vírusu v populácii nie je vždy možné. Určenie sérostatusu donora a recipienta je však základným kritériom na určenie rizikovosti pacienta pre rozvoj CMV choroby. CMV chorobe sa predchádza prostredníctvom **profylaxie** (antivirotická liečba sa podáva všetkým pacientom resp. tej podskupine, ktorá má najvyššie riziko replikácie vírusu) alebo **preemptívnej liečby** (monitorovanie vírusovej nálože v tele a následné podávanie antivirotickej liečby pri jej zvýšení ešte pred rozvojom klinických prejavov). Oba prístupy sú efektívne v prevencii CMV choroby a zatiaľ neexistuje konsenzus, ktorý zo spôsobov je výhodnejší [14]. Oba prístupy sú asociované s lepším prežívaním pacientov v porovnaní s pacientmi, u ktorých nebola použitá profylaxia a ani preemptívna terapia. UpToDate pri HSCT preferuje preemptívnu terapiu z dôvodu nižšej toxicity a zaťaženia organizmu antivirotikami, tiež však poukazuje na neexistujúci konsenzus medzi odborníkmi a zdôrazňuje, že rozhodnutie by malo vychádzať z individuálnych potrieb a rizikovosti pacienta [8].

Univerzálna profylaxia [11], [14]

Predstavuje paušálne podávanie antivirotik všetkým rizikovým pacientom po transplantácii. TTS - Transplantačná spoločnosť (z angl. The Transplantation Society) uvádza, že s podávaním antivirotik sa začína 10 dní po transplantácii a pokračuje sa zvyčajne 3 – 6 mesiacov. Podávané sú aciklovir, valaciclovir, ganciklovir, valganciklovir, pričom valganciklovir predstavuje zlatý štandard a je najpoužívanejším liečivom v tejto indikácii. Podávanie acikloviru a valacicloviru nie je rozšírené vzhľadom na obmedzenú účinnosť. Po ukončení profylaxie sa u niektorých pacientov môže vyvinúť tzv. neskorá CMV choroba. Preventívnym opatrením je monitorovanie replikácie CMV po ukončení profylaktickej liečby počas prvého roku po transplantácii u rizikových pacientov. Z podstaty profylaxie vyplýva, že niektorí pacienti užívajú liek zbytočne a vystavujú sa tak potenciálnej toxicite súvisiacej s užívaním antivirotika neopodstatnene. Faktorom na zváženie je aj zvyšujúca sa incidencia rezistencie voči antivirotikám.

Preemptívna terapia [11] [15]

Zahŕňa pravidelné monitorovanie vírusovej nálože v krvi s cieľom okamžite zachytiť prípadnú replikáciu vírusu. V prípade zachytenia vopred stanovenej prahovej hodnoty vírusovej nálože (optimálne ešte pred rozvojom symptómov) sa začína s liečbou antivirotikami. Cieľom je zabrániť klinickej manifestácii CMV infekcie. Vzhľadom na variabilitu v metodických postupoch testovania hladín CMV vírusovej nálože, nie je stanovená medzinárodná prahová hodnota, pri ktorej sa odporúča nasadiť antivirotickú liečbu. Existuje však konsenzus, že prahová hodnota je všeobecne nižšia v prípade vysokorizikových skupín pacientov, akými sú napríklad séronegatívni recipienti (D+/R-) po SOT. Výhodou preemptívnej terapie, v porovnaní s profylaxiou, je zníženie rizika vzniku neskej CMV choroby, nižšie náklady na liečbu, nižšia toxická záťaž pacienta. Nevýhodou je potreba testovania na pravidelnej báze a s tým súvisiace dochádzanie do zdravotníckeho zariadenia. Menej časté skríniny ako raz za týždeň sa neodporúčajú, dôvodom je vyššia pravdepodobnosť rozvoja CMV choroby z čoho následne vyplýva nižšia životnosť štepu v porovnaní s profylaxiou. Pri preemptívnej terapii existuje možnosť obmedzenej vírusovej replikácie, čo môže stimulovať imunitnú odpoveď a tým podporiť obnovu CMV špecifickej imunity u pacientov po HSCT. Rozdiely medzi univerzálnou profylaxiou a preemptívnou terapiou sumarizuje Tabuľka 2.

Tabuľka 2: Porovnanie profylaxie vs. preemptívnej terapie podľa TTS

	Profylaxia	Preemptívna terapia
Skorá CMV DNAémia/infekcia	Zriedkavá	Bežná
Prevenia CMV choroby	Dobrá účinnosť	Dobrá účinnosť
Neskorá CMV choroba	Bežná	Zriedkavá
Rezistencia	Zriedkavá	Zriedkavá (pri týždennom testovaní)
Logistická náročnosť vykonania	Relatívne jednoduchá	Náročnejšia
Prevenia pred ostatnými herpetickými vírusmi	Chráni pred herpes simplex vírusom (HSV), Varicella zoster vírusom (VZV)	Nie je prevenciou
Náklady	Na liečbu	Na monitoring
Bezpečnosť	Nežiadúce účinky z liečby	Menej liekovej toxicity
Prevenia odmietnutia transplantátu	Môže pôsobiť preventívne	Vplyv neznámy
Prežitie transplantátu	Môže zlepšovať	Môže zlepšovať

Zdroj: [11]

CMV Imunoglobulíny (CMV Ig)

Podľa TTS podávanie Ig vo všeobecnosti nie je odporúčané, hoci v špecifických situáciách môže ich podávanie v kombinácii s antivirotikom predstavovať benefit pre pacienta. TTS umožňuje ich použitie ako adjuvanciu k antivirotickej liečbe po transplantácii hrudných orgánov. Zdôrazňuje však, že sila dôkazu je nízka. Rutinné podávanie Ig ako adjuvantnej liečby TTS neodporúča [11]. Odporúčania konkrétne sumarizuje Tabuľka 3. Podľa BTS (z angl. BTS British Transplantation Society) neboli vykonané dostatočne spoľahlivé štúdie, na základe ktorých by bolo možné zaradiť užívanie CMV Ig do BTS odporúčaní [5].

Rezistencia [11], [8], [5], [16]

Rizikovými faktormi pre vznik rezistencie sú dlhodobá antivirotická liečba, dlhodobá nízka vírusová nálož spôsobená silnou imunopresiou pacienta alebo poddávkovaním pacienta antivirotikami. Rezistencia voči GAN vzniká najčastejšie mutáciou UL97 génu, možná je aj mutácia génu UL54 [15]. BTS hovorí o rezistencii v prípade, ak ide o perzistujúcu alebo zvyšujúcu sa vírusovú nálož pri efektívnej dávke antivirotika podávaného 2-4 týždne. TTS (z angl. The Transplantation Society) v medzinárodných odporúčaníach uvádzajú ako časovú jednotku na vyhodnotenie rezistencie 2 týždne. UpToDate uvádza, že ak nenastane pokles vírusovej nálože po 3 týždňoch liečby,

mala by byť zväžená rezistencia CMV. Rezistencia sa môže vytvoriť voči všetkým liečivám používaným proti CMV. Najčastejšia je však rezistencia voči GAN. Dôvodom je, že GAN (a jeho prodrug forma VGAN) je podávaná u 90 % pacientov ako liek 1. voľby. Rezistencia voči GAN (VGAN) je asociovaná s mutáciou génu UL97 alebo génu UL54 zatiaľ čo rezistencia voči FOS a CID je spôsobená mutáciou génu UL54.

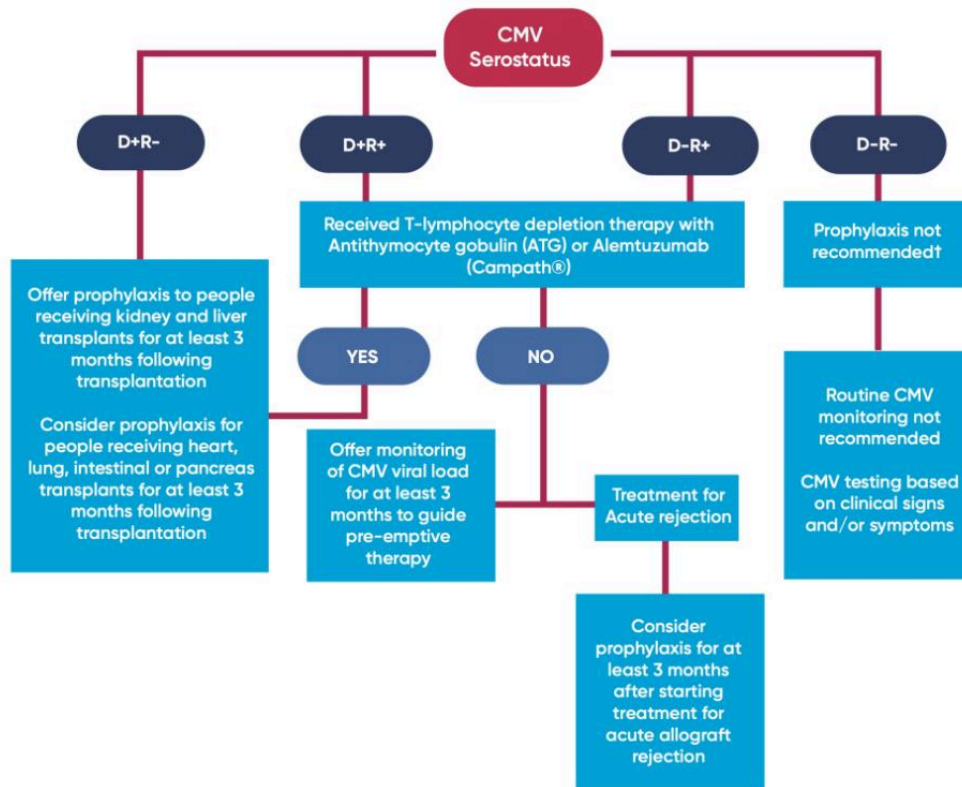
Špecifické odporúčania pri SOT

NIHO vychádzalo hlavne z odporúčaní Britskej transplantáčnej spoločnosti BTS (z angl. British Transplantation Society) a TTS konkrétne z publikácie The Third International Consensus Guidelines on the Management of CMV in SOT. BTS vydala usmernenia o prevencii a liečbe CMV infekcie a choroby po transplantácii solídnych orgánov, kde jednotlivé body sa dajú zhrnúť nasledovne [5]:

- **Určenie statusu donora a recipienta na základe IgG protilátok**
 - Všetci – donori aj recipienti, by mali byť testovaní na prítomnosť CMV s cieľom zistiť ich sérostatus, ak je status donora neznámy, pričom recipient je (R-), D sa považuje sa za (D+) - status (D+/R-).
- **Profylaxia**
 - Profylaxia VGAN by mala byť ponúknutá/zvážená v závislosti od druhu transplantácie u:
 - séronegatívnych recipientov (R-) po transplantácii orgánu od séropozitívneho darcu (D+) - status (D+/R-)
 - recipientov dostávajúcich ATG alebo alemtuzumab, kde status je (D+/R+) alebo (D-/R+).
 - Profylaxia VGAN by nemala byť rutinne podávaná, ak donor aj recipient sú séronegatívni (D-/R-). Je potrebné však zohľadniť možnú potrebu podávať antivirotiká z dôvodu profylaxie voči iným vírusom, napr. HSV, kedy sa tiež podáva VGAN.
 - Profylaxia VGAN aspoň na obdobie 3 mesiacov by mala byť zväžená po začatí liečby akútneho odmietnutia transplantátu, ak je status donora a recipienta nasledovný: (D+/R-), (D+/R+) alebo (D-/R+).
- **Monitorovanie CMV infekcie a choroby – preemptívna terapia**
 - Preemptívna terapia by mala byť ponúknutá pacientom, kt. majú sérostatus (D+/R+), (D-/R+) a zároveň neužívajú ATG alebo alemtuzumab a nie sú na profylaktickej liečbe VGAN.
 - Ak sa vykonáva monitoring vírusovej nálož, mal by byť vykonávaný aspoň raz za mesiac.
 - Monitoring by sa mal zväžiť aspoň na obdobie 3 mesiace po SOT.
- **Liečba CMV infekcie a choroby**
 - U pacientov, u ktorých sa vyvinula CMV choroba alebo infekcia po SOT sa má podávať VGAN minimálne 2 týždne, po 2 týždňoch liečby je odporúčané stanoviť hodnotu vírusovej nálož.
 - Ukončenie liečby sa odporúča zväžiť po vymiznutí prejavov choroby a dvoch po sebe nasledujúcich testoch vírusovej nálož, ktoré potvrdia neprítomnosť CMV.
- **Rezistencia voči gancikloviru**
 - Vznik rezistencie je potrebné zväžiť v prípade, ak sa vírusová nálož v tele zvyšuje alebo prejavy choroby pretrvávajú, pričom dávka VGAN/GAN a dĺžka liečby je dostatočná (2 – 4 týždne).
 - Odporúča sa ukončiť liečbu VGAN (alebo GAN) a nahradiť ju MARI na 8 týždňov alebo i.v. FOS na min. 3 týždne.

Postup monitorovania a profylaxie CMV na základe sérologického stavu donora a recipienta po SOT podľa BTS sumarizuje *Obrázok 1*.

Obrázok 1: Postup monitorovania a profylaxie CMV na základe sérologického stavu donora a recipienta po SOT podľa BTS



Zdroj:[5]

Odporúčané postupy na prevenciu CMV u pacientov po SOT zhrnula aj TTS vo svojich medzinárodných odporúčaníach v roku 2018. Odporúčania na prevenciu CMV podľa druhu transplantovaného orgánu sumarizuje Tabuľka 3. TTS zároveň uvádza, že neexistujú dostatočné dáta na určenie presnej pozície nových antivirotik (MARI, LET, brincidofovir) v schéme doterajších SOT odporúčaní. TTS aciklovir a valaciklovir neodporúča na liečbu CMV choroby. U pacientov, kt. netolerujú VGAN/GAN má byť použitý FOS ako liek druhej voľby. Ak je u pacienta prítomná klinická odpoveď po i.v. liečbe GAN, prechod na p.o. formu VGAN je možný. Manažment liečby v prípade podozrenia na rezistenciu opisuje Obrázok 2. TTS vo svojom algoritme na manažment liečby pri podozrení na rezistenciu voči antivirotikám na základe názorového konsenzu expertov odporúča použitie nových molekúl (MARI, brincidofovir, LET), pričom ju označuje ako neštandardnú/ experimentálnu liečbu [11]. Problematiku sumarizuje Obrázok 2.

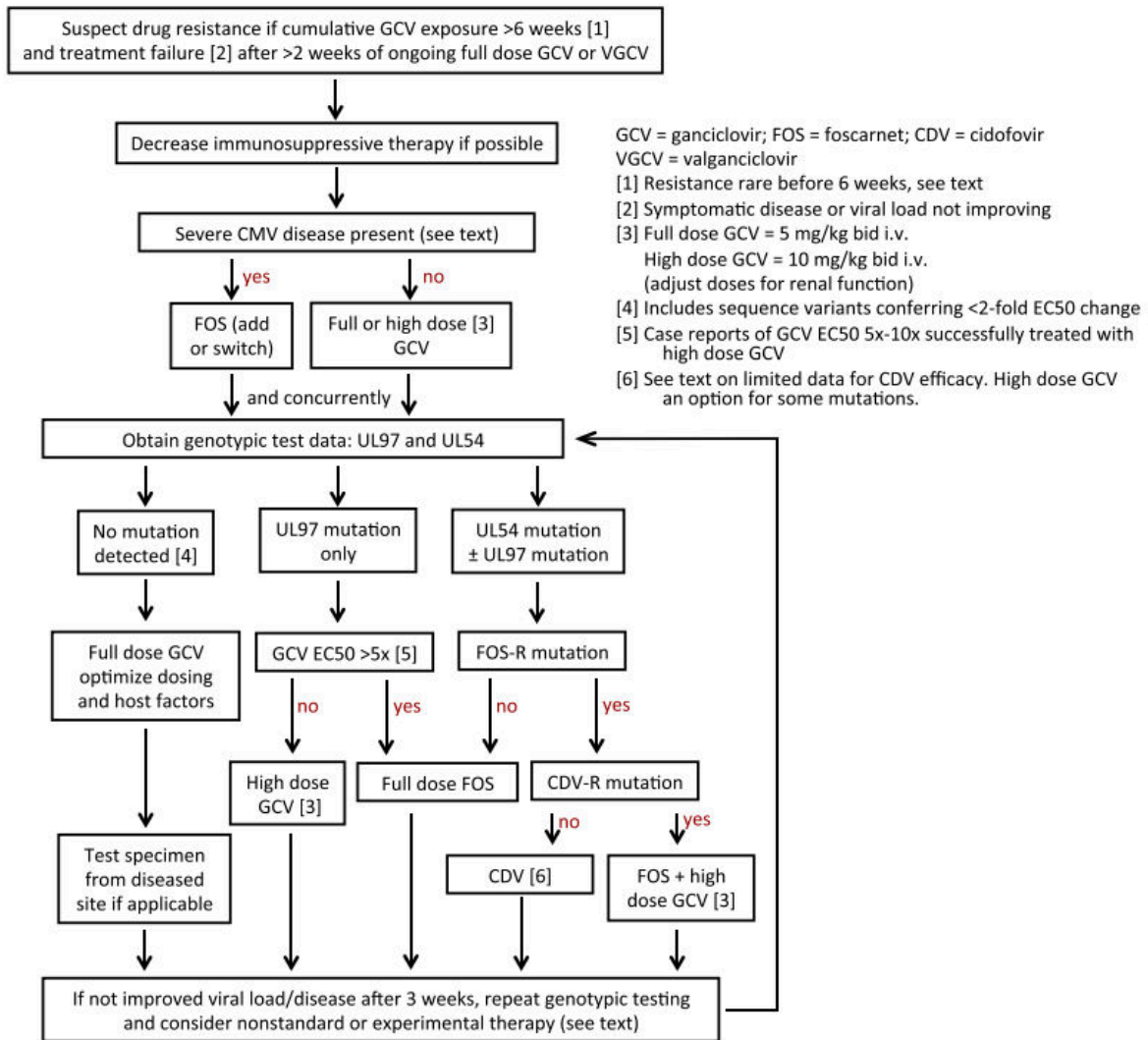
Tabuľka 3: Rôzne prístupy prevencie CMV u pacientov po SOT podľa druhu transplantátu podľa TTS

Orgán	Sérostatus	Riziko	Odporúčanie	Alternatíva
Všetky	D-/R-	Nízke	Monitorovanie klinických prejavov, zväžiť antivírusovú profylaxiu voči iným herpetickým vírusom	Preemptívna terapia u vysoko rizikových pacientov
Obličky	D+/R-	Vysoké	6 mesiacov liečby GAN/VGAN alebo preemptívna terapia	-
	D+/R+	Stredné	3 mesiace liečby VGAN alebo preemptívna terapia	-
Pečeň	D+/R-	Vysoké	3-6 mesiacov VGAN alebo preemptívna terapia	-
	D+/R+	Stredné	3 mesiace VGAN alebo preemptívna terapia	-
Pankreas	D+/R-	Vysoké	3-6 mesiacov VGAN	Preemptívna terapia
	D+/R+	Stredné	3 mesiace VGAN alebo preemptívna terapia	-
Srdce	D+/R-	Vysoké	3-6 mesiacov GAN/VGAN	Preemptívna terapia (+pridanie CMV Ig k profylaxii*)
	D+/R+	Stredné	3 mesiace GAN/VGAN alebo preemptívna terapia	-
Plúca	D+/R-	Vysoké	6-12 mesiacov GAN/VGAN (+pridanie CMV Ig k profylaxii*)	Preemptívna terapia
	D+/R+	Stredné	Minimálne 6 mesiacov liečby GAN/VGAN	
Črevá, kompozitné tkanivo	D+/R-	Vysoké	Minimálne 6 mesiacov GAN/VGAN + dohľad po profylaxii	Preemptívna terapia (+pridanie CMV Ig k profylaxii*)
	D+/R+	Vysoké	3-6 mesiacov GAN/VGAN + dohľad po profylaxii	-

* použitie CMV imunoglobulínov (CMV Ig) alebo i.v. nahradenie imunoglobulínov – nízka sila dôkazu

Zdroj: [11]

Obrázok 2: Algoritmus manažmentu liečby pacienta s podozrením na rezistentnú formu CMV podľa TTS



Zdroj: [11]

Špecifické odporúčania pri HSCT

CMV profylaxia po HSCT

GAN, FOS a CID sa vyznačujú značnou toxicitou, čo do určitej miery obmedzuje ich dlhodobé podávanie v rámci profylaxie CMV u pacientov po HSCT. Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú terapiu (ASTCT z angl. American Society for Transplantation and Cellular Therapy) uvádza, že primárna profylaxia VGAN/GAN po HSCT nie je bežne používaná vzhľadom na riziko možnej myelosupresie a dobrých výsledkov preemptívnej terapie pri použití vysoko citlivej PCR metódy monitorovania virémie [10]. Relatívne novým liečivom schváleným len na profylaxiu je Letemovir (LET). Podľa SPC je indikovaný na profylaxiu reaktívacie cytomegalovírusu (CMV) a ochorenia vyvolaného CMV dospelým CMV-séropozitívnym príjemcom (R+) po alogénnej HSCT [17], [18]. LET je aktívny len voči CMV, nemá účinok voči ostatným herpetickým vírusom. Vyznačuje sa lepším bezpečnostným profilom nakoľko nie je myelotoxický a nefrotoxický. UpToDate preferuje u vysoko rizikových pacientov profylaxiu pomocou LET v porovnaní s profylaxiou inými účinnými látkami práve z dôvodu ich vysokej toxicity. Zdôrazňuje, že profylaktický prístup by mal byť uprednostňovaný len v prípade vysoko rizikových pacientov, pričom rozhodnutie, či zvoliť profylaxiu alebo preemptívnu liečbu, by malo byť zvážené individuálne podľa rizikovosti pacienta [8]. V prípade autológnej HSCT sa u recipientov rutinne neodporúča monitorovanie a preemptívna terapia. Výnimkou sú vysoko rizikoví pacienti (napr. pacienti užívajúci ATG). CMV reaktívacia je síce v tejto skupine pacientov častá, riziko rozvoja CMV ochorenia je ale nízke (< 1 %) [18].

Preemptívna terapia HSCT [8], [15], [18]

UpToDate uvádza, že rozhodnutie, kedy začať s preemptívnou terapiou závisí od rizikovosti konkrétneho pacienta, úrovne jeho imunosupresie a vírusovej nálože. Treba zdôrazniť, že neexistujú medzinárodné hodnoty, ktoré by určovali, pri akej vírusovej náloži sa má začať preemptívna terapia pacienta. Preemptívnu terapiu možno rozdeliť na preemptívnu terapiu prvej a druhej línie, pričom líniovosť vychádza z rezistencie CMV. Druhá epizóda CMV infekcie je zvyčajne (za predpokladu, že sa nevytvorila rezistentná forma CMV) liečená rovnakou látkou, aká bola podávaná počas prvej epizódy.

Preemptívna terapia 1. línie:

- **Ganciklovir (GAN)** – Podľa Európskej konferencie z roku 2017 pre infekcie počas leukémie (ECIL 7 z angl. European Conference on infections in Leukaemia) je považovaný za liek 1. voľby v preemptívnej terapii u pacientov po HSCT. Limitáciou gancikloviru v liečbe pacientov po HSCT je jeho supresívny účinok na funkciu kostnej drene, ktorá u 50 % pacientov vyústi do ganciklovirom indukovanej neutropénie. Tá následne vedie k invazívnym bakteriálnym a mykotickým infekciám. S cieľom predísť neutropénii sa rizikovým pacientom podáva G- CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov z angl. granulocyte colony stimulating factor).
- **Valganciklovir (VGAN)** – Je orálne podávaná prodrug forma liečiva, ktorá sa v tele metabolizuje na GAN. Orálnou administráciou je možné dosiahnuť sérové koncentrácie ekvivalentné i.v. podaniu GAN. Predpokladá sa porovnateľný účinok v otázkach bezpečnosti a účinnosti medzi GAN a VGAN. Vzhľadom na ľahší spôsob podávania VGAN a s tým súvisiacu cenovú nenáročnosť procesu administrácie p.o. formy, veľa zariadení preferuje podávanie VGAN v rámci preemptívnej terapie v prípade, ak je zachovaná normálna gastrointestinálna absorpcia [8].
- **Foskarnet (FOS)** – Z dôvodu vyššej toxicity (nefrotoxicita) je považovaný až za liek druhej voľby napríklad v prípade rezistencie voči GAN. Je preferovanou voľbou v prípade, ak po HSCT ešte nenastalo usídlenie kmeňových buniek do kostnej drene tzv. engraftment. Jeho účinnosť je v preemptívnej terapii porovnateľná s GAN.

Preemptívna terapia 2. línie (v prípade rezistencie voči 1. línii liečby a rozvoja refraktérnej CMV):

- **Cidofovir (CID)** – Je širokospektrálne antivirotikum s dlhým biologickým polčasom, čo umožňuje jeho podávanie len raz za týždeň. Jeho použitie je však u pacientom po HSCT z dôvodu renálnej toxicity, okulárnej toxicity a hematotoxicity limitované. Užívanie vyžaduje monitorovanie renálnych funkcií. Niekedy sa označuje aj ako liečivo 3 línie.
- ECIL 7 umožňuje kombináciu GAN a FOS v plnej dávke v 2. línii.

Preemptívna terapia trvá minimálne 2 týždne, pričom sa monitoruje virémia najčastejšie pomocou PCR. Ak virémia nie je po 2 týždňoch prítomná, preemptívna terapia môže byť ukončená. Monitorovanie však pokračuje, nakoľko je častá reaktivácia vírusu, čo si vyžaduje začatie ďalšieho kola preemptívnej terapie. Ak je CMV detekovateľný aj po 2 týždňoch preemptívnej terapie, ale hodnoty majú klesajúcu tendenciu, je odporúčaná úprava dávkovania, pričom liečba pokračuje, kým je vírus v krvi detekovateľný.

Zvyšujúca sa vírusová nálož počas prvých týždňov preemptívnej terapie nemusí priamo indikovať rezistenciu vírusu na antivirotickú liečbu. Väčšinou je asociovaná s imunodeficitom pacienta alebo vysokou dávkou podávaných kortikoidov (napr. kvôli GvHD). V prípade potvrdenej rezistencie by liečba GAN alebo VGAN mala byť nahradená liečbou FOS, rezistencia voči 2 alebo 3 antivirotikám je zriedkavá. U pacientov s rezistenciou je zároveň odporúčaná redukcia imunosupresívnej liečby. GAN a FOS v preemptívnej terapii CMV po alogénnej HSCT preukázali, že majú podobnú účinnosť [18], [19].

Odporúčania z ECIL 7 z roku 2017 uvádzajú, že neexistuje dostatok dôkazov na použitie LET, MARI a brincidofovriu u pacientov v 2. línii preemptívnej terapie po HSCT. UpToDate v rámci preemptívnej terapie umožňuje podávanie GAN, VGAN, FOS, LET a MARI, nešpecifikuje však presnú pozíciu nových molekúl (LET, MARI) v algoritme manažmentu preemptívnej liečby HSCT [8]. ASTCT použitie LET v preemptívnej terapii neodporúča z dôvodu nedostatku podporujúcich dát [10], podávanie MARI odporúča až v prípade potvrdenej rezistencie voči predchádzajúcim možnostiam liečby a to prostredníctvom špeciálneho programu prístupu k liečbe (SAP z angl. special access program) alebo cez zapojenie sa do klinického skúšania. ASTCT zároveň zdôrazňuje potrebu tvorby nových odporúčaní v kontexte vznikajúcej rezistencie CMV vývoja nových liečiv [20]. NIHO nedokázalo identifikovať odporúčania, ktoré by špecificky opisovali použitie novými molekúl v preemptívnej terapii pacientov po HSCT. Máme za to, že táto skutočnosť súvisí s čerstvými dátami z nedávno ukončených klinických štúdií.

Klinická prax na Slovensku

Všetci odborníci potvrdili neexistenciu národných štandardných postupov. Odborník A uvádza, že sa riadi dostupnými odporúčaniami KDIGO (z angl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes), prípadne nedávno publikovanými prácami o stratégiách a liečbe CMV. Odborník B pre pacientov po HSCT uvádza, že jednotlivé transplantáčne centrá majú vlastné inštitucionálne postupy. Odborník C vychádza z odporúčaní The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation, KDIGO odporúčaní, SPC liekov a z najnovších skúseností/doporučení prezentovaných na svetových kongresoch.

Odborník B a C uvádzajú, že genetické testy na určenie rezistencie CMV nie sú na Slovensku dostupné.

Z vyjadrení odborníkov vyplýva, že dominantné postavenie v liečbe pacientov s CMV infekciou/chorobou majú liečivá VGAN/GAN, a že postavenie liečiv CID a FOS je v liečbe pacientov s CMV infekciou/chorobou zanedbateľné z dôvodu i.v. podania, vážnych NÚ (nefrotoxicita) a off-label použitia. Odborník A uvádza, že liečba refraktérneho pacienta na liečbe VGAV/GAN spočíva v opakovanom podávaní týchto liečiv v kombinácii s výraznou imunosupresiou (aj s rizikom rozvoja rejekcie). Odborník B potvrdil pokračovanie v podávaní GAN v prípade refraktérnej formy v kombinácii s i.v. imunoglobulínmi, podávanie CID a FOS považuje za veľmi ojedinelé (1-2 pacienti/2-3 roky). Odborník C eviduje 1 pacienta na dlhodobej liečbe FOS.

Podľa odborníka C nie je dostupný žiaden registrovaný liek s indikáciou liečby refraktérnej CMV infekcie/choroby. S tvrdením súhlasí aj odborník B, ktorý uvádza, že MARI je prvá možnosť liečby refraktérnej CMV infekcie/choroby.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001)

Livtency (maribavir) je antivirotikum indikované na liečbu dospelých s posttransplantačnou CMV infekciou alebo chorobou. Má pôsobiť ako kompetitívny inhibítor proteínkinázy pUL97, ktorá má dôležitú funkciu hneď v niekoľkých fázach životného cyklu CMV. Maribavir (MARI) tak má inhibovať proces fosforylácie proteínov v niekoľkých štádiách životného cyklu CMV. Konkrétne, MARI má zabraňovať samotnej replikácii vírusovej DNA, enkapsidácii namnoženej vírusovej DNA do novovzniknutého kapsidu v jadre hostiteľskej bunky a uvoľneniu nového vírusového kapsidu z hostiteľskej bunky [21]. Liek Livtency má tabletovú liekovú formu, pričom odporúčaná denná dávka je 400 mg (dve 200 mg tablety) dvakrát denne – celková denná dávka 800 mg, ktorá sa užíva po dobu 8 týždňov. Podávanie MARI v kombinácii s GAN/VGAN je kontraindikované. MARI je metabolizovaný CYP3A, existuje predpoklad liekovej interakcie s induktormi alebo inhibítormi tohto enzýmu [22].

3.2.2. Registrácia technológie (A0020)

CMV choroba je zaradená medzi zriedkavé ochorenia. Liek Livtency má od 06/2013 EMA orphan dezignáciu lieku na liečbu CMV choroby u pacientov s poškodenou bunkovou imunitou a od 12/2007 EMA orphan dezignáciu na prevenciu CMV choroby u pacientov s poškodenou bunkovou imunitou, čím sa zaraďuje medzi lieky na ojedinelé ochorenia [23,24]. Liek Livtency je registrovaný EMA od 11/2022. Liek je podľa platného rozhodnutia EMA o registrácii lieku určený na liečbu cytomegalovírusovej (CMV) infekcie a/alebo choroby, ktorá je refraktérna (s rezistenciou alebo bez nej) voči jednej alebo viacerým predchádzajúcim liečbam vrátane gancikloviru, valgancikloviru, cidofoviru alebo foskarnetu u dospelých pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) alebo solídnych orgánov (SOT). Je potrebné zohľadniť oficiálne usmernenie o vhodnom používaní antivirotik [25].

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007)

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradenú liečbu môže indikovať lekár v centrách pre transplantáciu solídnych orgánov (SOT) alebo hematopoetických kmeňových buniek (HSCT)

- a) na liečbu CMV infekcie alebo choroby u dospelých pacientov, ktorá je refraktérna (s rezistenciou alebo bez nej) voči jednej alebo viacerým predchádzajúcim liečbam gancikloviru alebo valgancikloviru alebo cidofoviru alebo foskarnetu, ak nebol dosiahnutý po ≥ 14 dňoch adekvátnej antivírusovej liečby pokles CMV DNA virémie o $> 1 \log_{10}$,
- b) alebo sa vyvinuli skoré alebo časté recidívy CMV infekcie alebo choroby počas adekvátnej antivírusovej liečby alebo po jej vysadení,
- c) alebo ak je u pacientov liečba ganciklovirom alebo valganciklovirom alebo cidofovirom alebo foskarnetom kontraindikovaná alebo ju pacienti netolerujú.

Hradená liečba podlieha schváleniu revízneho lekára.

Preskripčné obmedzenie: DIA, HEM, HEP, INF,KAR, NEF, ONK, TRN.

Indikácia navrhovaná DR predstavuje odklon od EMA indikácie. DR presne definuje aká hodnota virémie je po 14 dňoch liečby považovaná za prejav refraktérnosti voči nastavenej liečbe. Zároveň DR v navrhovanom indikačnom obmedzení požaduje užívanie Livtency aj v prípade, kedy pacient liečbu inými antivirotikami netoleruje, je kontraindikovaná alebo sa jedná o skoré alebo časté recidívy počas adekvátnej antivírusovej liečby alebo po jej vysadení, čo predstavuje rozšírenie indikácie v porovnaní s EMA.

3.2.4. Komparátory (B0001) [4]

NIHO za relevantný komparátor v liečbe refraktérnej formy CMV infekcie a/alebo choroby považuje štandardnú terapiu (SoC z angl. standard of care) pozostávajúcu z liečiv VGAN, GAN, FOS a CID, pričom zaradenie liečiv VGAN a GAN medzi komparátory je nad rámec pôvodne určeného PICO. Skutočnú spotrebu liečiv CID a FOS NIHO nedokázalo identifikovať. Postup DR, v ktorom je nákladová efektívnosť MARI porovnaná len voči VGAN/GAN, považujeme za akceptovateľný. Z dôvodu vyšších nákladov FOS aj CID oproti VGAN/GAN a ich porovnateľnej účinnosti, NIHO predpokladá, že pri dosiahnutí nákladovej efektívnosti MARI voči VGAN/GAN bude dosiahnutá aj nákladová efektívnosť MARI voči FOS a CID.

Podrobnú diskusiu k výberu komparátorov a akceptovaniu postupu DR uvádzame nižšie.

Charakteristika liečiv určených ako komparátor:

Liečivo ganciklovir (GAN) [26]

- Antivirotikum GAN je syntetickým analógom guanínu, ktorý inhibuje replikáciu herpetických vírusov. Jeho virostatický účinok spočíva v inhibícii syntézy vírusovej DNA. Podmienkou účinku je predchádzajúca fosforylácia vírusovou proteínkinázou pUL97.
- GAN je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu cytomegalovírusových (CMV) ochorení imunokompromitovaným pacientom a na prevenciu CMV ochorenia s použitím preemptívnej liečby pacientom s imunosupresiou spôsobenou liekmi (napríklad po transplantácii orgánu alebo v spojitosti s chemoterapiou). GAN je tiež indikovaný vo veku od narodenia ako univerzálna profylaktická liečba na prevenciu CMV ochorení pacientom s imunosupresiou spôsobenou liekmi (napríklad po transplantácii orgánu alebo v spojitosti s chemoterapiou).

Liečivo valganciklovir (VGAN) [27]

- VGAN sa po perorálnom podaní rýchlo a vo veľkej miere metabolizuje na ganciklovir (VGAN je L-valylový prekurzor GAN). Na základe uvedeného predpokladáme rovnakú účinnosť GAN a VGAN.
- VGAN je indikovaný na indukčnú a udržiavaciu liečbu cytomegalovírusovej (CMV) retinitídy u dospelých pacientov so získaným syndrómom imunodeficiencie (AIDS) a na prevenciu CMV ochorenia u CMV-negatívnych dospelých a detí (vo veku od narodenia do 18 rokov), ktorí dostali transplantát solídneho orgánu (SOT) od CMV-positívneho darcu. V indikácii liečby CMV infekcie je jeho použitie off label.
- VGAN sa podáva perorálne. VGAN v dávke 900 mg dvakrát denne je terapeuticky zhodný s intravenózne podaným ganciklovirom v dávke 5 mg/kg dvakrát denne.

Liečivo foskarnet (FOS)

- FOS je antivirotikum s virostatickým účinkom, pôsobí prostredníctvom inhibície DNA polymerázy [33].
- Liečivo FOS v súčasnosti nie je kategorizované.
- Použitie FOS je umožnené MZSR na základe skupinového povolenia na terapeutické použitie neregistrovaného lieku: skupinové povolenie lieku Foscavir 24 mg/ml sol inf 1x250 ml povoľuje jeho použitie v indikácii: liečba CMV infekcie rezistentnej alebo kontraindikovanej na monoterapiu GAN pre potreby zdravotníckych zariadení [28].

Liečivo cidofovir (CID)

- Antivirotikum CID je analógom cytidínu. Jeho antivirotický účinok je podmienený predchádzajúcou fosforyláciou na cidofovir difosfát, ktorý následne inhibuje vírusovú polymerázu a tým zastavuje syntézu vírusovej DNA [29].
- Liečivo CID v súčasnosti nie je na Slovensku registrované.
- Použitie CID je umožnené MZSR na základe skupinového povolenia na terapeutické použitie neregistrovaného lieku: skupinové povolenie lieku Cidofovir 75 mg/ml sol inj 1x5ml/375 mg povoľuje jeho použitie v indikácii CMV infekcie refraktérnej na VGAN pre potreby zdravotníckych zariadení [30]. Liek s účinnou látkou CID bol v EÚ registrovaný do roku 2014 v indikácii CMV retinitída u dospelých pacientov s AIDS. V roku 2014 DR lieku Vistide (CID) požiadal EMA o zrušenie registrácie z dôvodu výrobných problémov a znižujúcej sa incidence CMV retinitídy u dospelých pacientov s AIDS [31]. Liek Cidofovir

Tillomed je prostredníctvom národnej registrácie príslušného štátu registrovaný len v niektorých krajinách EÚ a v UK [32].

Väčšina zmienych liekov nemá v SPC indikáciu na liečbu CMV infekcie a a/alebo choroby u pacientov po SOT/HSCT a preto je ich podávanie vo väčšine prípadoch off-label. Výnimkou je liek s obsahom GAN. Liek s obsahom GAN nie je k 1.8.2023 kategorizovaný. Dávkovanie liekov preto vychádza z indikácií, pre ktoré sú príslušné lieky registrované a z medzinárodných odporúčaní odborných spoločností. Americká spoločnosť pre transplantáciu a bunkovú terapiu (z angl. American Society for Transplantation and Cellular Therapy) v terapii pacientov po HSCT odporúča dávkovanie zhodné s dávkovaním uvedeným v príslušných SPC. Dávkovanie CID, FOS, GAN a VGAN sumarizuje Tabuľka 4.

Tabuľka 4: Základná charakteristika FOS, CID, VGAN a GAN a ich dávkovanie

Účinná látka	Spôsob podania	Dávka*		Toxicita	CMV gén zodpovedný za rezistenciu	Aktivita voči ostatným herpetickým vírusom
		Indukčná	Udržiavacia			
FOS	i.v.	90 mg/kg každých 12 hodín (60 mg/kg každých 8 hodín)	90 mg/kg/deň	Nefrotoxicita, Strata elektrolytov, gastrointestinálna (GIT) toxicita	UL54	HSV1 a 2 VZV HHV-6**
CID	i.v.	5 mg/kg/týždeň	5 mg/kg/každý druhý týždeň	Nefrotoxicita, Neutropénia, Bolesť hlavy, Uvetitída, Hnačka, Okulárna, hypotónia	UL54	HSV1 a 2 VZV HHV-6**
GAN	i.v.	5 mg/kg každých 12 hodín	5 mg/kg/deň – 7 dní v týždni 6mg/kg/deň – 5 dní v týždni	Cytopénie	UL97, UL54	HSV1 a 2 VZV HHV-6
VGAN	p.o.	900 mg 2x denne	900 mg 1x denne	Cytopénie	UL97, UL54	HSV1 a 2 VZV HHV-6

*vychádza z SPC príslušného lieku

** Ľudský herpes vírus (z angl. Human herpes virus)

Zdroj: [10], [33], [34], [26], [27]

Predpoklady DR, na základe ktorých zvolil za relevantný komparátor SoC pozostávajúcu z VGAN a GAN:

- DR uvádza, že zlatým štandardom v liečbe CMV infekcie po SOT/HSCT je GAN/VGAN. Pri liečbe rezistentnej formy CMV voči GAN/VGAN je alternatívou podávanie FOS resp. CID, pričom ich časté AE (nežiaduce udalosti z angl. adverse events) limitujú ich širšie použitie.
- DR poskytol výsledky kvalitatívneho prieskumu [35], ktorého cieľom bolo identifikovať zloženie štandardnej liečby refraktérnej formy CMV infekcie u pacientov po SOT alebo HSCT používanej v klinickej praxi na Slovensku. Podľa výsledkov sa v 1. línii liečby pacientov s CMV infekciou a/alebo chorobou po SOT používal so 100 % podielom GAN (počas hospitalizácie) a so 100 % podielom VGAN (po prepustení z nemocnice). V prípade pacientov s CMV infekciou a/alebo chorobou po HSCT sa v 1. línii u 19,7 % pacientov používalo GAN a u 80,3 % pacientov VGAN.
- DR za relevantný komparátor síce považuje štandardnú liečbu pozostávajúcu z GAN, VGAN, FOS a CID, ale z dôvodu, že jedine VGAN/GAN sa podľa prieskumu používajú v klinickej praxi na Slovensku, pričom len VGAN je zaradený v Zozname kategorizovaných liekov (ZKL), len VGAN považuje za relevantný komparátor.

DR podľa požadovaného IO žiada o kategorizovanie lieku Livtency pre pacientov, ktorí trpia refraktérnou formou (s rezistenciou alebo bez nej) CMV infekcie/choroby, pre pacientov trpiacich častými recidívami alebo pacientov, u kt. je predchádzajúca liečba kontraindikovaná resp. ju pacienti netolerujú. Z požadovaného IO vyplýva, že liek Livtency má nahrádzať liečivá 2./3. línii.

Definícia komparátora vyplýva z §7 ods. 1 písm. f) zákona č. 363/2011 Z.z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov a z §1 ods. 1 písm. c) a j) a §1 ods. 2 vyhlášky č. 422/2011 Z.z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Zo zákonného a metodologického hľadiska sa za komparátor považuje intervencia, ktorá je štandardne používaná v bežnej terapeutickej praxi a môže byť nahradená použitím hodnoteného lieku.

NIHO na základe medzinárodných odporúčaní určilo postavenie liečiv GAN a VGAN ako liečiv 1. voľby a liečiv FOS a CID ako liečiv 2. resp. 3. voľby v liečbe CMV infekcie a/alebo choroby. Na základe uvedeného NIHO vyzvalo DR na porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti MARI voči komparátorom FOS a CID (Výzva č. 1). DR po Výzve č. 1 podľa § 75, ods. 9 zákona 363/2011 Z.z. nedodal porovnanie voči týmto komparátorom. Ako hlavné dôvody ich nezahrnutia DR uviedol:

1. Podľa dát z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) sa FOS a CID v klinickej praxi nepoužívajú. Na základe údajov z NCZI o spotrebe liečiv z účtu *poistenca* za posledný dostupný rok 2021 bola u liečiv FOS a CID vykázaná nulová spotreba. Rovnako bola nulová spotreba zistená v prípade analýzy spotreby liekov z databázy „*Spotreba humánnych liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín v SR*“.
2. Na základe výsledkov kvalitatívneho prieskumu realizovaného na transplantčných pracoviskách v roku 2023 sa FOS a CID v bežnej terapeutickej praxi vôbec nepoužívajú.
3. DR dodal aj odborné stanovisko prednostu Kliniky onkohematológie LFUK a NOÚ. Doc. MUDr. Drgoňa, CSc., MHA, FECMM, ktorý uvádza, že VGAN a GAN sú považované za zlatý štandard liečby a sú používané aj opakovane v prípade opakovaných reaktivácií CMV. Zároveň vyjadril nesúhlasné stanovisko s vyjadrením NIHO vo Výzve č. 1, kde NIHO označilo liečivá FOS a CID ako liečivá 2. resp. 3. voľby, nasledovne: liečivá FOS a CID nemožno považovať za jediný štandard CMV liečby, nakoľko v klinickej praxi sa používajú v prísne indikovaných prípadoch [38].
4. DR v odpovedi na výzvu č. 1 dodal aj odborné stanovisko hlavnej odborníčky MZSR pre orgánové transplantácie a zástupkyne prednostu Urologickej kliniky s Centrom pre transplantácie obličiek LF UK, STU a UNB doc. MUDr. Zuzany Žilinskej, PhD., MPH, MHA, ktorá vyjadrila nesúhlasné stanovisko k určení FOS a CID ako liečiv 2. resp. 3. voľby v liečbe CMV infekcie a/alebo choroby ako štandard CMV liečby, nakoľko sa tieto liečivá používajú v slovenskej klinickej praxi výnimočne a v prísne indikovaných prípadoch. Zároveň uvádza, že v navrhovanej indikácii v súčasnosti nie je na Slovensku dostupná a hradená žiadna liečba [36].

NIHO na základe odpovede DR a na základe vstupov, ktoré poskytli odborníci z klinickej praxe na Slovensku v oblasti SOT a HSCT, dospelo k záveru, že postupy používané na Slovensku nie sú v súlade s odporúčaniami odborných spoločností, ktoré v algoritme manažmentu liečby pacienta s podozrením na rezistentnú formu odporúčajú testovanie CMV na mutácie podmieňujúce rezistenciu voči antivirotickej liečbe. Odborníci pre NIHO potvrdili, že na Slovensku sa takéto testovanie nevykonáva, preto hovoríme skôr o refraktérnosti ako o rezistencii voči liečbe. Odborné spoločnosti v liečbe refraktérnej formy CMV choroby odporúčajú podávanie vysokých dávok GAN, v prípade potvrdenej rezistencie voči GAN odporúčajú podávanie liečiv FOS resp. CID. Odborníci, ktorých NIHO kontaktovalo s cieľom identifikovať postupy používané na Slovensku, označili postavenie liečiv FOS a CID za marginálne s odvolaním sa na off-label pozíciu týchto liečiv, ako dominantné popisujú podávanie vysokých dávok GAN v prípade refraktérnej formy. Nezanedbateľnú úlohu jednoznačne zohráva neexistencia štandardných postupov a teda odlišný prístup na rôznych pracoviskách.

NIHO za relevantné komparátory v liečbe refraktérnej formy CMV infekcie a/alebo choroby považuje liečivá VGAN, GAN, FOS a CID. Diskusiu k tomuto výberu uvádzame v bodoch nižšie:

- V kľúčovej klinickej štúdii SOLSTICE, ktorá má demonštrovať účinnosť MARI u pacientov s refraktérnou formou CMV infekcie a/alebo choroby bolo preukazovanie účinnosti, bezpečnosti a tolerancie liečby MARI vykonané oproti IAT liečbe (terapia zvolená skúšajúcim z angl. investigator-assigned anti-CMV treatment), ktorá pozostávala z kombinácie liečiv VGAN, GAN, FOS a CID.
- Klinickí odborníci pre NICE-ERG v procese hodnotenia lieku Livtency uviedli, že najrelevantnejším komparátorom pre MARI je FOS, hoci pre malý podiel pacientov môžu byť relevantné aj VGAN, GAN alebo CID. NICE za komparátory považuje všetky 4 zmienené liečivá [37, str. 316, 268].
- Oslovení klinickí odborníci na Slovensku uviedli, že použitie FOS a CID je veľmi ojedinelé. Podľa odborníka A sa FOS a CID u pacientov po SOT spravidla nepoužívajú z dôvodu off-label indikácie. Odborník B tiež uvádza, že FOS a CID nie sú možnosťou liečby. Odborníci A a B uviedli, že v prípade refraktérnej formy

opakovane podávajú GAN/VGAN, prípadne upravujú dávku imunosupresie alebo pridávajú k liečbe i.v. imunoglobulín. Odborník C uviedol, že eviduje 1 pacienta na liečbe FOS.

- Doc. MUDr. Drgoňa CSc., MHA, FECMM v odbornom stanovisku, ktoré predložil DR v odpovedi na výzvu č. 1 uvádza, že eviduje v období 01/2022 – 07/2023 spolu 14 pacientov liečených FOS a CID v indikáciách refraktérna CMV infekcia a liečba BKV (polyoma vírus). Z uvedeného nie je možné určiť presný počet pacientov, kt. boli liečení v indikáciách refraktérna CMV infekcia. Uvedené však dokazuje, že liečba FOS a CID je možná aj v klinickej praxi na Slovensku [38]. Doc. MUDr. Zuzana Žilinská, PhD., MPH, MHA v odbornom stanovisku, ktoré bolo súčasťou odpovede DR na výzvu č. 1 uviedla, že v ojedinelých prípadoch je liečba FOS a CID možná, pričom eviduje 1 pacienta liečeného FOS.
- Podporným argumentom pre zaradenie FOS a CID je aj skutočnosť, že NIHO dokázalo z datasetov spotreby humánnych liekov NCZI určiť, že v 1. kvartáli 2023 NCZI eviduje spotrebu 14 balení lieku Foscavir určených na výdaj z nemocničnej lekárne pre vlastnú nemocnicu. V roku 2022 eviduje spolu 29 balení lieku Foscavir [39]. Z datasetov za uplynulé kvartály NIHO identifikovalo aj spotrebu lieku Cidofovir.
- DR v odpovedi na výzvu č. 1 uvádza, podľa dát NCZI, [REDACTED] spotrebu GAN v rokoch 2017 – 2021 u pacientov s diagnózou (MKCH-10) Z94 – Stav po transplantácii orgánu a tkaniva. V prípade určenia celkového počtu pacientov liečených GAN v rokoch 2017 – 2021, bez ohľadu na diagnózu, DR uvádza celkovo [REDACTED] pacientov. DR uvádza výskyt CMV infekcie u pacientov po SOT v rozmedzí 16 – 56 % (medián 30 %), pričom incidencia je najvyššia u príjemcov transplantátu pľúc a tenkého čreva a nižšia u príjemcov transplantovanej obličky a pečene. Podľa prieskumu [35] sa v rokoch 2017 – 2021 v SR vykonalo spolu 999 transplantácií obličky, srdca alebo pečene. Značná časť týchto pacientov by mala byť, podľa tvrdení DR, liečená GAN, čo by v dátach NCZI o spotrebe GAN malo byť odzrkadlené. Napriek tomu, DR podľa dát NCZI spotrebu GAN, bez ohľadu na diagnózu, uvádza u celkovo [REDACTED] pacientov za roky 2017 – 2021. Táto skutočnosť sponchybnuje do akej miery sú dáta NCZI o spotrebe liekov podávaných v rámci hospitalizácie pacienta relevantné. Medzi liečivá používané počas hospitalizácie patria aj FOS a CID [4].
- Presný rozsah použitia FOS a CID v klinickej praxi na Slovensku NIHO nedokázalo určiť. Vyjadrenia klinických odborníkov nie sú jednotné a neexistujú štandardné postupy. Dostupné dáta nemusia odzrkadľovať skutočnú spotrebu liečiv FOS a CID používaných v ústavnej zdravotnej starostlivosti (ich spotreba môže byť vyššia ako zistená). NIHO naďalej eviduje neistotu prameniaca zo zastúpenia CID a FOS v 2. línii liečby refraktérnej CMV choroby a/alebo infekcie ako aj možnosť, že ich zastúpenie v klinickej praxi na Slovensku je nižšie ako 10 %.
- NIHO predpokladá, že ak hodnotený liek Livtency preukáže nákladovú efektívnosť v porovnaní s lacnejšou liečebnou alternatívou (VGAN), liek Livtency bude nákladovo efektívny aj v porovnaní s nákladnejšou liečbou (GAN, FOS, CID), keďže účinnosť týchto liečiv považujeme na základe štúdie SOLSTICE za porovnateľnú.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

DR navrhuje za balenie lieku Livtency 56 x 200 mg úhradu zdravotnej poisťovne 13 175,23 €, čo predstavuje zľavu vo výške 0 % z maximálnej ceny vo verejnej lekární 13 175,23 €/balenie odvodenej z úradne určenej ceny. DR predpokladá nulový doplatok pacienta [40].

Liek Livtency nie je v Českej republike hradený z verejného zdravotného poistenia. K 07/2023 Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) neeviduje prebiehajúce správne konanie lieku Livtency. NICE v 12/2022 odporučil používanie Livtency ako jednu z možných foriem liečby CMV choroby a/alebo infekcie v rámci NHS pri dodržaní dohodnutej zľavy [1].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [4]

DR predpokladá prínos liečby MARI na základe výsledkov štúdie SOLSTICE (NCT02931539), ktorá porovnávala účinnosť maribaviru s IAT (terapia zvolená skúšajúcim z angl. investigator-assigned anti-CMV treatment) na liečbu refraktérnej CMV infekcie. DR predpokladá priaznivý účinok na základe naplnenia primárneho ukazovateľa štúdie, kedy MARI zlepšoval klírens virémie u pacientov po SOT/HSC. Podľa DR prínos lieku Livtency spočíva aj v jeho p.o. liekovej forme, ktorá umožňuje jeho podávanie v domácom prostredí bez potreby hospitalizácie. DR poukazuje aj na priaznivý bezpečnostný profil a dobrú znášanlivosť lieku Livtency v porovnaní s ostatnými antivirotikami.

Zlepšenie bezpečnostného profilu antivirových liečiv proti CMV DR opisuje cez významné zníženie nežiaducich účinkov obmedzujúcich liečbu (neutropéniu a nefrotoxicitu). DR predpokladá, že terapia liekom Livtency pomôže zvýšiť úspešnosť transplantáčného procesu, nakoľko refraktérna infekcia/choroba CMV zvyšuje riziko odmietnutia štepu, zvyšuje záťaž a samotnú chorobnosť pacienta.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Klinický prínos MARI voči IAT bol hodnotený na základe otvorenej, kontrolovanej, randomizovanej štúdie SOLSTICE s dvomi ramenami – MARI a IAT (terapia zvolená skúšajúcim z angl. investigator-assigned anti-CMV treatment). IAT v štúdiu reprezentovala komparátora, za ktorého považujeme SoC.

Štúdia SOLSTICE nepreukázala štatisticky signifikantný rozdiel medzi ramenami v ukazovateli **celková mortalita** (11,5 % v MARI ramene voči 11,1% v IAT ramene).

MARI preukázal vyššiu účinnosť v dosahovaní **klírensu virémie** v porovnaní s IAT. Signifikantne vyšší podiel pacientov užívajúcich MARI dosiahol potvrdený klírens virémie v 8. týždni v porovnaní s IAT liečbou (55,7 % v MARI ramene vs. 23,9 % v IAT ramene). Rozdiel (po úprave o odlišnosti medzi ramenami) je v ITT populácii 32,8 % (95% CI: 22,80 % – 42,74 %; p < 0,001).

MARI preukázal aj vyššiu účinnosť v dosahovaní klírensu virémie a kontrole symptómov CMV infekcie na konci 8. týždňa so zotrvaním liečebného efektu až do 16. týždňa (18,7 % vs. 10,3 %). Rozdiel po úprave medzi ramenami je 9,5 % (95% CI: 2,02 % – 16,88 %; p = 0,01).

Ukazovatele týkajúce sa **rekurencie** je náročné správne interpretovať, nakoľko klírens je základným predpokladom pre dosiahnutie následnej rekurencie. Rekurencia počas prvých 8 týždňov sa vyskytla u 17,9 % účastníkov v MARI ramene a u 12,3 % účastníkov v IAT ramene. Počas následnej sledovacej fázy bola rekurencia zaznamenaná u 38,6 % účastníkov v MARI ramene a 21,5 % účastníkov v IAT ramene. Oba ukazovatele rekurencie boli vyhodnotené z kohorty pacientov, u ktorých bol dosiahnutý klírens CMV kedykoľvek počas štúdie SOLSTICE, čo podhodnocuje výskyt rekurencie do 8. týždňa. Menej účastníkov v MARI ramene malo klinicky relevantnú rekurenciu (post hoc ukazovateľ) v porovnaní s IAT ramenom, rozdiel však nedosiahol úroveň štatistickej signifikantnosti. Ukazovatele rekurencie však treba interpretovať v kontexte finálneho stanoviska agentúry NICE, podľa ktorej riziko rozvoja rekurencie je závislé hlavne na čase trvania klírensu a nie od druhu podávanej antivirotickej liečby.

MARI nepreukázal prínos v **kvalite života** oproti IAT liečbe. Klinická štúdia SOLSTICE výsledné dáta súvisiace s HRQoL nereportuje, napriek tomu, že išlo preddefinovaný ukazovateľ štúdie.

Incidenca AE bola približne rovnaká v oboch ramenách. Celkovo 97,4 % účastníkov v MARI ramene a 91,4 % účastníkov v IAT ramene zaznamenalo výskyt nežiaducich udalostí vznikajúcich pri liečbe. Liek Livtency preukázal lepšiu tolerovateľnosť v porovnaní s IAT pri dĺžke liečby 8 týždňov, nakoľko menej pacientov v MARI ramene ukončilo liečbu z dôvodu AE (MARI 13,2 % vs IAT 31,9 %).

Validitu výsledkov štúdie SOLSTICE znižuje predovšetkým otvorený dizajn štúdie, chýbajúce dáta. Zloženie komparačného ramena, fixná doba podávania antivirotik v IAT ramene a metodika voľby antivirotickej liečby na základe potvrdenej rezistencie CMV neodrzakadlujú klinickú prax na Slovensku. Zovšeobeciteľnosť výsledkov klinickej štúdie SOLSTICE na klinickú prax na Slovensku je spojená s neistotou.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Celková mortalita

Úmrtnosť z akéhokoľvek dôvodu bola analyzovaná na konci štúdie bez ohľadu na použitie záchranej alebo alternatívnej anti-CMV liečby. Uvádza počet účastníkov, kt. zomreli počas celého obdobia štúdie [49].

Morbidity

Potvrdený klírens CMV virémie

Klírens CMV virémie je vymiznutie CMV v krvi [43].

Potvrdený klírens CMV virémie a kontrola symptómov CMV infekcie a pretrvávajúce účinky liečby

Vymiznutie CMV v krvi a súčasné zlepšenie prejavov/neprítomnosť rozvoja CMV choroby/syndrómu [43].

Rekurencia CMV virémie

Rekurencia CMV virémie je opätovná detekcia CMV DNA v plazme u účastníka, u ktorého už bol potvrdený klírens virémie.

Kvalita života

HRQoL (kvalita života súvisiaca so zdravím z angl. health-related quality of life) bola hodnotená v štúdiu SOLSTICE prostredníctvom EQ-5D-5L a SF-36v2 dotazníka [37, str. 85].

Dotazník EQ-5D-5L pozostáva z 2 častí, z opisného EQ-5D systému a vizuálnej analógovej stupnice EQ (EQ VAS). Opisná časť EQ-5D hodnotí kvalitu života pacienta v 5 dimenziách (mobilita, starostlivosť o seba, bežné aktivity, bolesť/nepohodlie a úzkosť/depresia), pričom každá dimenzia môže dosahovať 5 úrovní (žiadne problémy, mierne problémy, stredne závažné problémy, závažné problémy a extrémne problémy). Pacient opisuje svoj zdravotný stav prostredníctvom ohodnotenia každej jednej dimenzie tvrdením, ktoré najpresnejšie opisuje jeho stav. Na stupnici EQ VAS pacient subjektívne hodnotí svoj zdravotný stav na stupnici od „najlepší zdravotný stav, aký si viem predstaviť“ po „najhorší zdravotný stav, aký si viem predstaviť“ [41].

Dotazník SF-36 hodnotí zdravotný stav z pohľadu pacienta v 8 zdravotných dimenziách (fyzické fungovanie, fyzické obmedzenia, telesná bolesť, všeobecné zdravie, vitalita, sociálne fungovanie, emočné problémy, duševné zdravie), ktoré sa následne podieľajú na výslednej hodnote PCS (z angl. Physical Component Summary) a MCS (z angl. Mental Component Summary) [42].

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané štúdie fázy 3 u pacientov po SOT alebo HSCT, kde hodnotenou intervenciou bol MARI a kontrolným ramenom bola aktívna liečba. Uvedeným kritériám vyhovovala jedna štúdia, ktorú opisuje Tabuľka 5.

DR nedodal a NIHO neidentifikovalo žiadne nepriame porovnania s relevantnými komparátormi [4].

Tabuľka 5: Prehľad relevantnej klinickej štúdie

NCT	poznámka	intervencia	komparátor	počet pacientov	ukončenie
NCT02931539	SOLSTICE	MARI	IAT*	352 (235:117)	8/2020

* liečba pridelená skúšajúcim z angl. investigator-assigned therapy

DR vo FER na reportovanie účinnosti a bezpečnosti predložil aj štúdie TAK-620-202 a TAK-620-203. Štúdia TAK-620-202 (NCT01611974) je randomizovaná, multicentrická, nekontrolovaná štúdia fázy 2 sledujúca bezpečnosť, antivírusovú aktivitu a farmakokinetiku 3 rôznych dávok MARI [37, str. 36]. Štúdia TAK-620-203 je randomizovaná, otvorená, dávkovo zaslepená štúdia fázy 2 sledujúca účinnosť a bezpečnosť MARI a VGAN u dospelých pacientov po SOT/HSCT. Tieto štúdie, z dôvodov uvedených v časti venujúcej sa internej validite (4.4.2), nepovažujeme za dostatočne validné na stanovenie klinickej účinnosti a preto ich nereportujeme.

Popis klinickej štúdie SOLSTICE

Základná charakteristika štúdie [43]:

Štúdia SOLSTICE je multicentrická, randomizovaná, nezaslepená štúdia hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť MARI v porovnaní s IAT (liečba pridelená skúšajúcim z angl. investigator-assigned therapy) u pacientov s refraktérnou formou CMV infekcie po HSCT alebo SOT. Pacienti boli randomizovaní do 2 ramien v pomere 2:1, pričom pacienti boli stratifikovaní na základe druhu transplantácie (HSCT/SOT) a hladiny CMV DNA v krvi. V intervenčnom ramene pacienti užívali MARI 2x denne v dávke 400 mg po dobu 8 týždňov. V ramene komparátora pacienti užívali IAT, ktorá pozostávala z VGAN/GAN, FOS alebo CID po dobu 8 týždňov. Zloženie IAT vychádzalo z rozhodnutia skúšajúceho a mohlo pozostávať z monoterapie alebo kombinovanej terapie (≤ 2 liečivá), pričom dávka jednotlivých antivirových bola tiež určená skúšajúcim podľa individuálneho stavu pacienta. V IAT ramene užívalo FOS 40,5 % účastníkov, GAN 24,1 % účastníkov, VGAN tiež 24,1 % účastníkov a CID 5,2 % účastníkov. Kombinovanú terapiu v IAT ramene FOS+VGAN užívalo 3,4 % účastníkov, FOS+GAN 2,6 % účastníkov. Zloženie liečby v IAT ramene popisuje Obrázok 4. Po ukončení 8 týždňového obdobia liečby nasledovalo 12 týždňové sledovanie pacientov, tzv. follow-up.

Primárnym ukazovateľom štúdie SOLSTICE bol potvrdený klírens CMV virémie na konci 8. týždňa, definovaný ako koncentrácia CMV DNA menšia ako LLOQ (spodný limit kvantifikácie z angl. lower limit of quantitation), pričom LLOQ je určený hodnotou 137 IU/ml. Na určenie potvrdeného klírnsu CMV virémie musí byť klírens stanovený v 2 po sebe nasledujúcich vzorkách odobratých v časovom odstupe min. 5 dní. Pacienti po prechode do záchranného ramena, ktorí prešli na alternatívnu liečbu alebo pacienti, ktorí nedosiahli potvrdený CMV klírens virémie v 8. týždni boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu (non- responders).

Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom štúdie bol potvrdený klírens CMV virémie a kontrola symptómov CMV infekcie na konci 8. týždňa a pretrvávanie účinku liečby do 16. týždňa štúdie. Klírens CMV virémie bol definovaný rovnako ako v prípade ukazovateľa potvrdený klírens CMV virémie na konci 8. týždňa spomínaného vyššie. Kontrola symptómov bola definovaná ako vymiznutie alebo zlepšenie CMV choroby/syndrómu u pacientov symptomatických počas východiskového obdobia a ako neprítomnosť rozvoja CMV choroby/syndrómu u pacientov asymptomatických počas východiskového obdobia [43].

Rekurencia virémie bola definovaná ako detekcia CMV DNA v plazme v koncentráciách \geq LLOQ v 2 po sebe idúcich vzorkách plazmy, ktorých odber bol vykonaný v intervale min. 5 dní, pričom účastník mal potvrdený klírens virémie [44, str. 16]. Pôvodne definovaným ukazovateľom bola incidencia rekurencie CMV virémie v oboch ramenách štúdie počas liečby (časový rámec 0. – 8. týždeň) a v období po ukončení liečby v rámci štúdie (časový rámec 8. – 20. týždeň).

Hladina virémie bola meraná pomocou PCR CMV testu COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan®.

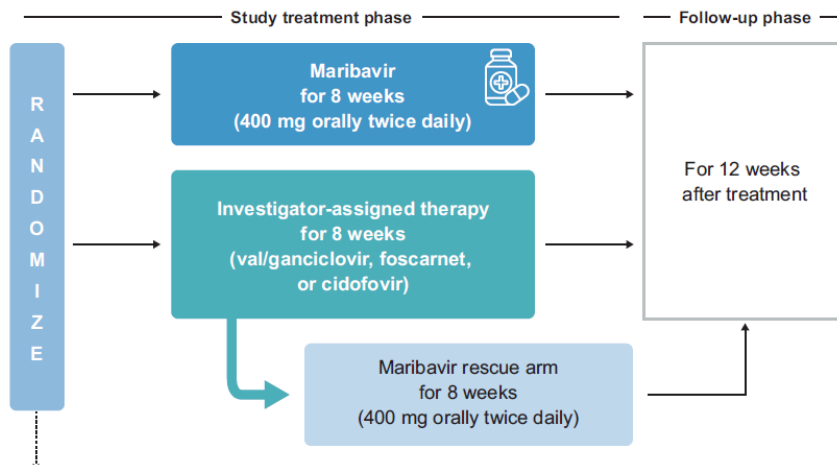
Súčasťou dizajnu štúdie bol cross-over do záchranného ramena pre pacientov pôvodne zaradených do IAT ramena. Pacienti po prechode do záchranného ramena boli liečení MARI v rovnakej dávke ako v MARI ramene (400 mg 2x denne). Do záchranného ramena celkovo prestúpilo 22 účastníkov (18,8 %). Ak uplynuli ≥ 3 týždne, mohli pacienti v IAT ramene prestúpiť medzi 3 – 7 týždňom do záchranného ramena, ak splnili jedno z nasledujúcich kritérií:

- Nastalo zvýšenie CMV virémie v plazme alebo v krvi v porovnaní s východiskovou hodnotou o $\geq 1 \log_{10}$, pričom hodnota bola určená pomocou qPCR.

- Pacienti s tkanivovo invazívnou chorobou musia spĺňať obe kritériá:
 - CMV DNA v krvi alebo v plazme sa znížila o $< 1 \log_{10}$ oproti východiskovej hodnote (meraná qPCR)
 - stav symptomatického pacienta s tkanivovo invazívnou chorobou sa nezlepšil/ sa zhoršil, alebo u pôvodne asymptomatického pacienta sa vyvinula tkanivovo invazívna choroba.
- Nenastal klírens virémie, čo podmieňuje potrebu pokračovať v antivirotickej liečbe, zároveň však pacient už netoleruje IAT, čo je podložené jedným z nasledujúcich stavov:
 - akútne zvýšenie sérového kreatinínu (min. o 50 % v porovnaní s východiskovou hodnotou) počas liečby CID/FOS
 - rozvoj hemoragickej cystitídy ($ANC < 500/mm^3$) počas liečby CID/FOS
 - rozvoj neutropénie počas liečby GAN/VGAN

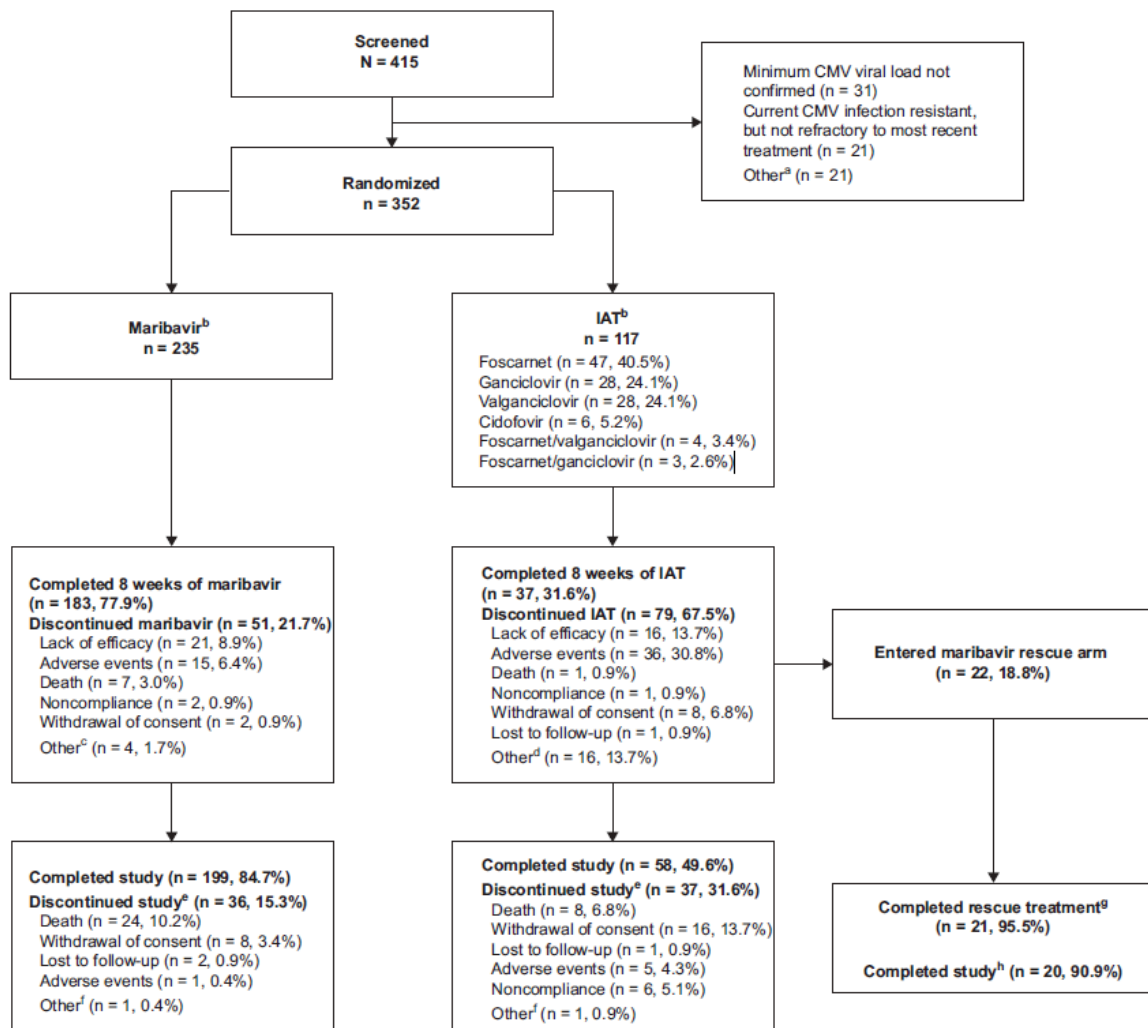
Sponzorom štúdie bola spoločnosť Shire. V roku 2019 bola spoločnosť Shire odkúpená spoločnosťou Takeda [45].

Obrázok 3: Dizajn štúdie SOLSTICE



Zdroj:[43]

Obrázok 4: Distribúcia a tok pacientov v štúdiu SOLSTICE



Zdroj: [43]

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdie SOLSTICE mohli byť zaradení:

- Pacienti, u ktorých bola vykonaná HSCT alebo SOT.
- Pacienti so zdokumentovanou **CMV infekciou** prostredníctvom CMV DNA v krvi (≥ 2730 IU/ml) alebo plazme (≥ 910 IU/ml) v dvoch po sebe idúcich meraniach v odstupe min. 1 deň. Obe vzorky museli byť odobraté 14 dní pred procesom randomizácie, pričom druhá vzorka musela byť získaná počas 5 dní pred randomizáciou.
- Podmienkou zaradenia do štúdie bola aj **refraktérna forma CMV** infekcie definovaná ako dokumentované zlyhanie v znížení CMV DNA virémie viac ako o ($>$) 1 log₁₀ v krvi alebo plazme po min. 14 dňovej liečbe VGAN/GAN/FOS/CID. Pacienti s genetickou mutáciou asociovanou s rezistenciou musia spĺňať podmienku refraktérnosti.
- Do štúdie SOLSTICE mohli byť zaradení účastníci s vekom ≥ 12 rokov a hmotnosťou ≥ 35 kg.
- Pacienti mali spĺňať nasledovné laboratórne parametre: I potvrdené množstvo krvných doštičiek $\geq 25000/\text{mm}^3$, absolútny počet neutrofilov (ANC z angl. absolute neutrophil count) $\geq 1000/\text{mm}^3$ a hemoglobín ≥ 8 g/dl.

Hlavnými exklúznymi kritériami štúdie SOLSTICE boli:

- Refraktérnosť alebo rezistencia spôsobená neadekvátnou adherenciou na predchádzajúcu CMV liečbu.
- Potreba užívania VGAN/GAN/FOS/CID z dôvodu inej diagnózy (napr. HSV koinfekcia).
- Závažná forma vracania, hnačky alebo iného GIT ochorenia (24 hodín pred prvým podaním liečiva), ktoré vylučuje orálne alebo enterálne podanie liečiva.
- Zvýšené pečeňové testy.
- Pozitívny HIV test.

Opis populácie zo štúdií

Celkovo 352 pacientov bolo randomizovaných do MARI ramena (n = 235) a IAT ramena (n = 117). Vekový medián pacientov bol 55 rokov (rozpätie 19 – 79 rokov). Východiskové charakteristiky pacientov vstupujúcich do štúdie sumarizuje Tabuľka 6.

Tabuľka 6: Charakteristika účastníkov štúdie SOLSTICE

Charakteristika	MARI (n = 235)	IAT (n = 117)
Vekový medián (vekové rozpätie)	57 rokov (19 – 79)	54 rokov (19 – 77)
Mužské pohlavie, n (%)	148 (63,0)	65 (55,6)
SOT pacienti, n (%)	142 (60,4)	69 (59,0)
HSCT, n (%)	93 (39,6)	48 (41,0)
CMV DNA hladina (IU/mL), rozpätie	3 377,0 (1 036,0 – 12 544,0)	2 869,0 (9 27,0 – 11 636,0)
Antivirotikum užívané pred randomizáciou*		
GAN/VGAN n (%)	204 (86,8)	98 (83,8)
FOS n (%)	27 (11,5)	18 (15,4)
CID n (%)	4 (1,7)	1 (0,9)
Pacienti s/bez CMV mutácie, o ktorej je známe, že spôsobuje rezistenciu voči GAN, VGAN, FOS a CID		
Refraktérna CMV infekcia s rezistenciou, n (%)	121 (51,5)	69 (59,0)
Refraktérna CMV infekcia bez rezistencie, n (%)	96 (40,9)	34 (29,1)
Pacienti bez stanovenia rezistencie, n (%)	18 (7,7)	14 (12,0)

*antivirotikum užívané počas splnenia inklúzneho kritéria o refraktérnosti

Zdroj: [43]

Čas analýzy dát

Štúdia SOLSTICE bola ukončená po plánovaných 20 týždňoch (8 týždňov liečby, 12 týždňov follow-up). Reportované výsledky sú konečné. Medián sledovania bol 141 dní (≈ 20 týždňov) v každom z ramien. Medián trvania expozície pre MARI rameno bol 57 dní ($\approx 8,1$ týždňa), pričom rozpätie bolo 2 – 64 dní. V prípade IAT ramena bol medián trvania expozície 34 dní ($\approx 4,9$ týždňa), pričom rozpätie bolo 4 – 64 dní [43].

4.2.3. Výsledky MARI v porovnaní s IAT

Mortalita (D0001)

Celková mortalita predstavovala 11,5 % v MARI ramene a 11,1 % v IAT ramene. Podrobnosti o výsledkoch v populácii pacientov, ktorých bol úmysel liečiť (z angl. intention to treat, ITT) sú k dispozícii v tabuľke nižšie.

Tabuľka 7: Mortalita v štúdiu SOLSTICE

	MARI		IAT	
	n/N	%	n/N ^b	%
Celková mortalita v 20. týždni ^a	27/235	11,5 %	13/117	11,1%

^a zahŕňa 4 účastníkov, kt. umreli po 20. týždni, ich dodatočné monitorovanie prebiehalo z dôvodu závažných AE

^b zahŕňa 1 pacienta, kt. mal fatálnu TEAE (nežiaduca udalosť vznikajúca pri liečbe z angl. treatment-emergent adverse events) v 3. deň záchrannej terapie MARI

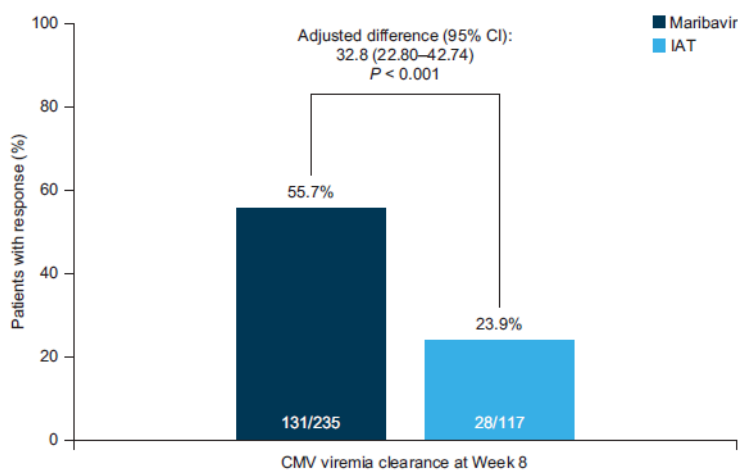
Zdroj:[43], [46], [47]

Morbidity (D0005, D0006, D0011)

Potvrdený klírens CMV virémie na konci 8. týždňa

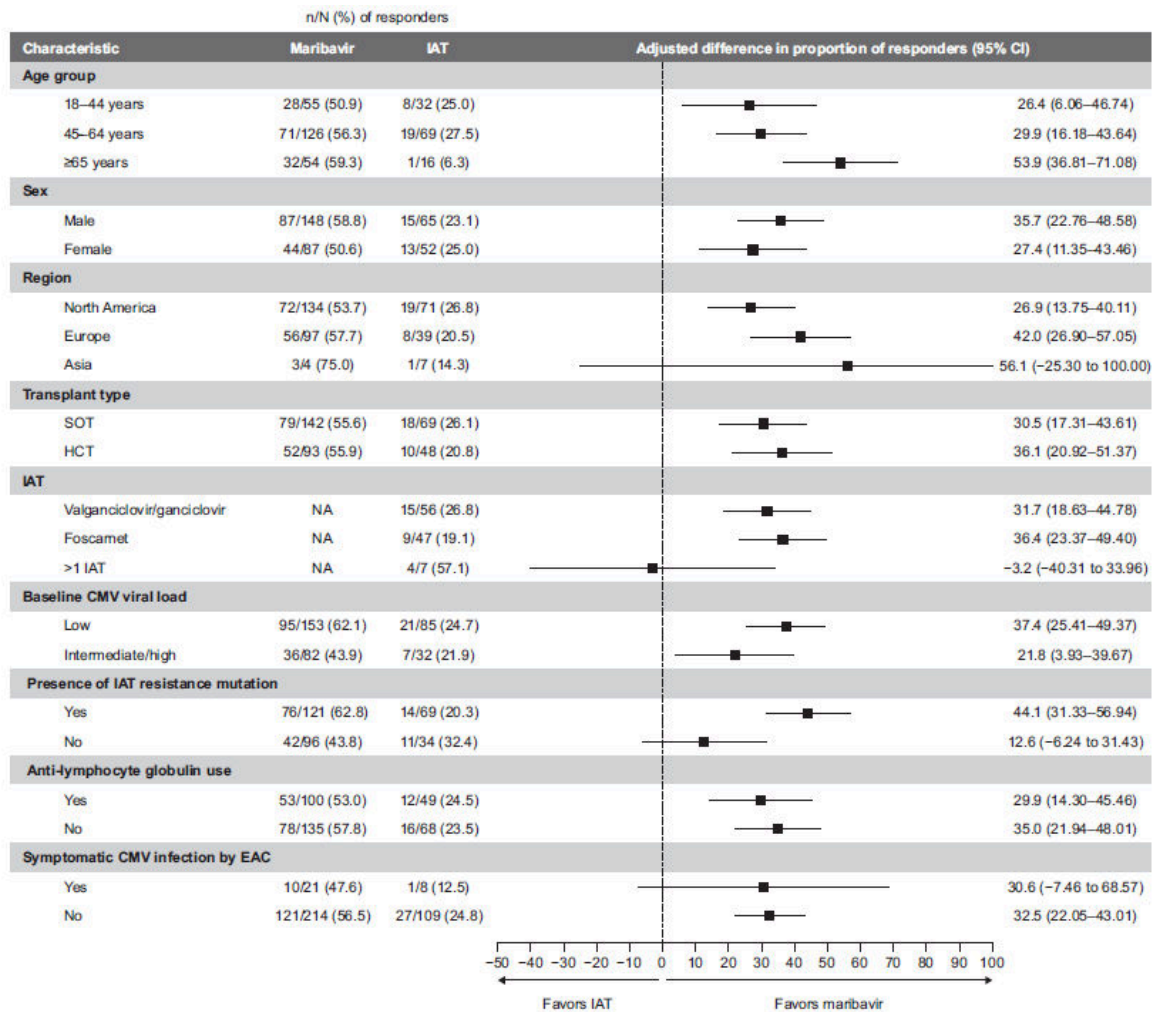
Signifikantne vyšší podiel pacientov užívajúcich MARI dosiahol potvrdený klírens virémie v 8. týždni v porovnaní s IAT liečbou (55,7 % v MARI ramene vs. 23,9 % v IAT ramene). Rozdiel (po úprave o odlišnosti medzi ramenami) je 32,8 % (95% CI: 22,80 % – 42,74 %; p <0,001). Výsledky primárneho ukazovateľa v populácii ITT pacientov znázorňuje Obrázok 5. Výsledky analýzy podskupín naznačujú, že prínos liečby MARI v primárnom ukazovateli je konzistentný, dokonca bez ohľadu na druh transplantácie (Obrázok 6).

Obrázok 5: Výsledky primárneho ukazovateľa štúdie SOLSTICE (potvrdený klírens virémie v 8. týždni) v populácii ITT



Zdroj: [43]

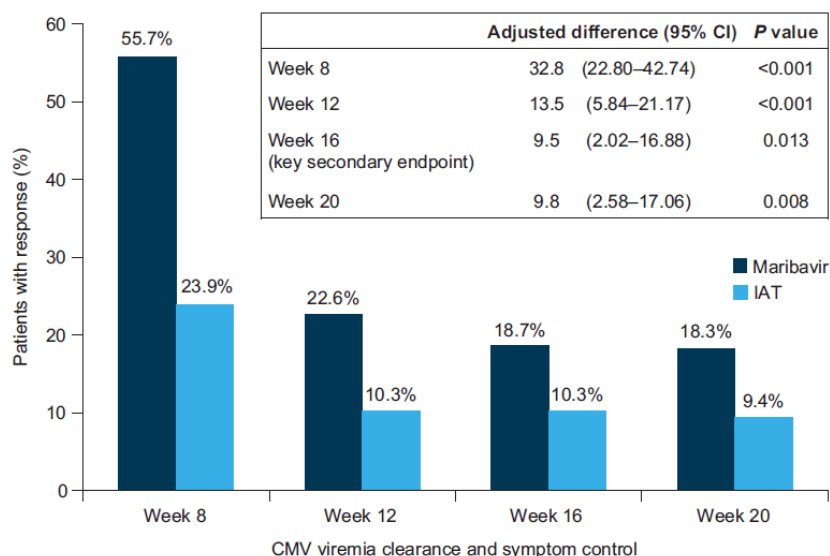
Obrázok 6: Analýza podskupín v štúdiu SOLSTICE v odpovedi na potvrdený klírens CMV virémie na konci 8. týždňa



Zdroj: [43]

Potvrdený klírens CMV virémie a kontrola symptómov CMV infekcie na konci 8. týždňa, pričom liečebný efekt pretrváva až do 16. týždňa dosiahlo viac pacientov v MARI ramene v porovnaní s IAT ramenom (18,7 % vs. 10,3 %). Rozdiel po úprave medzi ramenami je 9,5 % (95% CI: 2,02 % – 16,88 %; p = 0,01). Výsledky ukazovateľa v populácii ITT znázorňuje Obrázok 7.

Obrázok 7: Výsledky hlavného sekundárneho ukazovateľa štúdie SOLSTICE (potvrdený klírens virémie v 8. týždni a kontrola symptómov) v populácii ITT



Zdroj: [43]

Rekurencia CMV virémie

Rekurencia CMV virémie bola hodnotená počas prvých 8 týždňov štúdie a počas 12 – týždňového follow-up obdobia. Rekurencia bola vyhodnotená u pacientov, u ktorých bol dosiahnutý klírens CMV kedykoľvek počas štúdie SOLSTICE. V MARI ramene dosiahlo klírens kedykoľvek počas štúdie 184 účastníkov z celkového počtu 235 (78,3 %). V IAT ramene dosiahlo klírens kedykoľvek počas štúdie 65/117 účastníkov, čo je 55,6 %. Výsledky CMV rekurencie v príslušných obdobiach sumarizuje Tabuľka 8.

Tabuľka 8: Rekurencia CMV virémie v jednotlivých obdobiach štúdie SOLSTICE

Účastníci s rekurenciou CMV virémie*	IAT rameno n/N (%)	MARI rameno n/N (%)
Počas prvých 8 týždňov**	8/65 (12,3 %)	33/184 (17,9 %)
Počas follow-up obdobia (od 9. týždňa)	14/65 (21,5 %)	71/184 (38,6 %)

*percentuálne výsledky sú založené na počte účastníkov, kt. dosiahli klírens virémie kedykoľvek počas štúdie

**bez ohľadu na to, či bola liečba ukončená pred stanovenou 8 týždňovou dĺžkou liečby

Zdroj: [47]

Kvalita života (D0012, D0013)

Vo výsledkoch štúdie SOLSTICE nie sú reportované výsledky ukazovateľov kvality života.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotený ukazovateľ

Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí.

- Závažné nežiaduce udalosti.
- Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí.

- Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

Bezpečnosť MARI v porovnaní s IAT bola hodnotená na základe klinickej štúdie SOLSTICE, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.2. Výskyt AE bol monitorovaný počas celého obdobia užívania MARI/IAT, pričom monitorované boli všetky AE, ktoré sa vyskytli počas/po prvom podaní liečiva a aj udalosti, ktoré sa síce vyskytovali u účastníka pred prvým podaním liečiva, ale ich závažnosť sa po podaní liečiva vystupňovala. Všetky tieto AE DR označuje ako nežiaduce udalosti vznikajúce pri liečbe TEAE z angl. treatment-emergent adverse events. Skúšajúci ďalej uvádza aj TEAE súvisiace s liečbou (treatment related TEAE). Monitorované boli aj TESAE (závažné nežiaduce udalosti vznikajúce pri liečbe z angl. treatment-emergent serious adverse events). Pacienti boli monitorovaní 7 dní (21 dní, ak sa užíval CID) po užití poslednej dávky liečiva.

4.3.3. Výsledky MARI v porovnaní s IAT

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [43] [47]

Aspoň 1 TEAE bol hlásený u 97,4 % účastníkov v MARI ramene a u 91,4 % účastníkov v IAT ramene. Výskyt TESAE (závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou z angl. treatment-emergent serious adverse event) zaznamenalo 90 účastníkov (38,5 %) v MARI ramene a 43 účastníkov (37,1 %) v IAT ramene. Výskyt ťažkých (od 3. stupňa vyššie) TEAE zaznamenalo 75 účastníkov v MARI ramene (32,1 %) a 44 účastníkov v IAT ramene (37,9 %). Ťažké TEAE, ktoré skúšajúci označil za súvisiace s liečbou, sa častejšie vyskytovali v IAT ramene (20,7 %) v porovnaní s MARI ramenom (3,8 %). Spolu 31 pacientov (13,2 % účastníkov) v MARI ramene a 37 (31,9 %) v IAT ramene ukončilo liečbu z dôvodu TEAE. Výskyt TEAE/TESAE a TEAE/tesae, ktoré skúšajúci klasifikoval ako súvisiace s liečbou sumarizuje Obrázok 8. Porucha chuti (dysgeúzia) bola najčastejším TEAE v MARI ramene (37,2 % v porovnaní s 3,4 % v IAT ramene), jej priebeh bol mierny a zvyčajne pominul po poslednej dávke MARI. Neutropénia bola najčastejším TEAE v IAT ramene (22,4 % v porovnaní s 9,4 % v MARI ramene), pričom najčastejšia sa vyskytovala v podskupine liečenej VGAN/GAN (33,9 %). Nevoľnosť, vracanie a hnačka boli približne rovnako zastúpené v oboch ramenách. Zastúpenie jednotlivých TEAE, ktoré sa objavili u ≥ 10 % účastníkov sumarizuje Obrázok 9.

V porovnaní s VGAN/GAN mala liečba MARI lepší bezpečnostný profil týkajúci sa myelosupresie s nižším výskytom TEAE leukopénie (3 % vs. 12,5 %) a neutropénie (9,4 % vs 33,9 %). Celkový výskyt TEAE v IAT ramene bol porovnateľný s výskytom TEAE v podskupine liečenej VGAN/GAN.

Obrázok 8: Zastúpenie TEAE a TESAE počas štúdie SOLSTICE

TEAE	Maribavir (n = 234)	IAT (n = 116)
	No. of patients (%)	
Any TEAE	228 (97.4)	106 (91.4)
Any treatment-related TEAE	141 (60.3)	57 (49.1)
Any TESAE	90 (38.5)	43 (37.1)
Any treatment-related TESAE	12 (5.1)	17 (14.7)
Any severe TEAE ^a	75 (32.1)	44 (37.9)
Any treatment-related severe TEAE	9 (3.8)	24 (20.7)
Any TEAE that led to treatment discontinuation	31 (13.2)	37 (31.9)
Any treatment-related TEAE that led to treatment discontinuation	11 (4.7)	27 (23.3)
Any TESAE that led to treatment discontinuation	20 (8.5)	17 (14.7)
Any treatment-related TESAE that led to treatment discontinuation	5 (2.1)	9 (7.8)
Any TEAE that led to study discontinuation	17 (7.3)	9 (7.8)
Any treatment-related TEAE that led to study discontinuation	3 (1.3)	2 (1.7)
Any TESAE with outcome of death	16 (6.8)	6 (5.2)
Any treatment-related TESAE with outcome of death ^b	1 (0.4)	1 (0.9)

Zdroj: [47]

Obrázok 9: Zastúpenie jednotlivých TEAE u $\geq 10\%$ účastníkov v štúdiu SOLSTICE

System Organ Class Preferred Term	Maribavir (n = 234)	IAT (n = 116)	IAT Type ^a		
			Ganciclovir/Valganciclovir (n = 56)	Foscarnet (n = 47)	Cidofovir (n = 6)
Any TEAE	228 (97.4)	106 (91.4)	51 (91.1)	43 (91.5)	5 (83.3)
Blood and lymphatic system disorders					
Anemia	29 (12.4)	14 (12.1)	4 (7.1)	9 (19.1)	0
Leukopenia	7 (3.0)	8 (6.9)	7 (12.5)	1 (2.1)	0
Neutropenia	22 (9.4)	26 (22.4)	19 (33.9)	7 (14.9)	0
Gastrointestinal disorders					
Diarrhea	44 (18.8)	24 (20.7)	13 (23.2)	9 (19.1)	1 (16.7)
Nausea	50 (21.4)	25 (21.6)	8 (14.3)	14 (29.8)	1 (16.7)
Vomiting	33 (14.1)	19 (16.4)	7 (12.5)	8 (17.0)	2 (33.3)
General disorders and administration site conditions					
Fatigue	28 (12.0)	10 (8.6)	7 (12.5)	3 (6.4)	0
Edema peripheral	17 (7.3)	9 (7.8)	3 (5.4)	5 (10.6)	0
Pyrexia	24 (10.3)	17 (14.7)	6 (10.7)	9 (19.1)	2 (33.3)
Infections and infestations					
CMV viremia ^b	24 (10.3)	6 (5.2)	4 (7.1)	1 (2.1)	0
Metabolism and nutrition disorders					
Hypokalemia	8 (3.4)	11 (9.5)	1 (1.8)	9 (19.1)	1 (16.7)
Hypomagnesemia	9 (3.8)	10 (8.6)	2 (3.6)	7 (14.9)	1 (16.7)
Hypophosphatemia	4 (1.7)	5 (4.3)	0	5 (10.6)	0
Nervous system disorders					
Dysgeusia	87 (37.2)	4 (3.4)	2 (3.6)	0	1 (16.7)
Headache	19 (8.1)	15 (12.9)	6 (10.7)	8 (17.0)	0
Paresthesia	4 (1.7)	5 (4.3)	0	5 (10.6)	0
Renal and urinary disorders					
Acute kidney injury	20 (8.5)	11 (9.5)	1 (1.8)	10 (21.3)	0
Vascular disorders					
Hypertension	9 (3.8)	8 (6.9)	1 (1.8)	6 (12.8)	0

^a celkovo 7 pacientom bola podaná kombinácia VGAN/GAN a FOS (pacienti nezahrnutí v tabuľke)

^b zhoršenie CMV virémie

Zdroj: [43]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

Tabletová lieková forma lieku Livtency predstavuje jednoduchý spôsob perorálneho podania. Filmom obalená tableta sa môže užívať ako celá tableta, rozdrvená tableta alebo rozdrvená tableta cez nazogastrickú alebo orogastrickú sondu. Lieková forma nenaznačuje, že by samotné podávanie lieku Livtency bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie vyžadovalo dodatočné zaškolenie zdravotníckeho pracovníka. Odporúčaná dávka je 400 mg (dve 200 mg tablety) dvakrát denne, čo vedie k dennej dávke 800 mg po dobu 8 týždňov. SPC lieku Livtency uvádza, že zvýšením dávky z odporúčanej dávky 400 mg dvakrát denne na dávku 800 mg dvakrát denne alebo dokonca 1200 mg dvakrát denne nenastali počas klinického skúšania lieku Livtency žiadne výrazné rozdiely v bezpečnostnom profile. U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania lieku LIVTENCITY. U pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania LIVTENCITY. Podávanie LIVTENCITY u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) nebolo študované. MARI je primárne metabolizovaný CYP3A, pri súbežnom podávaní MARI s inhibítormi/induktormi CYP3A sa niekedy vyžaduje úprava dávkovania [22].

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Na základe výsledkov štúdie SOLSTICE nebol preukázaný štatisticky signifikantný rozdiel v celkovej mortalite medzi MARI a IAT ramenom počas trvania štúdie (11,1 % v MARI ramene voči 11,5 % v IAT ramene). V štúdiu SOLSTICE sa vyskytli 2 úmrtia v dôsledku závažných TEAE, po jednom v každom ramene (MARI 0,4 % vs IAT 0,9 %).

V primárnom ukazovateli štúdie SOLSTICE MARI preukázal vyššiu účinnosť v dosahovaní klírensu virémie v porovnaní s IAT. Potvrdený klírens CMV virémie na konci 8. týždňa malo 55,7 % účastníkov v MARI ramene voči 23,9 % v IAT ramene. Rozdiel (po úprave o odlišnosti medzi ramenami) je 32,8 % (95% CI: 22,80 % – 42,74 %; $p < 0,001$). V rámci analýzy podskupín štúdia SOLSTICE preukázala relatívne konzistentný účinok MARI v primárnom ukazovateli v rámci jednotlivých podskupín pacientov. Výsledky analýzy podskupín naznačujú, že prínos liečby MARI v primárnom ukazovateli je konzistentný, bez ohľadu na druh transplantácie.

Kľúčový sekundárny ukazovateľ, potvrdený klírens CMV virémie a kontrola symptómov CMV infekcie na konci 8. týždňa, pričom liečebný efekt pretrváva až do 16. týždňa, dosiahlo 18,7 % účastníkov v MARI ramene v porovnaní s 10,3 % v IAT ramene, rozdiel 9,5 % (95% CI: 2,02 % – 16,88 %; $p = 0,01$).

Preddefinovanými ukazovateľmi boli aj ukazovatele hodnotiace rekurenciu CMV virémie počas prvých 8 týždňov a počas 12 týždňov sledovacej follow-up fázy, pričom oba ukazovatele vychádzajú z počtu účastníkov, kt. dosiahli klírens virémie kedykoľvek počas štúdie. Rekurencia počas prvých 8 týždňov sa vyskytla u 17,9 % účastníkov v MARI ramene a u 12,3 % účastníkov v IAT ramene. Počas následnej sledovacej fázy bola rekurencia zaznamenaná u 38,6 % účastníkov v MARI ramene a 21,5 % účastníkov v IAT ramene.

DR reportuje aj výsledky post hoc ukazovateľa klinicky relevantná rekurencia (KRR), ktorá je v štúdiu SOLSTICE definovaná ako rekurencia po 8. týždni, ktorá si zároveň vyžaduje zmenu liečby. KRR sa určovala u účastníkov definovaných ako respondéri (dosiahli potvrdený klírens CMV virémie pri hodnotení primárneho ukazovateľa). KRR sa menej často objavovala v MARI ramene (26,0 %) v porovnaní s IAT ramenom (35,7 %). Ukazovateľ KRR vstupuje do farmako-ekonomického modelu (FEM).

V štúdiu SOLSTICE MARI nepreukázal klinický prínos v kvalite života u pacientov po SOT/HSCT v porovnaní s IAT ramenom. Hoci dáta o HRQoL štúdia SOLSTICE zbierala, DR a ani samotná klinická štúdia výsledky bližšie nereportuje. CADTH vo svojom hodnotení uvádza, že kvalita života sa podľa výsledkov dotazníkov EQ-5D a SF-36 zvýšila v oboch liečebných skupinách (IAT aj MARI), ale z dôvodu nedostatočného štatistického testovania a chýbajúcich dát nie je možné vyvodit jasné závery týkajúce sa kvality života [3, str. 16]. NIHO nedokázalo dohľadať výsledné dáta štúdie SOLSTICE týkajúce sa kvality života. DR uvádza, že štatisticky významný vplyv na kvalitu života má typ transplantácie a liečebná odpoveď, pričom liečebné rameno nemalo žiadny vplyv na kvalitu života [4]. Pri odvodzovaní hodnôt utilít, vstupujúcich do FEM, DR vychádza z výsledkov o kvalite živote získaných zo štúdie SOLSTICE, pričom tieto hodnoty verifikuje/spája s výsledkami vinetovej štúdie. Vineta je stručný opis situácie, v

našom prípade zdravotného stavu, ktorého úlohou je simulovať zdravotný stav pacienta. Vinety opisovali prejavy ochorenia, jeho vplyv na každodenné fungovanie a psychickú pohodu. V spolupráci s klinickými odborníkmi bolo vytvorených 12 vinet, ktoré opisovali 3 klinické stavy refraktérnej/rezistentnej formy CMV infekcie: klinicky signifikantná a symptomatická, klinicky signifikantná a asymptomatická a klinicky nesignifikantná. Ku každému klinickému stavu boli pridané 3 druhy udalostí: strata obličkového štepu, strata pľúcneho štepu a GvHD. Vinety boli následne prezentované laickej populácii Spojeného kráľovstva, ktorá každú vinetu ocenila metódou TTO (z angl. Time trade-off) [37, str. 353]. Metóda TTO je metóda na meranie kvality života, kedy jednotlivci určuje koľko rokov života v určitom zdravotnom stave so zníženou kvalitou, by bol ochotný vymeniť za získanie plného zdravia.

Podiel účastníkov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň 1 TEAE bol vyšší v MARI ramene (MARI rameno 97,4 % vs IAT rameno 91,4 %), čo môže byť spôsobené vyšším výskytom dysgeúzie v MARI ramene (MARI rameno 37,2% vs 3,4 %). Dysgeúzia viedla k ukončeniu liečby iba u 0,9 % účastníkov. Známa renálna a hematologická toxicita je často prekážkou v častejšom podávaní zvyšných anti-CMV liečiv VGAN, GAN, FOS a CID. V MARI ramene mali účastníci nižšiu incidenciu TESAE súvisiacich s krvou a lymfatickým systémom (MARI 7,3 % vs IAT 18,1 %) a renálnych/urinálnych TESAE (MARI 3,8 % vs 5,2 %). V MARI ramene žiadny účastník neukončil liečbu z hematologických a renálnych dôvodov [3, str. 81]. Liek Livtency tak preukázal lepšiu tolerovateľnosť v porovnaní s IAT pri dĺžke liečby 8 týždňov, nakoľko menej pacientov v MARI ramene ukončilo liečbu z dôvodu AE (MARI 13,2 % vs IAT 31,9 %). Celkovo 78 % pacientov dokončilo stanovenú 8 týždňovú liečbu MARI v porovnaní s približne 32 % v IAT ramene, čo môže byť spôsobené aj očakávanou nižšou účinnosťou IAT a vyššou toxicitou IAT v porovnaní s MARI.

Štúdia SOLSTICE dosahuje dobrú kvalitu na zhodnotenie primárneho ukazovateľa klírens v 8. týždni. Problematickými sú sekundárne a post hoc ukazovatele. Otázna je aj aplikovateľnosť štúdie SOLSTICE na všeobecnú populáciu na Slovensku.

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Štúdia SOLSTICE

Celková mortalita bola analyzovaná na základe dát ITT populácie, čo môže viesť k skresleniu z dôvodu cross-overu účastníkov z IAT ramena do MARI ramena.

NICE-ERG zhodnotil primárny ukazovateľ štúdie (klírens v 8. týždni) ako najspoľahlivejší zdroj o účinnosti MARI, zároveň však uvádza, že môže byť potenciálne nadhodnotený vplyvom vysokého podielu pacientov v IAT ramene užívajúcich antivirotikum voči ktorému majú potvrdenú rezistenciu [37, str. 306, 284]. Určitý podiel pacientov tak dostával neúčinnú liečbu, čo účinnosť prirodzene posúva na stranu MARI [37, str. 298]. V prípade pacientov s potvrdenou rezistenciou, MARI vykazoval lepšie výsledky v porovnaní s IAT.

Správne interpretovať výsledky týkajúce sa ukazovateľov rekurencie je náročné, nakoľko klírens je hlavným predpokladom pre potenciálny vznik rekurencie v budúcnosti. Vyšší výskyt rekurencie v MARI ramene preto úzko súvisí s vyšším podielom pacientov s potvrdeným klírinsom v irémie v MARI ramene v porovnaní s IAT ramenom. Klinickí experti ERG skupiny uviedli, že neexistuje klinický dôvod, prečo by mal účinok antivirotickej CMV liečby pretrvávajúť aj po jej ukončení. To znamená, že po dosiahnutí klírinsu a následnom ukončení liečby je riziko rekurencie CMV rovnaké bez ohľadu na druh podávaného antivirotika [37, str. 292]. Zároveň, podľa NICE-ERG môžu byť ukazovatele týkajúce sa rekurencie príliš optimistické nakoľko DR predpokladá, že rekurencia u účastníkov, kt. vypadli zo sledovania, nenastala [37, 286]. Tiež aj spôsob, kedy DR percento účastníkov s rekurenciou počas prvých 8 týždňov počíta z kohorty pacientov, ktorý dosiahli klírens kedykoľvek počas štúdie SOLSTICE nadhodnocuje účinok MARI v porovnaní s postupom, kedy by sme percento rekurencie počas prvých 8 týždňov počítali len z kohorty pacientov, u ktorých nastal klírens v 8. týždni (primárny ukazovateľ štúdie). Podľa postupu DR malo rekurenciu CMV počas prvých 8 týždňov v MARI ramene 33/184 (17,9 %). V prípade, ak by sa tento ukazovateľ rekurencie počítal z množstva pacientov, u ktorých nastal v 8. týždni štúdie, pravdepodobnosť rekurencie v MARI ramene by bola vyššia – 33/131 (25,19 %). Uvedené analogicky platí aj na IAT rameno. Sám DR vo FER lieku Livtency

uvádza, že rekurencia počas prvých 8 týždňov nie je vždy klinicky relevantná z dôvodu prechodných výkyvov vírusovej nálože.

Rekurencia CMV je u pacientov po transplantácii bežným javom, ktorý je ovplyvnený radou iných faktorov ako je celkový zdravotný stav pacienta a súčasná imunosupresívna liečba [37, str. 292]. Zároveň, CADTH poukazuje na skutočnosť, že čas medzi dosiahnutým klírensom a následnou rekurenciou je rovnaký, prípadne kratší pre MARI, čo naznačuje, že MARI nemá vplyv na dĺžku trvania klírensu u respondérov [3, str. 80].

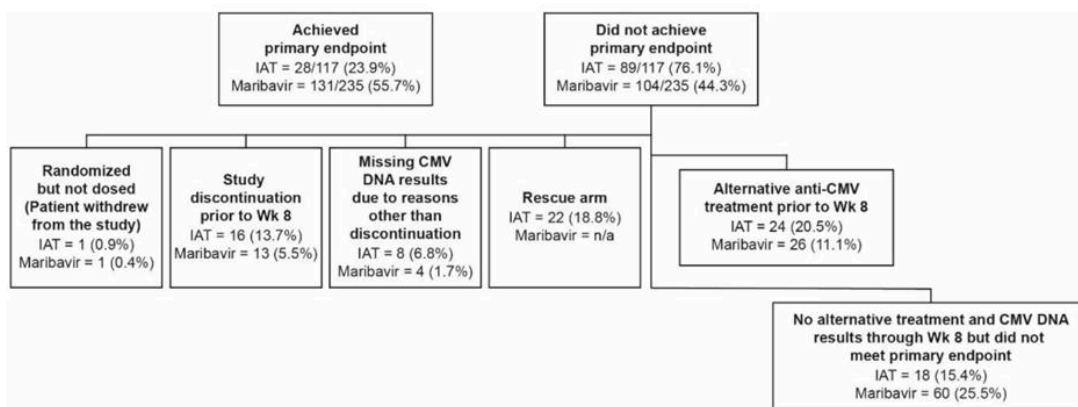
NICE-ERG vyjadrila znepokojenie nad možnými rozdielmi vo východiskových charakteristikách účastníkov medzi jednotlivými ramenami, ktoré by mohli potenciálne ovplyvňovať ukazovateľ účinnosti MARI v porovnaní s IAT. Medzi nevyvážené prognostické faktory medzi jednotlivými ramenami ERG konkrétne zaradila čas od transplantácie a počet predchádzajúcich CMV epizód infekcie [37, str. 299]. Čas od transplantácie je kľúčový faktor ovplyvňujúci ukazovatele ako rekurencia infekcie a mortalita [37, str. 306]. Napriek tomu považoval NICE-ERG východiskové charakteristiky vo všeobecnosti medzi ramenami za dobre vyvážené [37, str. 280].

Limitáciou štúdie je jej otvorený dizajn. Nezaslepený dizajn štúdie SOLSTICE zvyšuje riziko skreslenia určitých ukazovateľov (napr. subjektívne AE, symptómy CMV choroby). Na základe posúdenia skúšajúcim boli TEAE ďalej klasifikované ako TEAE súvisiace alebo nesúvisiace s liečbou. V prípade, ak existovalo podozrenie, že daná AE mohla súvisieť s podaným liečivom, AE mala byť klasifikovaná ako s liečbou súvisiaca. Toto zhodnotenie však mohlo byť skreslené práve otvoreným dizajnom štúdie [48, str. 101]. Primárny ukazovateľ štúdie by nemal byť ovplyvnený vzhľadom na objektívne meranie vírusovej nálože. Hlavný sekundárny ukazovateľ v sebe zahŕňal posúdenie stavu CMV choroby/syndrómu, pričom posúdenie tohto stavu zo strany skúšajúceho bolo verifikované nezávislou a zaslepenou komisiou posudzujúcou koncové ukazovatele - EAC z angl. Endpoint adjudication committee.

Zdrojom selekčného skreslenia je prítomnosť záchranného ramena (ZR), do ktorého mohli vstúpiť účastníci z IAT ramena z dôvodu nedostatočnej účinnosti alebo toxicity IAT po 3 týždňoch tejto liečby. V IAT ramene tak zostávali len účastníci, ktorí lepšie tolerovali liečbu IAT. Spolu 22 (18,8 %) účastníkov z celkového počtu 117 v IAT ramene prešlo do ZR. Liečbu IAT trvajúcu 8 týždňov absolvovalo 37 účastníkov (31,6 %) z celkového počtu 117 účastníkov zahajujúcich liečbu v IAT ramene. Dôvody pre predčasné ukončenie liečby v IAT ramene pre celkový počet 79 účastníkov sumarizuje Obrázok 4. Toto selekčné skreslenie však nemá vplyv na ukazovatele týkajúce sa klírensu a rekurencie, nakoľko účastníci, kt. prešli do ZR boli považovaní za non-respondérov pre tieto ukazovatele.

Potenciálnym zdrojom skreslenia sú aj chýbajúce dáta, ktoré vznikli dôsledkom predčasného ukončenia liečby prevažne v IAT ramene. Účastníci, kt. ukončili štúdiu predčasne sa tiež považovali za non-respondérov pre primárny ukazovateľ štúdie. Dôvody nesplnenia primárneho ukazovateľa štúdie SOLSTICE sumarizuje *Obrázok 10*, pričom každý účastník bol do príslušnej kategórie pre nedosiahnutie primárneho ukazovateľa započítaný iba raz. Primárny ukazovateľ sa hodnotil bez ohľadu na to, či účastníci ukončili stanovenú 8 týždňovú liečbu. Najviac účastníkov v IAT ramene nespĺnilo primárny ukazovateľ štúdie SOLSTICE z dôvodu prechodu na alternatívnu liečbu pred ukončením 8. týždňa (20,5 %), prechodu do záchranného ramena (18,8 %) a z dôvodu predčasného ukončenia liečby (13,7 %).

Obrázok 10: Dôvody pre nedosiahnutie primárneho ukazovateľa štúdie SOLSTICE



Zdroj: [47]

Štúdie TAK-620-202 a TAK-620-203

DR vo FER popisuje štúdie TAK-620-202 a TAK-620-203. TAK-620-202 (NCT01611974) bola randomizovaná, dávkovo zaslepená štúdia fázy 2 zahrňujúca 120 účastníkov, ktorá sledovala antivirotickú aktivitu, bezpečnosť a farmakokinetiku MARI v 3 rôznych dávkach podávaných počas 24 týždňov na liečbu refraktérnej alebo rezistentnej CMV infekcie [49], [50]. V štúdiu TAK-620-202 nebolo vykonané porovnanie MARI s komparatívnou liečbou. Z dôvodu nízkej internej validity sme ju nezahrnuli do hodnotenia klinického prínosu. NICE-ERG zahrnula zmienenu štúdiu do hodnotenia len ako doplnkový dôkaz podporujúci žiadosť DR o zaradenie lieku Livtency [37, str. 275].

Randomizovaná, otvorená, dávkovo zaslepená štúdia TAK-620-203 fázy 2 sledovala MARI a VGAN v preemptívnej terapii CMV u pacientov po SOT alebo HSCT. Pacienti v nej boli randomizovaní do 4 ramien. V 3 ramenách bol podávaný MARI v 3 rôznych dávkach (400/800/1200 mg), v 4. ramene bol podávaný VGAN v štandardnej dávke. Hodnotená bola účinnosť a bezpečnosť liečby [51]. Do štúdie TAK-620-203 mohli byť zaradení len pacienti, u kt. nebola potvrdená rezistencia voči GAN/VGAN, FOS alebo CID [52]. Vzhľadom na nesúlad s našimi kritériami definovanými v PICO (rezistentná forma), sme túto štúdiu nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti a bezpečnosti.

Štúdia OTUS

DR na modelovanie účinnosti vo farmako-ekonomickom modeli využíva aj výsledky štúdií OTUS. Štúdie OTUS sú multicentrické, observačné a retrospektívne štúdie hodnotiace klinické výsledky aktuálnej CMV liečby vo svete u pacientov po SOT/HSCT. Štúdie hodnotili 2 kohorty pacientov, pričom jedna kohorta bola definovaná rezistentnosťou, refraktérnosťou alebo intoleranciou (RRI) voči aktuálne dostupnej anti-CMV liečbe, druhá kohorta sa venovala preemptívnej terapii CMV. Účastníci štúdie museli byť definovaní ako RRI voči anti-CMV liečbe minimálne 12 mesiacov pred vstupom do štúdie OTUS a boli pozorovaní po dobu nasledujúcich 24 mesiacov [53], [54]. Vzhľadom na retrospektívny dizajn štúdií, sme štúdie OTUS nezahrnuli do hodnotenia klinickej účinnosti a bezpečnosti. Základnú charakteristiku štúdií OTUS sumarizuje Tabuľka 9. Ukazovatele štúdií OTUS, ktoré DR zapracoval do FEM podrobnejšie rozoberá časť 0

Tabuľka 9: Charakteristika klinických štúdií OTUS

NCT	poznámka	intervencia	Odhadovaný počet pacientov	Odhadovaný dátum ukončenia
NCT05571137	OTUS (HSCT)	neintervenčná	210	30.11.2023
NCT05576805	OTUS (SOT)	neintervenčná	240	30.11.2023

Zdroj: [53], [54]

Externá validita

Hlavným rozdielom medzi klinickou praxou a štúdiou SOLSTICE je fixná doba podávania anti-CMV liečiv po dobu 8 týždňov. V klinickej praxi pacienti nie sú liečení antivirotikom presne definovanú časovú jednotku, ale do dosiahnutia dostatočne nízkych/nulových hladín virémie. V prípade štúdie SOLSTICE boli účastníci nastavení na

liečbu počas definovaných 8 týždňov. Čas užívania MARI (medián 57 dní \approx 8,14 týždňa) bol dlhší v porovnaní s IAT ramenom (medián užívania 34 dní \approx 4,9 týždňa) z dôvodu predčasného ukončenia liečby v IAT ramene. Klinický odborník pre NICE uviedol, že liečba antivirotikami prebieha do dosiahnutia klírensu (po dosiahnutí klírensu sa s ňou nepokračuje), intolerancie voči liečbe alebo do cca 4 týždňov, čo už indikuje refraktérnu formu infekcie. Liečba je preto následne prehodnotená [37, str. 304].

Dĺžka liečby môže úzko súvisieť s vyššou mierou výskytu TEAE v IAT ramene, čo nemusí úplne odzrkadľovať skutočný bezpečnostný profil IAT, nakoľko podávanie IAT počas 8 týždňov nereflektuje klinickú prax.

Podľa EMA indikácie je MARI 2. líniovým liečivom a u väčšiny pacientov bude MARI nasadený po zlyhaní najčastejšie užíwanej 1. líniovej liečby (GAN/VGAN). V súlade s týmto predpokladom, väčšina účastníkov štúdie SOLSTICE mala ako predchádzajúcu liečbu uvedené práve liečivá GAN/VGAN (Tabuľka 6). NICE-ERG považuje FOS za najčastejšie používané liečivo druhej línie po zlyhaní VGAN/GAN u pacientov po SOT a HSCT [37, str. 283]. Odborníci pre NIHO uviedli, že podávanie FOS a CID je na Slovensku ojedinelé, a že v prípade refraktérnej formy CMV sa pokračuje v podávaní VGAN/GAN vo vyšších dávkach v kombinácii so znížením dávok imunosupresívnych liekov. Prenositeľnosť výsledkov na slovenskú klinickú prax je otázna z dôvodu vysokého podielu pacientov užívajúcich FOS a CID v štúdií SOLSTICE. Skutočné zastúpenie liečiv CID a FOS v liečbe CMV infekcie a/alebo chorobe NIHO nedokázalo identifikovať.

Podľa inklúzneho kritéria, za refraktérnu formu CMV infekcie bola považovaná infekcia, pri ktorej sa po 14 dňoch nepodarilo znížiť CMV DNA hladinu o $>1 \log_{10}$. Podľa klinických odborníkov, ktorých oslovil NICE, sú v klinickej praxi pacienti liečení aj 4 týždne rovnakým antivirotikom, kým sa u nich začne zvažovať možnosť refraktérnej formy. Pacienti v štúdií SOLSTICE sú tak liečení kratšiu dobu v porovnaní s klinickou praxou v UK, kým je u nich diagnostikovaná refraktérna forma [37, str. 279]. Odborníci A a B pre NIHO uviedli, že 2 týždne adekvátne nastavenej antivírusovej liečby považuje za minimálne časové obdobie pre zvažovanie refraktérnej formy, pričom vzostup CMV nálože musí byť aspoň $1 \log_{10}$, čo je v súlade s definíciou refraktérnej formy podľa IDSA (Americkéj spoločnosti pre infekčné ochorenia z angl. Infectious Diseases Society of America) [55]. Nastavenie tohto inklúzneho kritéria štúdie SOLSTICE, podľa ktorého je refraktérnosť určovaná po min. 2 týždňoch adekvátnej liečby, je v súlade s praxou na Slovensku. Štúdia SOLSTICE reportuje údaje o predchádzajúcej liečbe, ale neuvádza ako dlho ňou boli pacienti liečení.

Klinickí experti pre NICE poznamenali, že čím dlhší čas od transplantácie uplynul, tým sa riziko reaktivácie CMV znižuje. Dôvodom je rekonvalescencia pacienta po zákroku a redukcia dávok imunosupresív. Priemerný aj mediánový čas, ktorý v štúdií SOLSTICE uplynul od transplantácie po randomizáciu bol dlhší ako sa dá očakávať v klinickej praxi v podskupine po SOT [str. 5, 1]. Čas od transplantácie pravdepodobne nemá vplyv na klírens virémie, ale môže ovplyvňovať rekurenciu, mortalitu, zlyhanie štepu a mieru hospitalizácií [37, str. 300].

Napriek vekovému inklúznemu kritériu, ktoré povoľuje vstup do štúdie SOLSTICE účastníkom od 12 rokov, sa klinickej štúdie SOLSTICE zúčastnili len účastníci starší ako 18 rokov [56].

V štúdií SOLSTICE skúšajúci mohol liečbu v IAT ramene účastníkovi nastaviť aj na základe potvrdenej rezistencie. Podľa klinických expertov, ktorých kontaktovala ERG, sa v Anglicku v klinickej praxi po potvrdení rezistencie voči CMV prechádza na alternatívne liečivo. Odborníci, ktorých NIHO oslovilo, potvrdili, že genetické testy na určenie mutácie CMV nie sú na Slovensku dostupné. TTS odporúčania v prípade refraktérnej formy určujú spôsob ďalšieho postupu v manažmente pacienta na základe výsledkov rezistencie voči VGAN/GAN (Obrázok 2), čo vzhľadom na nedostupnosť genetického testovania na Slovensku nie je možné. V prípade refraktérnej formy sa na Slovensku pokračuje v podávaní VGAN/GAN vo vyššej dávke v kombinácii so znížením imunosupresívnej liečby resp. podaním imunoglobulínov. Liečivá FOS a CID sa kvôli nežiaducim udalostiam podľa klinických odborníkov na Slovensku využívajú v menšej miere. Prenositeľnosť výsledkov na slovenskú populáciu pacientov je preto aj z tohto dôvodu otázna.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia, ktorá by hodnotila účinok MARI v liečbe refraktérnej formy CMV infekcie/choroby s adekvátnym komparátorom.

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Limitáciou hodnotenia je vykonanie nesystematickeho prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Bola vykonaná zmena PICO, do ukazovateľov kvality života bol zaradený dotazník SF-36v2. NIHO vykonalo aj zmenu komparátorov. Liek Livtency je podľa EMA indikovaný refraktérnym pacientom voči jednej z predchádzajúcich liečob (VGAN, GAN, FOS, CID). Na základe zahraničných odborných odporúčaní je pre väčšinu pacientov VGAN/GAN 1-líniovou liečbou, pričom FOS/CID sa podávajú v následných líniách. NIHO po dodatočnej komunikácii s odborníkmi zo slovenskej praxe a odpovede na výzvu č. 1 zahrnulo medzi komparátory aj liečivá VGAN a GAN. NIHO tak za relevantné komparátory v liečbe refraktérnej formy CMV infekcie a/alebo choroby považuje liečivá VGAN, GAN, FOS a CID.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

Livtency (MARI) pri požadovanej výške úhrady 13 175,23 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.

V pôvodnom nastavení modelu od držiteľa registrácie dosiahol MARI ICUR voči štandardnej starostlivosti vo výške ■ €/QALY, pričom prahová hodnota bola ■-tisíc €/QALY. V základnom scenári dodanom DR by na dosiahnutie prahovej hodnoty bola potrebná zľava ■ % z maximálnej ceny vo verejnej lekární.

V predloženom základnom scenári DR sme identifikovali viacero nedostatkov, pre ktoré model nezodpovedal klinickej praxi na Slovensku. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili s cieľom dosiahnuť vyššiu klinickú hodnovernosť. Všetky úpravy vykonané NIHO sú diskutované v časti 5.3.2. V dôsledku zmien došlo k navýšeniu ICUR voči SC. **Podľa NIHO nastavenia dosahuje MARI ICUR vo výške 368,9-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tisíc €/QALY.** MARI dosahuje klinický prínos voči SoC na úrovni ■ QALY.

Aby bol liek Livtency nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■ €, čo predstavuje zľavu ■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 13 175,23 €.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri scenári NIHO nákladovo efektívnej úhrady (■ €) nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z, odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu. Neistota vyplýva najmä z nasledujúcich dôvodov:

- Modelovanie prežívania podľa príslušnosti k stavu csCMV/n-csCMV je spojené s neistotou, nakoľko výsledky štúdie SOLSTICE týkajúce sa celkového prežívania nenasvedčujú priaznivý vplyv MARI.
- Modelovanie neobmedzeného počtu rekurencií CMV je spojené s neistotou, nakoľko DR má dostatočne robustné dáta len na modelovanie 2 rekurencií.
- Zdrojom neistoty je zohľadnenie rozvoja GvHD na základe statusu csCMV/n-csCMV.
- Neisté je nastavenie modelu predpokladajúce, že liečba IAT je jedinou možnou následnou liečbou.
- Zdrojom neistoty je nezapočítanie odpadu za nespotrebované balenia lieku Livtency.
- DR na modelovanie rekurencií po 20. týždni používa dáta z retrospektívnej klinickej štúdie OTUS.
- Prechodové pravdepodobnosti prvej rekurencie boli odvodené od výsledkov post hoc exploračnej analýzy ukazovateľa klinicky relevantná rekurencia (KRR) v štúdii SOLSTICE.
- Náklady na IAT liečbu môžu byť nadhodnotené, nakoľko DR pri modelovaní nákladov na liečbu VGAN vychádza z indukčných dávok VGAN, ktoré aplikuje počas celej dĺžky liečby.

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

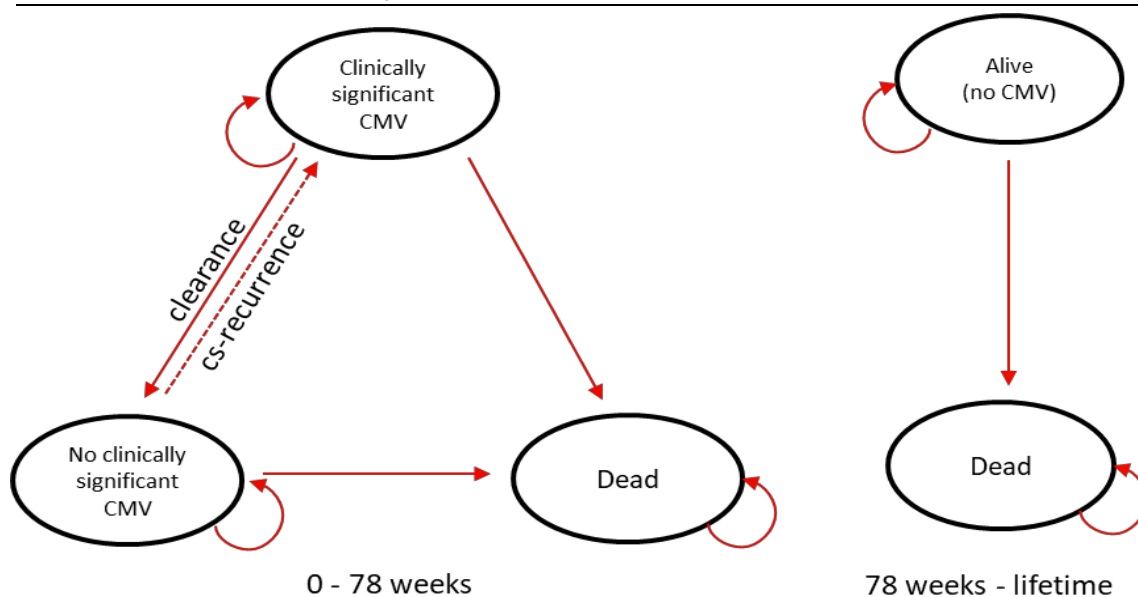
5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR na modelovanie nákladovej efektívnosti MARI voči SoC predložil Markovov model pozostávajúci z 2 časových štádií. Prvé štádium zahŕňa obdobie 0. až 78. týždňa, druhé štádium zahŕňa obdobie od 78. týždňa až po koniec časového horizontu. Modelovanie prebieha samostatne pre kohortu pacientov po SOT a HSCT. V prvom štádiu sa pacient môže dostať do 3 zdravotných stavov:

- klinicky signifikantná CMV infekcia (csCMV), počas ktorej sú pacienti na antivirotickej liečbe,
- klinicky nesignifikantná CMV infekcia (n-csCMV), kedy pacienti nie sú liečení antivirotickou liečbou,
- smrť.

Všetci pacienti do 1. štádia modelu vstupujú v stave csCMV infekcie, kde užívajú liečbu. Druhé štádium zahŕňa len 2 zdravotné stavy: živí a mŕtvi. Do 2. štádia do stavu živí vstupujú všetci pacienti, ktorí sú živí na konci 1. štádia. Model predpokladá, že pacienti v 2. štádiu nevyžadujú antivirotickú liečbu voči CMV. Obrázok 11 graficky znázorňuje fungovanie štádia 1 a štádia 2.

Obrázok 11: Grafické znázornenie fungovania farmako-ekonomického modelu v štádiu 1 a 2



Zdroj: [4]

Komparátorom je v modeli štandardná liečba (SoC) pozostávajúca z liečiv VGAN, GAN, CID a FOS definovaná ako IAT (terapia zvolená skúšajúcim z angl. investigator-assigned anti-CMV treatment).

Model predpokladá úvodnú liečbu, ktorá vychádza z príslušnosti ku konkrétnemu ramenu (MARI/IAT) a následnú liečbu, ktorá je pacientovi nasadená v prípade nedosiahnutia klírens po úvodnej liečbe, resp. po rekurencii CMV virémie. Pacient tak môže z úvodnej liečby plynulo prejsť na následnú liečbu v prípade, ak mu úvodná liečba nezabrala (nedosiahol klírens - nonrespondér). V oboch ramenách je za následnú liečbu považovaná IAT. Liečebnú cestu pacienta v oboch ramenách v nastavení podľa DR sumarizuje Tabuľka 10. Model umožňuje následnú liečbu v MARI ramene prepnúť na MARI, avšak táto možnosť už nezohľadňuje odporúčanú dĺžku liečby 8 týždňov. Zároveň voľba následnej liečby ovplyvňuje pravdepodobnosť dosiahnutia klírens, a teda ovplyvňuje aj prínosy pre MARI.

Tabuľka 10: Liečebná cesta pacienta v MARI a SoC ramene podľa DR

Rameno	Úvodná liečba	Opakovacia liečba
MARI	MARI	IAT
SC	IAT	IAT

Zdroj: [4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **neakceptujeme**. Zásadnou zmenou v NIHO nastavení je skrátenie 1. štádia na 39,2 týždňa z pôvodných 78 týždňov. Fungovanie modelu, kedy model v 2. štádiu predpokladá neexistenciu stavu choroby a IAT ako jedinú následnú liečbu, akceptujeme. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- Nastavenie DR, ktoré umožňuje viacero opakovaní (rekurencií) CMV virémie, **akceptujeme** s neistotou. NIHO ponechalo nastavenie podľa DR z dôvodu, že zmena nastavenia by si vyžadovala technicky náročný zásah do fungovania modelu. NIHO sa v tomto bode odkláňa od odporúčania NICE komisie, podľa ktorej by mal byť počet rekurencií obmedzený na 2 z dôvodu absencie robustných dát pre výskyt 3. a ďalších rekurencií v štúdiu OTUS. [1, str. 10].
- **Neakceptujeme** dĺžku trvania štádia 1 v trvaní 78 týždňov, používame časový rámec 1. štádia 39,2 týždňa, ktorý je v súlade s časovým rámcom výskytu 1. a 2. rekurencie v štúdiu OTUS. DR uvádza, že trvanie štádia 1 v dĺžke 78 týždňov bolo odvodené od trvania štúdie OTUS. NIHO sa prikláňa k názoru komisie pre NICE, podľa ktorej má trvanie 1. štádia reflektovať časový rámec 1. a 2. rekurencie, nakoľko dáta pre tieto rekurencie sú naj dôveryhodnejšie [1, str. 11]. Skrátenie 1. štádia FEM na 39,2 týždňa spôsobilo zvýšenie hodnoty ICUR o 118 tisíc €/QALY.
- **Akceptujeme** IAT ako jedinú následnú liečbu v MARI ramene, napriek neistote, že podávanie výlučne IAT v následnej liečbe nemusí odzrkadľovať budúcu klinickú prax na Slovensku. Predpokladáme, že následná liečba by po zaradení MARI do ZKL pozostávala z IAT liečby a aj liečby MARI. Model nie je schopný presne reflektovať budúcu klinickú prax na Slovensku, nakoľko neumožňuje scenár, kedy časť pacientov na následnej liečbe užíva MARI a časť IAT. Odôvodnenie uvádzame v nasledujúcich bodoch:
 - Opakované podávanie MARI nie je v rozpore s SPC lieku Livtency. V prípade respondérov voči MARI je predpoklad, že opakovacou liečbou by bol aj naďalej MARI, nakoľko lekár by nemal dôvod meniť liek, ktorý mu v minulosti zaučinkoval.
 - Prístup k následnej liečbe medzi respondérmi a nonrespondérmi voči MARI by bol pravdepodobne rôzny. V prípade nonrespondérov voči MARI je predpoklad, že opakovacou liečbou by v ich prípade bola IAT.
 - V prípade, ak by NIHO zmenilo nastavenie modelu na následnú liečbu MARI, časť pacientov, ktorým úvodná liečba MARI nezaúčinkovala, by plynulo prešla na následnú liečbu, ktorou by bol opäť MARI. V takomto nastavení by bola prekročená odporúčaná 8 týždňová dĺžka podávania MARI.
- **Akceptujeme** nastavenie modelu, pri ktorom model v 2. štádiu predpokladá neexistenciu zdravotného stavu choroby a predpokladá len stavy živí a mŕtvi. V tomto nastavení modelu tak nastáva na konci štádia 1 situácia, kedy sa pacienti v stave virémie v oboch ramenách spontánne uzdravia a prechádzajú do zdravotného stavu živí v štádiu 2. Toto nastavenie DR vychádza z predpokladu o znižujúcej sa dávke imunosupresív v čase od vykonania transplantácie, následkom čoho je imunitný systém schopný sám sa vysporiadať s CMV. Agentúra CADTH však uviedla, že pre určitú subpopuláciu pacientov je rekurencia možná aj v období po 52. týždni, čo je v rozpore s nastavením modelu. Rekurencia po 52. týždni sa podľa CADTH týka len malej podskupiny pacientov [str. 112, 3]. Nastavenie akceptujeme, keďže ide o konzervatívny scenár, ktorý zvyhodňuje IAT rameno. IAT rameno je zvyhodnené z dôvodu nižšej účinnosti IAT liečby, kedy sa v IAT ramene na konci 1. štádia nachádza viac účastníkov v stave CMV virémie v porovnaní s MARI ramenom.
- Model, ktorý predložil DR do NIHO, vykazoval viaceré úpravy v porovnaní s pôvodným modelom predloženým do NICE. DR dodal NIHO model, v ktorom boli upravené mnohé nastavenie, ktoré NICE vo svojom hodnotení kritizoval a považoval za nevhodné.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Základné charakteristiky

Základné charakteristiky populácie v modeli boli prebraté zo štúdie SOLSTICE. Výnimkou sú podiely pacientov po SOT/HSCT a podiely pacientov podľa typu transplantovaného solídneho orgánu, ktoré boli prevzaté z údajov Národnej transplantáčnej organizácie (NTO) za rok 2022. Podiel pacientov po SOT predstavuje 38,38 % a po HSCT 61,62 % pacientov. Podiely transplantácií solídnych orgánov za rok 2022 z NTO uvádza Tabuľka 12. Model umožňuje zohľadniť aj možnosť straty štepu pre jednotlivé transplantované orgány, relaps leukémie a umožňuje aj spustenie nastavenia, ktoré zohľadňuje rozvoj GvHD (v dodanom modeli sú tieto nastavenia vypnuté). Týmto trom nastaveniam modelu sa venujeme osobitne nižšie v texte.

Model pracuje s časovým horizontom 47 rokov, čo vzhľadom na priemerný vstupný vek populácie 53 rokov považujeme za celoživotný časový horizont. Priemerný čas, ktorý uplynul od transplantácie, je 258 dní pre pacientov po SOT a 73 dní pre pacientov po HSCT. Podiel mužov je 60,5 %. V prvých 3 rokoch je dĺžka cyklu 4 týždne, následne 1 rok.

Distribúcia pacientov užívajúcich príslušné antivirotikum v IAT liečbe je rôzna v závislosti od druhu transplantácie SOT/HSCT. Pacienti po SOT sú v 100 % zastúpení nastavení na liečbu VGAN. Pacienti po HSCT užívajú GAN v 19,7 % a VGAN v 80,3 %. Distribúcia pacientov na IAT liečbe medzi jednotlivé antivirotické liečivá je odvodená z výsledkov kvalitatívneho prieskumu [35], pričom je rovnaká bez ohľadu na to, či je pacient na úvodnej IAT liečbe v IAT ramene alebo na opakovanej IAT liečbe v MARI ramene (Tabuľka 11). Distribúcia pacientov na IAT liečbe je rôzna, podľa druhu transplantácie (SOT/HSCT).

Diskontná sadzba je 5 % pre prínosy aj náklady.

Tabuľka 11: Distribúcia pacientov medzi jednotlivými antivirotikami na IAT liečbe

Antivirotikum	Zastúpenie u pacientov po SOT	Zastúpenie u pacientov po HSCT
GAN	0 %	19,7 %
VGAN	100 %	80,3 %
FOS	0 %	0 %
CID	0 %	0%

Zdroj: [4]

Tabuľka 12: Podiely transplantácií solídnych orgánov za rok 2022 z Národnej transplantáčnej organizácie

Typ transplantácie solídneho orgánu	Podiel za rok 2022
Srdce	9,17 %
Obličky	71,10 %
Plúca	0,00 %
Pečeň	19,72 %

Zdroj: [4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje vo väčšine nastavení **akceptujeme**. Minoritnú úpravu NIHO vykonalo v percentuálnom podiele pacientov podľa druhu transplantovaného orgánu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- DR oproti scenáru, ktorý bol predložený NICE, upravil vstupné charakteristiky týkajúce sa podielu účastníkov podľa druhu transplantácie SOT/HSCT a podľa druhu transplantovaného solídneho orgánu po SOT na základe údajov získaných z NTO. Nastavenie **akceptujeme**.
- Diskrepancia medzi populáciou štúdie SOLSTICE a OTUS je zdrojom neistoty. DR používa dáta získané zo štúdie OTUS a aplikuje ich na populáciu štúdie SOLSTICE, akoby boli populácie v oboch štúdiách zameniteľné. ERG pre NICE uviedla, že populácie v zmienených 2 štúdiách sa líšili v pomere pacientov po SOT:HSCT, v podiele pacientov s dosiahnutým klírensom a v čase, ktorý uplynul od vykonanej transplantácie [str. 8, 1].
- Distribúciu pacientov medzi jednotlivými antivirotickými liečivami odvodenú z výsledkov kvalitatívneho prieskumu **akceptujeme**.
- **Akceptujeme** nastavenie 47-ročného časového horizontu, ktoré akceptoval aj NICE. Zvolená diskontácia je v súlade s legislatívnymi požiadavkami.
- Podiely transplantácií solídnych orgánov **neakceptujeme**. NIHO zvýšilo zastúpenie pacientov po transplantácii obličky o 0,01 %, nakoľko súčet pacientov v pôvodnom nastavení podľa DR (Tabuľka 12) nedával súčet 100 %. Táto zmena spôsobila zanedbateľnú zmenu hodnoty ICUR.

- Postup DR, v ktorom je nákladová efektívnosť MARI porovnaná len voči VGAN/GAN, považujeme za akceptovateľný. Z dôvodu vyšších nákladov FOS aj CID oproti VGAN/GAN a ich porovnateľnej účinnosti, NIHO predpokladá, že pri dosiahnutí nákladovej efektívnosti MARI voči VGAN/GAN bude dosiahnutá aj nákladová efektívnosť MARI voči FOS a CID. NIHO overilo jednotkový náklad na lieky obsahujúce liečivá GAN, FOS a CID vo farmaceutickej distribučnej spoločnosti, pričom FOS bol dostupný pod firemným názvom Foscavir a GAN pod firemným názvom Cymevene. NIHO vykonalo výpočet výšky nákladov na 28 dňovú liečbu všetkými 4 ativirotikami, pričom vychádzalo z údajov, ktoré sumarizuje Tabuľka 13. NIHO vychádzalo z dávok uvedených v príslušných SPC a zohľadňovalo úvodnú vyššiu indukčnú dávku. Dávky boli počítané na človeka vážiaceho 74,8 kg (priemerná váha zo štúdie SOLSTICE). Vzhľadom na skutočnosť, že SPC liekov Cymevene a Foscavir umožňuje trvanie indukčnej liečby v rozmedzí 14-21 dní podľa klinickej odpovede pacienta, NIHO vykonalo 2 výpočty. V prvom výpočte NIHO vychádzalo z trvania indukčnej liečby liekov Cymevene a Foscavir o dĺžke 14 dní. V druhom výpočte NIHO vychádzalo z predpokladu, že indukčná liečba bude trvať 21 dní. Pri výpočtoch nebol zohľadnený wastage, použité boli priame náklady na 1 tabletu, resp. na 1 mg účinnej látky. Náklady na 4-týždňovú liečbu ativirotikami VGAN, GAN, FOS a CID sumarizuje Tabuľka 14.

Tabuľka 13: Základná charakteristika antivirotík VGAN, GAN, FOS a CID

Liek	Cena na balenie	Veľkosť balenia	Dávka	
			Indukčná	Udržiavacia
Valdamin (VGAN)	790,66 €	60 tbl x 450 mg	900 mg 2x denne (21 dní)	900 mg 1x denne
Cymevene (GAN)	51,31 €	1x500 mg	5 mg/kg 2x denne (14-21 dní)	5 mg/kg/deň
Foscavir (FOS)	257,96 €	1x6000 mg (24 mg/ml sol inf 1x250 ml)	90 mg/kg 2x denne (14-21 dní)	90 mg/kg/deň
Cidofovir (CID)	1 083,09 €	1x375 mg (75 mg/ml sol inj 1x5ml)	5 mg/kg/týždeň počas 2 týždňov	5 mg/kg/každý druhý týždeň (udržiavacia liečba začína 2 týždne po indukčnej liečbe)

Zdroj: [26], [27], [29], [33]

Tabuľka 14: Náklady na 4-týždňovú liečbu antivirotikami VGAN, GAN, FOS a CID podľa NIHO

Liek	Cena na úvodné 4 týždne liečby	
	V prípade dlhšieho podávanie lieku v indukčnom režime	V prípade kratšieho podávania lieku v indukčnom režime
Valdamin (VGAN)	1 291 €*	1 291 €*
Cymevene (GAN)	1 881 €	1 612€
Foscavir (FOS)	14 182€	12 156€
Cidofovir (CID)	2 160 €**	2 160 €**

*SPC lieku Valdamin umožňuje len 21 dňové trvanie indukčnej liečby.

**SPC lieku Cidofovir umožňuje podávanie udržiavacej dávky až od 5. týždňa.

Zdroj: NIHO výpočet na základe údajov, ktoré uvádza Tabuľka 13

Komplikácie ochorenia

Strata štepu

DR do modelovania v 1. štádiu zahrnul aj možné riziko odmietnutia štepu u pacientov po SOT, pričom vychádzal zo štúdie autora Hakimi et al., 2017 [57], nakoľko v štúdiu SOLSTICE sa vzhľadom na jej krátke trvanie odmietnutie štepu nevyskytlo. DR modeluje riziko odmietnutia štepu podľa CMV statusu. Pravdepodobnosť odmietnutia štepu v čase minimálne 6 mesiacov po transplantácii bola prepočítaná na 4-týždňové pravdepodobnosti (0,13 % pre stav n-csCMV a 0,40 % pre stav csCMV). V prípade ak u účastníka nastane strata štepu, pravdepodobnosť odmietnutia

konkrétneho orgánu je odvodená na základe zastúpenia transplantácií jednotlivých solídnych orgánov z NTO (Tabuľka 12). DR predpokladá, že po strate štepu nastane retransplantácia strateného štepu. V prípade straty štepu obličky DR predpokladá, že pacient bude chodiť na dialýzu v priemere 2,01 roka z dôvodu čakania na retransplantáciu. Priemerný čas zotrvania na dialýze 2,01 roka u pacientov čakajúcich na retransplantáciu obličky vychádza z údajov Britskej transplantáčnej spoločnosti. Model disponuje funkciou zohľadnenia zvýšenej mortality v súvislosti s dialýzou pacienta. V základnom scenári podľa DR nie je zohľadnená.

Tabuľka 15: Pravdepodobnosť odmietnutia štepu podľa zdravotného stavu csCMV/n-csCMV

	csCMV	n-csCMV
Ročná pravdepodobnosť odmietnutia štepu	5,12 %	1,69 %
4-týždňová pravdepodobnosť	0,40 %	0,13 %

Zdroj:[4], [37, str.342]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR o 100 % retransplantácii obličky u pacientov po strate štepu obličky, ktorý implikuje nulové zastúpenie pacientov na celoživotnej dialýze a nezahľadenie zvýšenej mortality u pacientov na dialýze **neakceptujeme**. Priemerný čas na dialýze podľa DR a odvodenie pravdepodobnosti straty štepu podľa CMV statusu **akceptujeme**. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie.

- **Neakceptujeme** nastavenie DR, ktoré predpokladá, že u všetkých pacientov po strate štepu obličky nastane retransplantácia obličky, čím zároveň predpokladá, že žiadny pacient nenastúpi na celoživotnú dialýzu. Toto nastavenie nie je v súlade s klinickou praxou na Slovensku. Klinický odborník A, ktorého NIHO oslovilo, uviedol, že cca 30 – 40 % pacientov po zlyhaní štepu obličky podstúpi retransplantáciu. Na základe tohto odhadu model v NIHO nastavení predpokladá 60 % zastúpenie pacientov na celoživotnej dialýze po strate štepu obličky. Toto nastavenie spôsobilo zanedbateľnú zmenu v hodnote ICUR.
- **Neakceptujeme** nastavenie podľa DR, ktoré nezohľadňuje zvýšenú mortalitu u pacientov na celoživotnej dialýze. V modeli sme zapli možnosť zohľadňujúcu zvýšenú mortalitu asociovanú s celoživotnou dialýzou. V základnom scenári podľa DR, ktorý neuvažuje s celoživotnou dialýzou, zohľadnenie zvýšenej mortality u pacientov na celoživotnej dialýze nemá vplyv na výslednú hodnotu ICUR. V nastavení podľa NIHO, kde predpokladáme, že 60% pacientov po strate štepu obličky zostáva na celoživotnej dialýze spôsobilo zapnutie funkcie zohľadňujúcej zvýšenú mortalitu dialyzovaných pacientov zníženie hodnoty ICUR o 0,5-tisíc €/QALY.
- Priemerný čas zotrvania na dialýze 2,01 roka u pacientov čakajúcich na retransplantáciu po strate štepu obličky **akceptujeme**, hoci nemusí reflektovať klinickú prax na Slovensku. NIHO v tejto problematike kontaktovalo odborníka A, ktorý uviedol, že priemerná čakacia doba na transplantáciu obličky je síce približne 24 mesiacov, avšak pacienti čakajúci na retransplantáciu zvyčajne čakajú 24–36 mesiacov. Nastavenie akceptujeme z dôvodu malého dopadu na hodnotu ICUR.
- **Akceptujeme** nastavenie modelu, podľa ktorého má CMV status vplyv na pravdepodobnosť straty štepu v súlade s komisiou NICE [1, str. 15].
- Problematike zvýšenej mortality u pacientov na celoživotnej dialýze sa venuje časť 5.2.4.

GvHD

Model disponuje funkciou zohľadnenia rizika rozvoja GvHD podľa CMV stavu pacienta v 1. štádiu FEM. V základnom nastavení je táto funkcia vypnutá. Po jej spustení prítomnosť GvHD generuje náklady súvisiace s čerpaním zdravotnej starostlivosti a disutility súvisiace s GvHD. DR túto funkciu nezapol z dôvodu nedostatku dôkazov o kauzálnom vzťahu medzi CMV virémiou a rozvojom GvHD. 4-týždňová pravdepodobnosť rozvoja GvHD podľa CMV statusu v scenári podľa DR na základe štúdií Hahn et al., 2008 [58] a Cantoni et al., 2010 [59] sumarizuje Tabuľka 16.

Tabuľka 16: Pravdepodobnosť rozvoja GvHD – preddefinované hodnoty vypnuté v nastavení DR

CMV status	4-týždňová pravdepodobnosť rozvoja GvHD
csCMV	24 %
n-csCMV	11 %

Zdroj: [37, str. 447]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme nastavenie modelu, v ktorom zohľadnenie vplyvu GvHD na modelovanie nákladovej efektívnosti u pacientov po HSCT nie je spustené. **Akceptujeme**, že model umožňuje použiť 4-týždňovú pravdepodobnosť

rozvoja GvHD na základe CMV statusu, navrhované hodnoty však **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- NIHO funkciu zohľadnenia vplyvu GvHD zapína. NIHO sa prikláňa k názoru NICE komisie, podľa ktorého vplyv GvHD má byť v modelovaní zohľadnený, nakoľko rozvoj GvHD síce nie je asociovaný priamo s CMV infekciou, ale populačné štúdie naznačujú vyššiu incidenciu GvHD u pacientov s CMV [1, str. 16]. Zmena nastavenia znížila ICUR o 117-tisíc €/QALY.
- Neakceptujeme hodnoty pre 4-týždňové pravdepodobnosti rozvoja GvHD podľa DR, nakoľko tieto hodnoty nekorešpondujú s hodnotami, ktoré boli predložené NICE. NIHO sa priklonilo k nastaveniu, v ktorom je riziko rozvoja GvHD rôzne podľa CMV statusu na základe finálneho stanoviska NICE komisie, podľa ktorého je takéto nastavenie opodstatnené [str. 16, 1]. Hodnoty sumarizuje Tabuľka 17. Zdôrazňujeme, že použité nastavenie je spojené s neistotou, nakoľko NICE uviedla, že opodstatnené by bolo aj nastavenie, kedy pravdepodobnosť rozvoja GvHD nie je závislá od CMV statusu [1, str. 16]. Neistota vyplýva z významného dopadu na hodnotu ICUR. Spustenie funkcie zohľadňujúcej vplyv rozvoja GvHD a zapracovanie pravdepodobností rozvoja spôsobilo zníženie hodnoty ICUR o 53-tisíc €/QALY.
- Zohľadnenie rizika rozvoja GvHD je spojené s neistotou aj z dôvodu, že DR v modeli nepredpokladá zvýšenie mortality po rozvoji GvHD. ERG skupina pre NICE uviedla, že hoci pacienti s GvHD majú zvýšené riziko mortality, potenciálny vplyv na ICUR v modeli by bol pravdepodobne malý, vzhľadom na krátku trvanie štádia 1 [str.16, 1].
- Pri zapnutom nastavení sú náklady súvisiace s GvHD modelované v každom cykle 1. štádia. Náklad na manažment zdravotnej starostlivosti pri akútnom stave GvHD predstavoval 5 539,71 €/rok a pri chronickom stave GvHD tvoril 2 195,98 €/rok, pričom model predpokladá priemernú hodnotu vo výške 3 867 € na cyklus.

Tabuľka 17: Pravdepodobnosť rozvoja GvHD podľa NIHO

CMV status	4-týždňová pravdepodobnosť rozvoja GvHD
csCMV	6,8 %
n-csCMV	3,2 %

Zdroj: [60, str. 24]

Relaps leukémie

Model disponuje funkciou zohľadnenia rizika relapsu leukémie ako primárneho ochorenia u pacientov po HSCT. V nastavení podľa DR je táto funkcia vypnutá. Riziko relapsu je 47 %, pričom disutilita a náklad sa uplatňuje jednorazovo v 52. týždni. Model umožňuje samostatne zohľadniť k tomu prislúchajúcu zvýšenú mortalitu súvisiacu s leukémiou.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie, kedy model nezohľadňuje vplyv relapsu leukémie na kvalitu života, náklady a mortalitu **neakceptujeme**. Zapli sme funkciu zohľadňujúcu riziko relapsu leukémie na náklady a kvalitu života a aj funkciu zohľadňujúcu vplyv leukémie na mortalitu.

- NIHO sa prikláňa k stanovisku NICE komisie, podľa ktorého by vplyv rekurencie leukémie mal byť v modelovaní zohľadnený [1, str. 15]. ERG v hodnotení liečiva letermovir na prevenciu CMV choroby po HSCT (TA591) uviedla, že u značného podielu pacientov s leukémiou sa vyskytne po HSCT relaps, čo je spojené s ďalším čerpaním zdravotnej starostlivosti, zníženou kvalitou života a mortalitou [37, str. 346]. Z týchto dôvodov spúšťame nastavenie zohľadňujúce riziko relapsu leukémie a zvýšenej mortality u pacientov s leukémiou. Táto zmena spôsobila zvýšenie ICUR o 58,5 tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** nastavenie, že disutilita a náklad súvisiaci s relapsom leukémie sa uplatňuje jednorazovo v 52. týždni, vzhľadom na skutočnosť, že náklady sa počítajú len počas 1. štádia a NIHO skrátilo trvanie 1. štádia na 39,2 týždňa. NIHO vykonalo v nastavení zmenu tak, aby sa náklady a disutilita za relaps leukémie uplatňovali jednorazovo v 36. týždni, nakoľko ide o posledný cyklus 1. štádia. Zmena hodnoty ICUR v prípade, ak NIHO zohľadnilo vplyv relapsu leukémie a z toho vyplývajúcej mortality a zároveň zohľadnilo vyššie uvedené zmenu na jednorazový výpočet nákladov a disutilít v 36. týždni, je zvýšenie o 65,7 tisíc €/QALY. Zmena v presune výpočtu do 36. týždňa v porovnaní s nastavením, kedy je zohľadnené len riziko relapsu a zvýšená mortalita, spôsobila zvýšenie hodnoty ICUR o 7,1 tisíc €/QALY.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Zdrojovými údajmi pre výpočet účinnosti MARI boli dáta získané zo štúdie SOLSTICE a OTUS. Účinnosť je v modeli zachytená prostredníctvom zotrvania v stave klírensu virémie (n-csCMV).

Do modelu vstupujú AE prevzaté zo štúdie SOLSTICE, pričom DR v modelovaní zohľadňuje aj dĺžku trvania jednotlivých AE. Zahnuté do modelovania boli AE, ktorých výskyt bol vyšší ako 10 % a boli posúdené ako súvisiace s liečbou. DR modeluje výskyt konkrétnej AE u pacientov na liečbe MARI/IAT v každom cykle pomocou incidencie príslušnej AE nameranej v štúdiu SOLSTICE. Model pracuje aj s priemerným časom zotrvania na liečbe zo štúdie SOLSTICE.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**.

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Celkové prežívanie

Mortalita je v rôznych časových obdobiach farmako-ekonomického modelu modelovaná rôzne. DR ako zdroj údajov o mortalite v 1. štádiu udáva štúdiu SOLSTICE. V období od 0. – 4. týždňa je mortalita nulová v súlade s výsledkami štúdie SOLSTICE. V nasledujúcom období (4. – 8. týždeň) je mortalita rôzna podľa druhu transplantácie SOT/HSCT. Od 8. týždňa po koniec 1. štádia je mortalita závislá od CMV stavu. DR použil analýzu individuálnych patientskych dát (IPD) týkajúcich sa CMV statusu v 8. týždni (primárny ukazovateľ štúdie SOLSTICE), aby pacientov rozdelil na 2 skupiny – respondérov (n-csCMV) a non-respondérov (csCMV). Pre tieto dve skupiny pacientov DR zaznamenal počet úmrtí v období medzi 8.-20. týždňom. Takto zistená 12-týždňová pravdepodobnosť úmrtia bola následne prepočítaná na 4-týždňovú a bola aplikovaná až po koniec 1. štádia. Mortalitu použitú v 1. štádiu FEM sumarizuje Tabuľka 18.

Tabuľka 18: Prechodové pravdepodobnosti do stavu smrti v 1. štádiu

	MARI rameno		SoC rameno	
0. – 4. týždeň	0 %		0 %	
4. – 8. týždeň	SOT	HSCT	SOT	HSCT
	3,32 %	8,51 %	3,32 %	8,51 %
8. – 78. týždeň	csCMV	n-csCMV	csCMV	n-csCMV
	2,50 %	1,28 %	2,50 %	1,28 %

Zdroj: [4, FEM]

V 2. štádiu je mortalita modelovaná samostatne pre pacientov po SOT a HSCT. U pacientov po SOT DR vychádza z údajov z výročnej správy o darcovstve a transplantáciách orgánov NHS. Pravdepodobnosti úmrtnosti v cykle sú následne porovnané so všeobecnou mortalitou zo Štatistického úradu SR (ŠÚSR) za rok 2022. Do modelovania ďalej vstupuje vyššia z týchto hodnôt. U pacientov po HSCT DR v prvých 5 rokoch vychádza z údajov z databázy Haematological Malignancy Research Network (HMRN) v súlade s postupom použitým v NICE hodnotení liečiva letermovir. Po uplynutí 5 rokov, vzhľadom na nedostupnosť údajov v databáze HMRN po tomto časovom horizonte, DR na predikciu mortality u pacientov po HSCT používa údaje zo štúdie autora Martin et al. 2010 [61]. Porovnanie s údajmi ŠÚSR prebieha analogicky ako v prípade pacientov po SOT.

Model v nastavení podľa DR predpokladá zvýšenú mortalitu u pacientov po strate štepu oproti všeobecnej mortalite. U pacientov s retransplantáciou je príslušná mortalita pacienta násobená rizikom mortality pre stratu príslušného orgánu vyjadrenom pomocou pomeru rizík (HR z angl. Hazard Ratio) z literárnych zdrojov [62],[63], [64], [65]. Riziko mortality pre pacientov po retransplantácii sumarizuje Tabuľka 19.

Tabuľka 19: HR rizika úmrtia u pacientov po retransplantácii oproti všeobecnej mortalite

Typ transplantácie	HR
Srdce	1,79
Obličky	1,25
Plúca	1,30
Pečeň	1,30

Zdroj: [4]

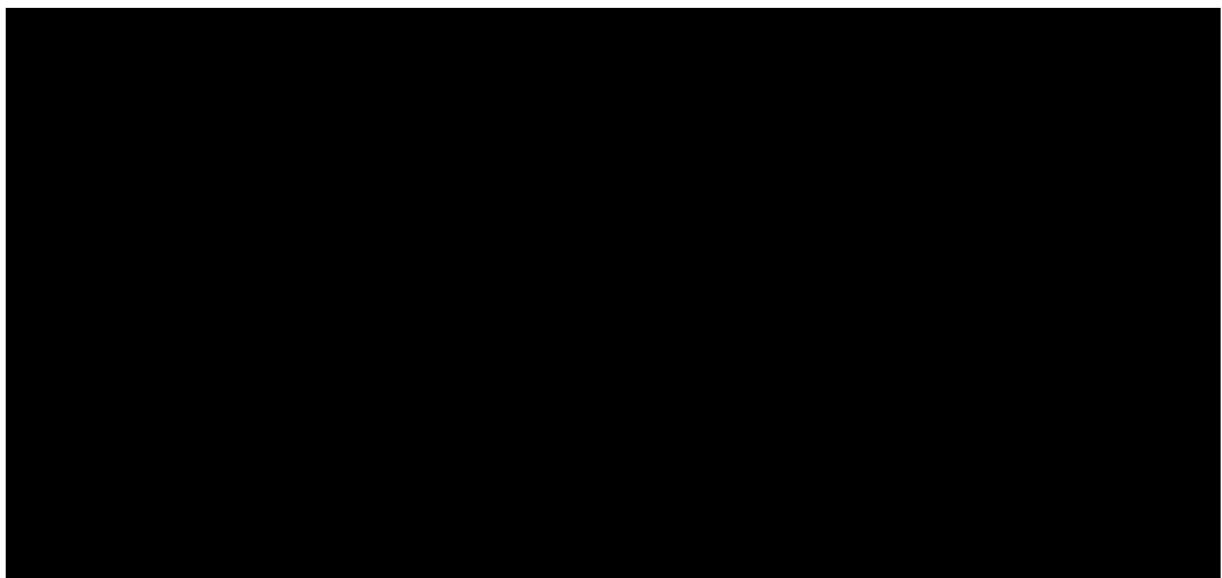
Model umožňuje aj zohľadnenie zvýšenej mortality u pacientov na dialýze a zvýšenej mortality u pacientov s relapsom leukémie, v nastavení podľa DR však tieto funkcie nie sú zapnuté. Graf celkového prežívania bol vytvorený z celkového počtu preživších v oboch ramenách (Obrázok 12).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Spôsob, akým DR modeluje mortalitu v 1. a 2. štádiu modelu **akceptujeme**, je však spojený s neistotou, nakoľko štúdia SOLSTICE v ukazovateli celkového prežívania nepreukázala štatisticky významný rozdiel v celkovej mortalite medzi MARI a IAT ramenom. **Neakceptujeme** nastavenie podľa DR, ktoré nezohľadňuje zvýšenú mortalitu u pacientov po relapse leukémie a na dialýze. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie, pričom problematike mortality asociovanej s relapsom leukémie a celoživotnou dialýzou sa venuje časť 5.2.2.

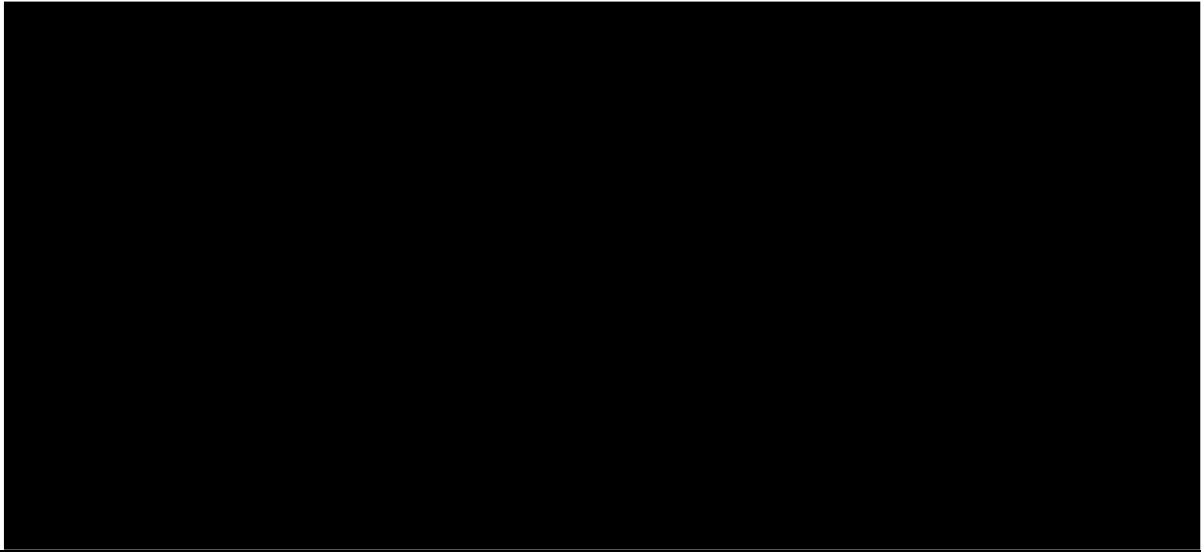
- Na základe výsledkov štúdie SOLSTICE nebol preukázaný štatisticky významný rozdiel v celkovej mortalite medzi MARI a IAT ramenom (11,1 % v MARI ramene voči 11,5 % v IAT ramene), čo je v rozpore s postupom DR o modelovaní mortality na základe CMV statusu v 1. štádiu (menej pacientov v csCMV stave znamená lepšie prežívanie kvôli rozdielnym pravdepodobnostiam úmrtia medzi stavmi csCMV a n-csCMV). ERG skupina pre NICE nesúhlasila s týmto postupom DR [37, str. 332]. Komisia NICE sa vo finálnom hodnotení lieku Livtencity vyjadrila, že dosiahnutie klírens CMV môže síce znižovať pravdepodobnosť úmrtia, to ale neznamená, že MARI znižuje mortalitu. Komisia akceptovala, že klírens CMV bude mať s najvyššou pravdepodobnosťou vplyv na mortalitu, ale rozsah tohto vplyvu je veľmi neistý. Vzhľadom na podobné prežívanie v oboch ramenách (viď Obrázok 12, Obrázok 13) považujeme toto nastavenie za akceptovateľné avšak s neistotou.
- Prístup, ktorý zvolil DR na modelovanie mortality v 2. štádiu, akceptujeme s neistotou. Zdrojom neistoty je nesúlad medzi hodnotou mortality na konci 1. štádia (1,3 %) a mortalitou na začiatku 2. štádia (1,5 %) u pacientov po HSCT, nakoľko mortalita asociovaná s transplantáciou by sa mala znižovať s časom [37, str. 339]. Dôvodom skokovitého zvýšenia mortality na prelome štádií je pravdepodobne rozdielny prístup použitý na modelovanie mortality v 1. a 2. štádiu. V prípade SOT mortality v 2. štádiu je zdrojom neistoty, že NHS dáta nedisponujú údajmi o mortalite pre každý jeden rok. Z tohto dôvodu bol DR nútený predpokladať konštantnú mortalitu medzi posledným dostupným rokom a nasledujúcim dostupným rokom.
- Problematike mortality asociovanej s relapsom leukémie a celoživotnou dialýzou sa venuje časť 5.2.2.

Obrázok 12: Celkové prežívanie podľa DR



Zdroj: [NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR]

Obrázok 13: Celkové prežívanie podľa NIHO

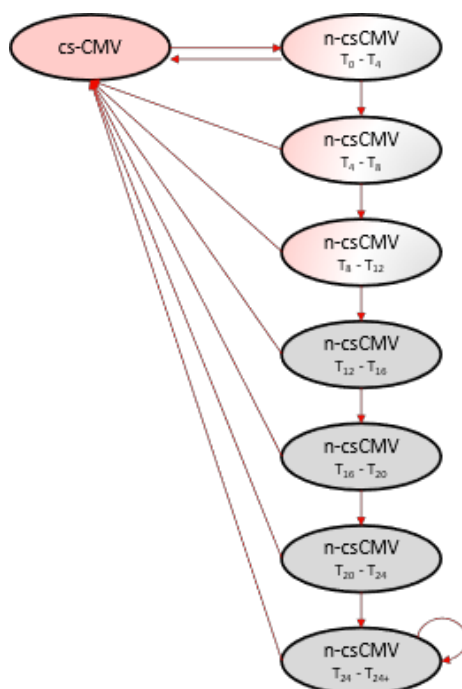


Zdroj: [NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR]

Prechody medzi zdravotnými stavmi

Pacienti počas štádia 1 prechádzajú do stavu klírensu (n-csCMV) zo stavu virémie (csCMV) na základe prechodovej pravdepodobnosti (PP) pre dosiahnutie klírensu. Pacienti, ktorí dosiahli klírens, sa môžu presunúť späť do stavu virémie na základe prechodovej pravdepodobnosti prvej/následnej rekurencie. Pacient, u ktorého nenastala rekurencia, zotrúva v stave klírensu, pričom sa presúva do stavov, ktoré znázorňujú čas v týždňoch, počas ktorých si klírens udržal. Podľa dĺžky zotrúvania v stave klírensu model pracuje so 7 zdravotnými stavmi, pričom so zvyšujúcim sa časom v stave klírensu sa znižuje pravdepodobnosť rekurencie. Po minimálne 24 týždňoch klírensu pacient dosahuje stav $T_{24} - T_{24+}$, kde pacient zotrúva, kým nenastane rekurencia CMV alebo smrť pacienta. Možné prechody medzi zdravotnými stavmi csCMV a n-csCMV znázorňuje Obrázok 14. Počet rekurencií v štádiu 1 nie je obmedzený. Pacient môže opakovane dosiahnuť klírens (prechod zo stavu csCMV do stavu n-csCMV) a zároveň u pacienta môže opakovane nastať rekurencia (prechod zo stavu n-csCMV do stavu csCMV).

Obrázok 14: Prechody medzi zdravotnými stavmi csCMV a n-csCMV



Zdroj:[4]

Prechodové pravdepodobnosti klírensu (prechod zo stavu csCMV do n-csCMV)

Prechodová pravdepodobnosť dosiahnutia klírensu CMV virémie v MARI a SoC ramene bola získaná zo štúdie SOLSTICE, pričom v 8. týždni bola odvodená od výsledkov primárneho ukazovateľa štúdie SOLSTICE. Prechodová pravdepodobnosť klírensu v nasledujúcom období bola odvodená z komparatívneho ramena štúdie SOLSTICE, nakoľko následnou liečbou je v oboch ramenách liečba IAT. Prechodové pravdepodobnosti klírensu pre MARI a SoC rameno uvádza Tabuľka 20. Prechodová pravdepodobnosť klírensu je rovnaká pre všetkých pacientov bez ohľadu na druh transplantácie SOT/HSCT.

Tabuľka 20: Prechodové pravdepodobnosti dosiahnutia klírensu pre obe liečebné ramená

Časové obdobie	MARI rameno	SoC (IAT) rameno
Prechodová pravdepodobnosť klírensu v 0. – 8. týždni	0,56	0,24
Prechodová pravdepodobnosť klírensu pre zvyšok štádia 1	0,13	0,13

Zdroj:[4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie podľa DR týkajúce sa PP klírensu **akceptujeme**.

Prechodové pravdepodobnosti rekurencie (prechod zo stavu n-csCMV do csCMV)

Model rozlišuje PP 1. rekurencie a PP následných rekurencií, pričom zdrojom týchto údajov bola štúdia SOLSTICE a štúdia OTUS. Model predpokladá, že čím dlhšie si pacient udrží klírens, tým má nižšiu šancu na rekurenciu CMV virémie. Riziko rekurencie je najnižšie v stave $T_{24} - T_{24+}$.

Prechodové pravdepodobnosti 1. rekurencie boli prevzaté z ukazovateľa KRR zo štúdie SOLSTICE. Tieto PP sú závislé od príslušnosti k MARI/IAT ramenu. PP 1. rekurencie v prípade, že pacient si udržal klírens po dobu 16 týždňov a viac, sú odvodené zo štúdie OTUS a sú rovnaké pre obe ramená. PP prvej rekurencie po klírense podľa času od klírensu sumarizuje Tabuľka 21. Prechodová pravdepodobnosť klírensu je rovnaká pre všetkých pacientov bez ohľadu na druh transplantácie SOT/HSCT.

Tabuľka 21: PP prvej rekurencie po klírense podľa času od CMV klírensu

Týždne od dosiahnutia 1. klírensu (trvanie klírensu)	Prechodová pravdepodobnosť rekurencie SoC (IAT)	Prechodová pravdepodobnosť rekurencie MARI	Zdrojová štúdia
4	0,14*	0,10**	SOLSTICE
8	0,14*	0,10**	SOLSTICE
12	0,14*	0,10**	SOLSTICE
16	0,02***	0,02***	OTUS
20	0,02***	0,02***	OTUS
24+	0,003***	0,003***	OTUS

*35,0 % pravdepodobnosť rekurencie upravená o mortalitu zo štúdie SOLSTICE prepočítaná na 4-týždňovú pravdepodobnosť

**26,0 % pravdepodobnosť rekurencie upravená o mortalitu zo štúdie SOLSTICE prepočítaná na 4-týždňovú pravdepodobnosť

***údaje zo štúdie OTUS prepočítané na 4-týždňovú pravdepodobnosť

Zdroj:[4]

Prechodové pravdepodobnosti následných rekurencií boli prevzaté zo štúdie OTUS a následne prepočítané na 4-týždňovú pravdepodobnosť (Tabuľka 22). Tieto PP sú nezávislé od druhu liečby.

Tabuľka 22: PP následných rekurencií po klírense podľa času od CMV klírensu

Týždne od dosiahnutia klírensu (trvanie klírensu)	Prechodová pravdepodobnosť rekurencie SoC (IAT)	Prechodová pravdepodobnosť rekurencie MARI	Zdrojová štúdia
4	0,10	0,10	OTUS
8	0,10	0,10	OTUS
12	0,04	0,04	OTUS
16	0,04	0,04	OTUS
20	0,04	0,04	OTUS
24+	0,01	0,01	OTUS

Zdroj:[4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie s použitím dát zo štúdie SOLSTICE a OTUS na odvodenie PP rekurencie **akceptujeme** s neistotou. Nastavenie, kedy sú PP prvej rekurencie závislé od druhu podávaného antivirotika **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Nastavenie, kedy DR predpokladá, že riziko 1. rekurencie je závislé od druhu podávaného antivirotika, **neakceptujeme**, nakoľko druh podávaného antivirotika nemá vplyv na rozvoj rekurencie v budúcnosti. Tiež **neakceptujeme**, že riziko rozvoja 1. rekurencie v MARI ramene je rovnaké ako riziko rozvoja následných rekurencií, nakoľko riziko rozvoja rekurencie pri nasledujúcich rekurenciách klesá. ERG pre NICE nesúhlasila s predpokladom, že PP 1. rekurencie v IAT ramene má rovnakú hodnotu ako PP následných rekurencií. Odborníci pre NICE uviedli, že pravdepodobnosť CMV rekurencie je závislá na čase, ktorý uplynul od samotnej transplantácie, pričom najväčšie riziko rekurencie je počas prvých 3 mesiacov a následne klesá [37, str. 325].

NIHO nesúhlasí s nastavením podľa DR, v ktorom druh podávanej antivirotickej liečby má vplyv na riziko rozvoja rekurencie v budúcnosti. NIHO vychádza zo stanoviska NICE, ktorá uvádza, že riziko rekurencie nie je závislé od druhu podávanej liečby [1, str. 22].

Na základe vyššie uvedeného je v scenári podľa NIHO do 20. týždňa použitá PP prvej rekurencie 0,14 podľa IAT ramena v oboch ramenách. Vyššia hodnota (0,14 oproti 0,10) bola zvolená preto, aby PP následných rekurencií bola nižšia ako PP prvej rekurencie. V tomto nastavení sú tak zohľadnené obe skutočnosti, ktoré NICE označil ako určujúce – druh antivirotika nemá vplyv na PP rekurencie, ale určujúcim faktorom je čas od vykonanej transplantácie. PP prvej rekurencie po CMV klírense podľa NIHO nastavenia sumarizuje Tabuľka 23, pričom zmeny sú vyznačené tučným písmom. Zmenou PP 1. rekurencie pre MARI v období v 4., 8. a 12. týždni od klírensu nastalo zvýšenie hodnoty ICUR o 58,6 tisíc €/QALY.

Tabuľka 23: PP prvej rekurencie po CMV klírense podľa času od CMV klírensu podľa NIHO

Týždne od dosiahnutia 1. klírensu (trvanie klírensu)	Prechodová pravdepodobnosť rekurencie SoC (IAT)	Prechodová pravdepodobnosť rekurencie MARI	Zdrojová štúdia
4	0,14*	0,14*	SOLSTICE
8	0,14*	0,14*	SOLSTICE
12	0,14*	0,14*	SOLSTICE
16	0,02***	0,02***	OTUS
20	0,02***	0,02***	OTUS
24+	0,003***	0,003***	OTUS

*35,0 % pravdepodobnosť rekurencie upravená o mortalitu zo štúdie SOLSTICE prepočítaná na 4-týždňovú pravdepodobnosť

***údaje zo štúdie OTUS prepočítané na 4-týždňovú pravdepodobnosť

Zdroj:[4, úprava podľa NIHO]

- **Akceptujeme**, že počet možných rekurencií nie je v modeli obmedzený napriek odporúčaniu ERG, podľa ktorého by pacient mohol dosiahnuť maximálne 2 rekurencie. NIHO má za to, že skrátením štádia 1 na 39,2 týždňa sa obmedzí aj počet následných rekurencií, nakoľko od 2. štádia už model nepredpokladá stav virémie.
- Prechodové pravdepodobnosti prvej rekurencie boli odvodené od výsledkov post hoc exploračnej analýzy ukazovateľa KRR v štúdiu SOLSTICE. Nastavenie **akceptujeme**, ale je spojené s neistotou.
- DR použil dáta o rekurenciách zo štúdie SOLSTICE len na prvých 20 týždňov, čo je v súlade s trvaním štúdie SOLSTICE. Od 20. týždňa po koniec štádia 1 DR využíva PP rekurencie zistené zo štúdie OTUS. Nastavenie **akceptujeme**, ale je spojené s neistotou, nakoľko populácia v štúdiu OTUS nie je totožná s populáciou v štúdiu SOLSTICE. ERG pre NICE uviedla, že populácie sa líšili predovšetkým v pomere pacientov po SOT/HSCT, dosiahnutom klírense a v čase od transplantácie. Napriek uvedenému sa NIHO prikláňa k finálnemu stanovisku NICE komisie, ktorá použitie dát zo štúdie OTUS akceptuje [1, str. 8].

Vyrchание prínosu (z angl. waning effect)

V základnom scenári od DR nie je waning effect zapracovaný.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie bez implementovaného efektu vyrchания prínosu akceptujeme, nakoľko vyrchание prínosu nevyplýva z charakteru antivirových liekov.

5.2.5. Údaje o kvalite života

V 1. štádiu sú hodnoty utilít závislé od druhu transplantácie (SOT/HSCT) a od zdravotného stavu (csCMV/n-csCMV). DR tak rozlišuje 4 zdravotné stavy, ktoré sumarizuje Tabuľka 24. Príslušnosť k ramenu (druh podávaného antivirovika) nemá vplyv na hodnoty utilít. Zdrojom údajov bola štúdia SOLSTICE a vinetová štúdia. Údaje o kvalite života sa zbierali pomocou dotazníka EQ-5D.

Tabuľka 24: Utility pre zdravotné stavy namerané v 8. týždni štúdie SOLSTICE použité v 1. štádiu modelu

Zdravotný stav	Hodnota utility	Zdroj
SOT n-csCMV	0,838	SOLSTICE
SOT csCMV	0,636	SOLSTICE a vinetová štúdia
HSCT n-csCMV	0,694	SOLSTICE
HSCT csCMV	0,499	SOLSTICE a vinetová štúdia

Zdroj:[4]

V štádiu 2 DR vychádzal z hodnôt utilít nameraných v 20. týždni štúdie SOLSTICE, ktoré uvádza Tabuľka 25. DR porovnal tieto hodnoty utilít z 20. týždňa s hodnotou utility všeobecnej populácie 53 ročného človeka, nakoľko 53 rokov bol priemerný vek v štúdiu SOLSTICE a zároveň aj počiatočný vek populácie v modeli. DR tak zistil rozdiel medzi utilitou všeobecnej populácie a utilitou populácie v 1. cykle. Zistený rozdiel medzi utilitou všeobecnej populácie vo veku 53 rokov a utilitou v 1. cykle DR aplikoval na priemerné utility všeobecnej populácie v každom

cykle 2. štádia. DR zohľadnil znižovanie utilít všeobecnej populácie z dôvodu starnutia populácie podľa Szende, 2014 [66].

Tabuľka 25: Utility pre SOT a HSCT namerané v 20. týždni štúdie SOLSTICE použité na odvodenie utilít v 2. štádiu modelu

Typ transplantácie	Hodnota utility	Zdroj
SOT	0,81	SOLSTICE
HSCT	0,71	SOLSTICE

Zdroj:[4]

DR v modeli aplikuje aj disutility za AE, kedy zohľadňuje aj dĺžku trvania príslušného AE na základe zistení štúdie SOLSTICE. Disutility súvisiace s výskytom AE sú modelované len počas prvého štádia. Hodnoty disutilít za AE boli prevzaté z literárnych zdrojov [67], [68], [69], [70], [71], [72].

DR predpokladá aj disutility z dôvodu straty štepu, pričom tieto disutility predpokladá na celoživotný časový horizont. U pacientov po strate štepu obličky sa zároveň predpokladá dekrement utility súvisiaci s dialýzou.

Model umožňuje spustiť funkciu zohľadňujúcu vplyv relapsu leukémie a GvHD. V základnom scenári podľa DR nie sú tieto funkcie spustené. Po zapnutí príslušných funkcií model zohľadňuje disutility za relaps leukémie a GvHD. Problematike sa podrobne venuje časť 5.2.2.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Zdroj utilít všeobecnej populácie podľa Szende, 2014 [73] a spôsob zapracovania zvyšujúceho sa veku na utility **neakceptujeme**. **Neakceptujeme** 1-dňové trvanie disutility za relaps leukémie. Ostatné nastavenia **akceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Vekovo špecifické utility, ktoré použil DR pre všeobecnú populáciu podľa publikácie autora Szende 2014 **neakceptujeme** [66]. NIHO z dôvodu konzistentnosti štandardne aplikuje publikáciu od autorov Ara a Brazier pre vekovo špecifické utility [74]. Zapracovanie metodiky použitej v štúdiu Ara a Brazier spôsobilo zníženie hodnoty ICUR o 3,5-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** spôsob zapracovania vplyvu zvyšujúceho sa veku na utility týkajúce sa zdravotných stavov, mieru zníženia kvality života v prvom štádiu vplyvom CMV statusu sme upravili, aby sa znižovala rovnakým pomerom ako utilita vo všeobecnej populácii. Rovnakú úpravu sme vykonali aj pre AE a straty štepu. Zmena nastavení viedla k zníženiu ICUR o 0,6-tisíc €/QALY.
- **Neakceptujeme** trvanie disutility za relaps leukémie v dĺžke 1 deň. Vykonali sme zmenu nastavenia tak, aby bola disutilita za relaps leukémie modelovaná na 6 mesačné obdobia v súlade so skutočnosťou, že náklad na relaps leukémie je modelovaný na 6 mesiacov. Zmena hodnoty ICUR v prípade, ak NIHO zohľadnilo vplyv relapsu leukémie a z toho vyplývajúcej mortality a zároveň zohľadnilo vyššie uvedenú zmenu týkajúcu sa trvania príslušnej disutility, je zvýšenie o 58,5 tisíc €/QALY. Zmena v trvaní disutility za relaps leukémie v porovnaní s nastavením, kedy je zohľadnené len riziko relapsu a zvýšená mortalita, spôsobila zvýšenie hodnoty ICUR o zanedbateľnú hodnotu.

5.2.6. Náklady

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli aplikuje korekciu na polovicu cyklu od 12. týždňa (t.j. 3. modelový cyklus), aby sa zachovali údaje získané zo štúdie počas prvých 8 týždňov a aby sa zabezpečilo zosúladenie s koncovým ukazovateľom klírensu štúdie SOLSTICE.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. Skoršie zahrnutie korekcie na polovicu cyklu malo podľa ERG za následok výskyt udalostí klírensu v 4. týždni, čo nie je v súlade s primárnym ukazovateľom štúdie, ktorý hodnotil klírens až v 8. týždni [37, str.459]. Vzhľadom na dávkovanie liečby a dĺžku cyklu, obzvlášť po prechode na ročnú dĺžku cyklu po 3. roku, je odôvodnené aplikovať korekciu na polovicu cyklu.

Náklady na lieky a podanie liekov

Náklady sú modelované len na lieky s obsahom liečiv MARI (Livtency) a VGAN (Valdamin), nakoľko liek s obsahom GAN nie je zaradený v ZKL a je podávaný v rámci hospitalizácie pacienta. Náklad na liečebný cyklus (4 týždne) pre liek Livtency je modelovaný na základe navrhovanej ceny za balenie 13 175,23 € a podľa dávkovania, ktoré je

uvedené v SPC lieku (4 tablety za deň počas 8 týždňov). Náklad na liečebný cyklus (4 týždne) lieku Valdamin vychádza z ceny podľa ZKL a indukčnej dávky podľa SPC. Náklad na lieky v úvodnej liečbe je modelovaný jednorazovo v 0. cykle v súlade so štúdiou SOLSTICE, kde pacienti liečbu 1 užívali 8 týždňov. Náklad na následnú liečbu v prvých 8 týždňoch nie je uvažovaný, nakoľko prechod na pokračovaciu/opakovaciu liečbu je možný až po ukončení liečby MARI. Model pri výpočte nákladov na lieky zohľadňuje čas na liečbe (TOT z angl. time on treatment) zistený zo štúdie SOLSTICE pre liečbu MARI a aj pre IAT liečbu. V prípade IAT je TOT určený ako vážený priemer TOT všetkých antivirových zastúpených v štúdiu SOLSTICE (VGAN, GAN, FOS a CID). Priemerný čas na liečbe na 8 týždňový cyklus uvádza Tabuľka 26.

Tabuľka 26: Priemerný čas na liečbe z klinickej štúdie SOLSTICE

Intervencia	Čas na liečbe (TOT) v týždňoch
MARI	7,50
IAT	5,14

Zdroj:[4]

Náklady na podanie sú predpokladané len na podanie i.v. liekovej formy (GAN pre pacientov po HSCT). Na i.v. podanie sa aplikuje náklad vo výške 7,18 € (výkon 272 – Intravenózne infúzie v trvaní viac ako 30 minút vrátane výmeny infúzných fliaš z Databázy jednotkových zdravotných nákladov). Náklady na podanie p.o. liekovej formy MARI a VGAN sú považované za nulové. Tabuľka 27 uvádza cenu liekov Livtency a Valdamin na 4 týždne liečby aj so základnými údajmi potrebnými na výpočet.

Tabuľka 27: Základná charakteristika liekov Livtency a Valdamin

Liek	Cena na balenie	Veľkosť balenia	Dávkovanie podľa SPC	Cena na liečebný cyklus (4 týždne)
Livtency (MARI)	13 175,23 €	56x200 mg	2x2 tbl (800 mg/deň) počas 8 týždňov	26 350,46 €
Valdamin (VGAN)	790,66 €	60x450 mg	Indukčná liečba: 2x2 tbl (1 800 mg/deň) počas 21 dní	1 475,90 €

Zdroj:[4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia týkajúce sa nákladov na podanie lieku **akceptujeme**. **Akceptujeme** zohľadnenie TOT pri výpočte nákladov za liek Livtency. **Neakceptujeme** nastavenie zohľadňujúce TOT pre IAT liečbu podľa nastavenia DR. Zdrojom neistoty je nezpracovanie pravidla pre ukončenie liečby pre pacientov na opakovacej IAT liečbe. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie.

- **Akceptujeme** zohľadnenie TOT pre výpočet nákladov na liek Livtency. V niektorých prípadoch je možná aj skoršie ukončenie liečby, kedy bude spotrebovaných menej balení lieku, čo však nie je možné predvídať. Individuálna spotreba tak v niektorých prípadoch môže byť aj nižšia ako 4 balenia.
- Jednotkový náklad na liek Valdamin sme porovnali s údajmi z 11/2023 kategorizačného zoznamu, úhrada sa zhoduje s údajmi použitými v modeli, nastavenie **akceptujeme**. Zároveň **akceptujeme**, že DR pri modelovaní nákladov na liek Valdamin vychádzal z indukčnej dávkovacej schémy a nezohľadnil prechod na udržiavaciu dávkovaciu schému. NIHO má za to, že liečba refraktérnych pacientov môže využívať vysoké dávky antivirových. Poukazujeme však na existujúcu neistotu vyplývajúcu z nadhodnotenia nákladov za IAT liečbu.
- **Akceptujeme** nulové jednotkové náklady na liečivo GAN vzhľadom na skutočnosť, že náklad na liek Cymevene je zahrnutý v náklade na výkon hospitalizácie.
- Náklad za i.v. podanie lieku vo výške 7,18 € **akceptujeme**. Uvedený náklad sme dohľadali v Databáze jednotkových zdravotných nákladov pod kódom 272, nie pod kódom 727, ktorý uvádza FER.
- **Neakceptujeme** nastavenie podľa DR, ktoré zohľadňuje čas zotrvania na liečbe ako vážený priemer času na liečbe všetkých antivirových zastúpených v štúdiu SOLSTICE. Nepovažujeme za správne, aby čas na liečbe bol ovplyvnený liečivami CID a FOS, ktoré sa podľa nastavenia DR v modeli nepodávajú. Čas na liečbe je pri liečivách FOS a CID kratší v porovnaní s liečivami GAN a VGAN. Dôvodom je horší bezpečnostný profil liečiv FOS a CID. Nakoľko VGAN má majoritné postavenie v liečbe pacientov po SOT a aj HSCT a čas na liečbe pri liečivách GAN a VGAN je porovnateľný, aplikujeme zjednodušený prístup, kedy pri modelovaní

používame TOT liečiva VGAN. TOT v týždňoch pre VGAN je 5,64. Príslušná zmena spôsobila zníženie hodnoty ICUR o 1,5-tisíc €/QALY.

Náklady na monitoring

Náklady na monitoring liečby pozostávajú z nákladov na monitoring zdravotného stavu (pre VGAN, GAN a MARI bol uvažovaný krvný obraz s jednotkovým nákladom 0,75 €) a z nákladov na monitoring virémie. Frekvencia sledovania krvného obrazu pri podávaní GAN je odvodená z príslušného SPC lieku, ktoré uvádza monitoring počtu leukocytov v priebehu prvých 14 dní podávania GAN každé 2 dni, u rizikovejších pacientov SPC dokonca uvádza sledovanie na dennej báze [26]. V prípade MARI a VGAN DR vo FEM zvolil monitoring krvného obrazu vo frekvencii 1x/týždeň. Frekvenciu monitorovania krvného obrazu pre jednotlivé liečivá podľa FEM a náklad na monitorovanie krvného obrazu v jednotlivých časových obdobiach sumarizuje Tabuľka 28.

Náklad na monitoring virémie je 86,10 €, pričom je vykonávaný dvakrát týždenne po vzore štúdie SOLSTICE, čo predstavuje frekvenciu 8-krát za 4 týždenný cyklus. Náklady sú uvažované len v 1. štádiu modelu a ich výška bola zistená v rámci kvalitatívneho prieskumu [35].

Tabuľka 28: Frekvencia monitorovania krvného obrazu a náklad na monitorovanie krvného obrazu za rôzne časové obdobia

Liečivo	Frekvencia sledovania krvného obrazu podľa FEM	Náklad na sledovanie krvného obrazu na týždeň	Náklad na sledovanie krvného obrazu na 28 dní (1 cyklus)
MARI	1x/týždeň	0,75 €	3,0 €
VGAN	1x/týždeň	0,75 €	3,0 €
GAN	3,5x/týždeň	2,625 €	10,50 €

Zdroj: FEM, prepočet NIHO

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Kvalitatívny prieskum [35] ako zdroj informácií o výške nákladov **akceptujeme**, tiež považujeme za opodstatnené, že náklady na monitoring DR predpokladá len v 1. štádiu. **Neakceptujeme** frekvenciu monitorovania hladiny CMV virémie 2-krát týždenne. **Neakceptujeme** skutočnosť, že náklady na monitorovanie krvného obrazu sú modelované jednorazovo v 0. cykle len za časové obdobie 28 dní. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Monitorovanie virémie 2-krát týždenne nie je v súlade s klinickou praxou na Slovensku, nastavujeme monitoring virémie vo frekvencii 1x týždenne. Zistenia, na základe ktorých NIHO **neakceptuje** nastavenie frekvencie monitoringu virémie, uvádzame v nasledujúcich bodoch:
 - Samotný FER lieku Livtency v súvislosti so štúdiou SOLSTICE na str. 52 uvádza: „V 12 týždňovej sledovacej fáze sa počas prvých 4 týždňov na týždennej báze vyhodnocovalo testovanie na CMV a posudzovala sa bezpečnosť. Počas zvyšných 8 týždňov sa tieto hodnotenia robili každé 2 týždne.“ [4]
 - Publikácia The Third International Consensus Guidelines on the Management of CMV in SOT odporúča monitorovanie CMV DNA na 1x za týždeň [11].
 - Odborník C v dotazníku uviedol dokonca interval sledovania z dôvodu klinickej potreby každých 14 dní.
 - Pacientska organizácia v dotazníku uviedla, že kontrolné PCR testovanie je vykonávané každý týždeň.

Nastavenie monitoringu virémie na hodnotu 4x za cyklus zvýšilo hodnotu ICUR o 3,4 tisíc €/QALY.

- **Neakceptujeme**, že náklady na monitorovanie krvného obrazu počas úvodnej liečby sú modelované len v 0. cykle. Úvodná liečba je v oboch ramenách podávaná po dobu 8 týždňov a náklady na monitorovanie krvného obrazu by mali modelované na minimálne toto obdobie. NIHO vykonalo zmenu nastavenia, kedy sa náklady na monitorovanie krvného obrazu počítajú za obdobie 12 týždňov (cyklus 0.-2.), nakoľko predpokladáme aj vyšetrenie krvného obrazu aj pred samotným podávaním MARI. Táto zmena spôsobila zanedbateľné zníženie hodnoty ICUR. Čas na liečbe v 1. a 2. cykle nebol zohľadnený z dôvodu minimálneho dopadu na ICUR.

Náklady na zdravotné stavy

Náklady na zdravotné stavy sú modelované samostatne podľa stavu csCMV/n-csCMV, pričom náklad za príslušný zdravotný stav je tvorený len nákladom na hospitalizáciu pacienta. Frekvencia hospitalizácií je závislá od zdravotného stavu cs/n-csCMV a od typu transplantácie SOT/HSCT (Tabuľka 29). Frekvencie hospitalizácií boli prevzaté z klinickej štúdie SOLSTICE. Náklad na hospitalizáciu pri csCMV a n-csCMV je výsledkom kvalitatívneho

prieskumu (Tabuľka 30) [35], zahŕňa v sebe hospitalizáciu na transplantáčnom oddelení a oddelení anestéziológie a urgentnej medicíny. DR nepredpokladá náklad za návštevu pohotovosti, nakoľko pacient vo vážnom zdravotnom stave by bol automaticky hospitalizovaný. DR neuvažuje ani s nákladom na návštevu lekára bez potreby hospitalizácie.

Tabuľka 29: Frekvencie hospitalizácií podľa zdravotného stavu

Zdravotný stav	4-týždňová pravdepodobnosť po SOT	4-týždňová pravdepodobnosť po HSCT
Hospitalizácia csCMV	0,259	0,241
Hospitalizácia n-csCMV	0,153	0,217

Zdroj:[4]

Tabuľka 30: Náklady na hospitalizáciu podľa zdravotného stavu

Zdravotný stav	SOT náklad	HSCT náklad	Vážený priemer*
Hospitalizácia csCMV	4 309,85 €	4 467,67 €	4 407,10 €
Hospitalizácia n-csCMV	774,26 €	122,86 €	372,87 €

*vážené podielom pacientov na základe druhu transplantácie podľa NTO (38,38 % po SOT, 61,62 % po HSCT)

Zdroj:[4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**, avšak výpočet nákladov na zdravotné stavy je spojený s neistotou. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Náklad na príslušný zdravotný stav je tvorený len nákladom za hospitalizáciu pacienta, DR nezohľadňuje náklad na ambulantnú návštevu lekára. DR síce zohľadňuje náklad na monitoring zdravotného stavu, ale neuvažuje nad nákladom za návštevu ambulancie, kedy špecialista vyhodnotí laboratórne výsledky.
- Model umožňuje dvojité započítanie nákladov na podanie GAN ako i.v. liekovej formy. Hospitalizovaní HSCT pacienti majú náklad na podávanie lieku započítaný v náklade za hospitalizáciu a aj samostatne. V kontexte nízkych nákladov na podanie je táto skutočnosť zanedbateľná.

Náklady na komplikácie

Náklady na komplikácie zahŕňajú náklady na retransplantáciu po odmietnutí štepu, pričom tieto náklady boli prevzaté z Databázy jednotkových zdravotných nákladov so základnou sadzbou 1 582,00 €. Tabuľka 31 uvádza náklady na transplantácie podľa DR.

DR predpokladá náklady na dialýzu u pacientov, u ktorých nastane strata štepu obličku na obdobie, kým u nich nebude vykonaná retransplantácia. Podľa výsledkov kvalitatívneho prieskumu predstavuje náklad na dialýzu 153,29 € a vykonáva sa 3-krát do týždňa [35]. Problematike odmietnutia štepu sa podrobne venuje časť 5.2.2

DR predpokladá aj náklad na liečbu relapsu leukémie modelovaný na dĺžku liečby 6 mesiacov. Náklad na manažment zdravotnej starostlivosti pri relapse predstavuje 8 614,47 €/rok a je odvodený z výsledkov kvalitatívneho prieskumu [35]. Do výpočtu vstupuje jednorazový náklad vo výške 4 307,26 €. Problematike relapsu leukémie sa podrobne venuje časť 5.2.2.

Tabuľka 31: Náklady na transplantácie podľa DR

Transplantácia	Výkon	Náklad podľa DR
Srdce	A05B	44 303,28 €
Oblička	A02Z	19 766,14 €
Plúca	A03A	88 131,64 €
Pečeň	A01C	23 373,26 €

Zdroj: [4]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Výsledky kvalitatívneho prieskumu týkajúce sa nákladov na dialýzu **akceptujeme**. Náklady na retransplantáciu **neakceptujeme**. Podrobný postup odvodenia nákladov podľa NIHO je opísaný v nasledujúcom bode:

- DR použil náklady z Databázy jednotkových zdravotných nákladov so základnou sadzbou 1 582,00 €, čo je základná sadzba pre rok 2022. NIHO pri určovaní základných sadzieb vychádzalo z dokumentu Základné sadzby pre prvé slovenské relatívne váhy pre rok 2023, ktorý je dostupný na stránke CKS DRG (Centrum pre klasifikačný systém) pod názvom „Zakladne_sadzby_2023_noveRV“ [75]. Základné sadzby NIHO následne vážilo relatívnymi váhami získanými z dokumentu Databáza jednotkových zdravotných

nákladov [76]. V prípade transplantácie srdca NIHO vychádzalo zo základnej sadzby pre špecializované ústavy – ústavy srdcovo cievnych chorôb so základnou sadzbou 3 584 €. V prípade transplantácie pečene NIHO vychádzalo zo základnej sadzby 3 018 €, čo je sadzba pre všeobecné nemocnice 4, kam je zaradená Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici, ktorá transplantácie pečene vykonáva. Pre transplantáciu obličky NIHO vychádzalo tiež zo základnej sadzby 3 018 € pre všeobecné nemocnice 4, kam sú zaradené nemocnice vykonávajúce transplantáciu obličiek (Univerzitná nemocnica v Martine, Košiciach a Bratislave a aj fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici). Náklad na transplantáciu pľúc vzhľadom na nulové zastúpenie na Slovensku nebol prepočítaný. Náklad na výkon je určený ako násobok relatívnej váhy (dostupná v dokumente Databázy jednotkových zdravotných nákladov) a základnej sadzby. Tabuľka 32 uvádza použitú základnú sadzbu a aj výsledný náklad pre jednotlivé výkony. Úprava nákladov na transplantácie podľa NIHO viedla k zníženiu hodnoty ICUR o 0,2-tisíc €/QALY.

Tabuľka 32: Náklady na retransplantácie podľa NIHO odvodené zo základnej sadzby pre rok 2023

Transplantácia	Výkon	Relatívna váha	Základná sadzba použitá na prepočet	Náklad podľa NIHO
Srdce	A05B	28,0046	3 584 €	100 368,49 €
Oblička	A02Z	12,4944	3 018 €	37 708,10 €
Pľúca	A03A	-	-	-
Pečeň	A01C	14,7745	3 018 €	44 589,44 €

Zdroj: [75], [76]

Náklady na AE

Náklady na AE boli prevzaté z výsledkov kvalitatívneho prieskumu [35]. Pri AE porucha chuti (disgeúzia) boli predpokladané nulové náklady.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie modelu týkajúce sa nákladov súvisiacich s AE a kvalitatívny prieskum ako zdroj pre náklady **akceptujeme** [35].

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

DR predpokladá náklady na 4 balenia lieku Livtency potrebné na 8 týždňov liečby podľa SPC, zohľadňuje čas na liečbe podľa štúdie SOLSTICE 7,5 týždňa.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie nezohľadňujúce odpad **akceptujeme**, avšak s neistotou. Nepoužitie odpadu pri perorálnych nákladných liekoch je v rozpore so štandardným postupom NIHO pripočítavať k celkovým nákladom náklady na polovicu nespotrebovaného balenia. V tomto prípade akceptujeme odchýlenie sa od štandardného postupu, nakoľko dĺžka liečby je definovaná na krátku dobu (8 týždňov liečby) a zároveň v klinickej praxi je možné postupné predpisovanie lieku Livtency tak, že lekár bude korigovať množstvo predpísaných balení na základe týždenných výsledkov virémie, čo môže eliminovať prípadný vznik odpadu.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil farmako-ekonomický model fungujúci spoľahlivo. Ako jeho hlavné negatívum hodnotíme rozsiahly engine pozostávajúci z viac ako 1 100 stĺpcov. Kontrola FEM takéhoto rozsahu je časovo náročná a z dôvodu zákonných termínov nie je možné takto koncipovaný model skontrolovať v plnom detaile. FEM tak môže obsahovať nedostatky, ktoré NIHO nedokázalo identifikovať.

Negatívne hodnotíme nastavenie modelu, kedy model vykonáva prepočet cez makro prostredníctvom tlačidla: „Load & Run Deterministic model“. Po každej vykonanej zmene bolo potrebné toto tlačidlo stlačiť, aby model vykonal prepočet výsledkov. Takéto nastavenie bez automatického prepočítania značne spomaľovalo proces kontroly modelu.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme pôvodný ekonomický model predložený držiteľom registrácie v žiadosti o kategorizovanie lieku Livtency. Výsledky základného scenára podľa DR uvádza Tabuľka 33. MARI nie je v základnom scenári nákladovo efektívny voči standardnej liečbe s ICUR ■■■ €/QALY, pričom prahová hodnota je ■■■ €/QALY.

Na dosiahnutie prahovej hodnoty by na základe žiadosti DR (pred úpravami NIHO) bola potrebná úhrada ■■■ € za 1 balenie lieku Livtency, čo predstavuje zľavu ■■■ % voči navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 13 175,23 €.

Vzhľadom na skutočnosť, že hodnotená intervencia je určená na liečbu ojedinelého ochorenia a prináša zlepšenie kvality života vo výške ■■■ QALY v porovnaní s komparačnou liečbou, prahová hodnota na určenie nákladovej efektívnosti bola určená ako ■■■-násobok HDP na obyvateľa SR za rok 2021.

Tabuľka 33: Výsledky ekonomického modelu podľa DR

Výsledky	MARI	IAT
Roky života (nediskontované)	■■■	■■■
QALY (diskontované)	■■■	■■■
Náklady		
Náklady na úvodnú liečbu		
Náklady na lieky	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■
Náklady na monitoring	■■■	■■■
Náklady na opakovaciu liečbu		
Náklady na lieky	■■■	■■■
Náklady na podanie	■■■	■■■
Náklady na monitoring	■■■	■■■
Čerpanie zdravotnej starostlivosti		
Návšteva pohotovosti	■■■	■■■
Návšteva lekára	■■■	■■■
Hospitalizácia	■■■	■■■
Náklady na AE		
Náklady na HSCT relaps		
Náklady na stratu štepu		
Srdce	■■■	■■■
Oblička	■■■	■■■
Plúca	■■■	■■■
Pečeň	■■■	■■■
Iné	■■■	■■■
GvHD		
Náklady spolu	■■■	■■■
Inkrementálne výsledky (MARI vs. IAT)		
Inkrementálne QALY		■■■
Inkrementálne náklady		■■■
ICUR v €/QALY		
Prahová hodnota – násobok *		■■■
Prahová hodnota (€/QALY)		■■■

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Zmeny vykonané NIHO

Výsledok základného scenára predloženého DR ukazuje, že MARI nie je nákladovo efektívna voči komparátoru pri požadovanej úhrade. DR na základe ním predloženého ekonomického potrebuje poskytnúť zľavu ■■■ % na balenie lieku Livtency, aby boli dodržané legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti.

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2):

- Skrátenie trvania 1. štádia na hodnotu 39,2 týždňa.
- Zapnuté zohľadnenie rizika pre rozvoj GvHD u pacientov po HSCT, aplikovanie hodnôt pravdepodobností rozvoja GvHD podľa ERG.
- Zapnuté zohľadnenie rizika pre relaps leukémie.
- Zohľadnenie zvýšenej mortality u pacientov s relapsom leukémie.
- Náklad a disutilita počítané za relaps leukémie sa namiesto 52. týždňa modelujú jednorazovo v 36. týždni.
- Dĺžka trvania relapsu leukémie upravená na 6 mesiacov.
- Prechodová pravdepodobnosť prvej rekurencie nastavená na hodnotu 0,14 v 4./8./12. týždni od dosiahnutia klírensu.
- Zapracovanie poklesu utilít kvôli zvyšujúcemu sa veku podľa Ara a Brazier, 2010 [74] na hodnoty utilít všeobecnej populácie.
- Zapracovanie poklesu dekrementu utility u pacientov po SOT/HSCT oproti utilite všeobecnej populácie vplyvom zvyšujúceho sa veku podľa Ara a Brazier, 2010 [74].
- Zapracovanie poklesu utilít kvôli zvyšujúcemu sa veku podľa Ara a Brazier na hodnoty utilít za zdravotné stavy.
- Frekvencia monitoringu virémie znížená na 1x/týždeň (4x/cyklus).
- Čas na liečbe pre IAT liečbu nastavujeme tak, aby bol totožný s časom na liečbe VGAN.
- Podiel pacientov na celoživotnej dialýze nastavený na 60 %.
- Zapnuté zohľadnenie zvýšenej mortality dialyzovaných pacientov.
- Náklady na retransplantáciu orgánu po odmietnutí štepu podľa NIHO.
- Náklady na monitorovanie krvného obrazu počas úvodnej liečby sa počítajú za obdobie 12 týždňov (cyklus 0. – 2.).
- Oprava výpočtu disutilít za stratu štepu pľúc a pečene tak, aby príslušný stĺpec pre výpočet disutility vychádzal zo správneho stĺpca pre incidenciu straty pľúc/pečene.

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie (Tabuľka 35) uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. MARI dosahuje voči SoC (IAT) ICUR na úrovni **368 854 €/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie so SoC je 54 326 €/QALY).

Pre splnenie legislatívnych požiadaviek na nákladovú efektívnosť môže byť maximálna výška UZP za jedno balenie lieku Livtency maximálne vo výške ■■■ €, čo znamená zľavu ■■■ oproti navrhovanej maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 13 175,23 €.

Tabuľka 34: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	MARI	IAT
Roky života (nediskontované)		
QALY (diskontované)		
Náklady		
Náklady úvodnú liečbu		
Náklady na lieky		
Náklady na podanie		
Náklady na monitoring		
Náklady na opakovaciu liečbu		
Náklady na lieky		
Náklady na podanie		
Náklady na monitoring		
Čerpanie zdravotnej starostlivosti		
Návšteva pohotovosti		
Návšteva lekára		
Hospitalizácia		
Náklady na AE		
Náklady na HSCT relaps		
Náklady na stratu štepu		
Srdce		
Oblička		
Pľúca		
Pečeň		
Iné		
GvHD		
Náklady spolu		
Inkrementálne výsledky		
Inkrementálne QALY		
Inkrementálne náklady		
ICUR v €/QALY		368 854
Prahová hodnota - násobok *		3
Prahová hodnota (€/QALY)		54 326

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.4. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tisíc libier / QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 35: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ oficiálna úhrada v ZKL je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- DR v prvom štádiu od 8. týždňa modeluje prežívanie podľa príslušnosti k stavu csCMV/n-csCMV, pričom pre pacientov v stave n-csCMV predpokladá nižšiu mieru mortality. Výsledky štúdie SOLSTICE týkajúce sa celkového prežívania však nenasvedčujú priaznivý vplyv MARI. Na základe výsledkov štúdie SOLSTICE by tak miera úmrtnosti mala byť v oboch ramenách rovnaká a v MARI ramene by nemali byť modelované získané roky života.
- Komisia pre NICE obmedzila počet možných rekurencií na dve, nakoľko na modelovanie následných rekurencií DR nemal dostatočne robustné dáta. NIHO nastavenie modelu nie je v súlade s odporúčaním NICE komisie, nakoľko neobmedzuje počet možných rekurencií, s čím súvisí, že pravdepodobnosť vzniku 2. a následných rekurencií je rovnaká napriek zvyšujúcemu sa času, ktorý uplynul od transplantácie. ERG komisia pre NICE uviedla, že pravdepodobnosť vzniku rekurencie sa znižuje s výskytom každej ďalšej rekurencie. Neobmedzenie počtu možných rekurencií v kombinácii s rovnakou pravdepodobnosťou vzniku všetkých následných rekurencií, je výskyt rekurencií v modeli nadhodnotený. Vysoký počet rekurencií nadhodnocuje benefit MARI voči IAT.
- Zdrojom neistoty je aj zohľadnenie rozvoja GvHD na základe statusu csCMV/n-csCMV. ERG skupina pre NICE uviedla, že riziko rozvoja GvHD sa nemusí líšiť na základe CMV statusu pacienta. NICE komisia uviedla, že rozvoj GvHD síce nie je asociovaný priamo s CMV infekciou, ale populačné štúdie naznačujú vyššiu incidenciu GvHD u pacientov s CMV. Vzhľadom na vysoký dopad na hodnotu ICUR považujeme nastavenie týkajúce sa rizika rozvoja GvHD podľa CMV statusu za zdroj neistoty.
- DR na modelovanie PP rekurencií v období po 20. týždni používa údaje z retrospektívnej klinickej štúdie OTUS. Neistota vyplýva z postupu DR, ktorý dáta získané zo štúdie OTUS aplikuje na populáciu štúdie SOLSTICE, akoby boli tieto populácie zameniteľné a mali rovnaké východiskové charakteristiky. Mieru neistoty, vyplývajúcu z tohto postupu, považujeme za miernu.
- Náklady na IAT liečbu môžu byť nadhodnotené, nakoľko DR pri modelovaní nákladov na liečbu VGAN vychádza z indukčných dávok VGAN, ktoré aplikuje počas celej dĺžky liečby, hoci SPC umožňuje indukčnú dávkovaciu schému len počas úvodných 21 dní liečby.
- Prechodové pravdepodobnosti prvej rekurencie boli odvodené od výsledkov post hoc exploračnej analýzy ukazovateľa klinicky relevantná rekurencia (KRR) v štúdiu SOLSTICE. NIHO uprednostňuje vo FEM použitie dopredu špecifikovaných ukazovateľov, nakoľko tieto sa vyznačujú vyššou validitou.
- Zdrojom neistoty je nastavenie IAT ako jedinej následnej liečby. Máme za to, že takéto nastavenie nemusí reflektovať klinickú prax na Slovensku po zaradení lieku Livtency do ZKL. Predpokladáme, že následná liečba by po zaradení MARI do ZKL bude pozostávať z IAT liečby a aj liečby MARI.
- Neistotu vyvoláva frekvencia monitorovania krvného obrazu za obdobie 12 týždňov (cyklus 0.-2.), nakoľko frekvencia monitorovania krvného obrazu v značnej miere súvisí s individuálnym zdravotným stavom pacienta. Neistotu, vzhľadom na nízky dopad na ICUR, hodnotíme ako miernu.
- DR nezohľadňuje náklad na ambulantnú návštevu lekára. DR síce zohľadňuje náklad na monitoring zdravotného stavu, ale neuvažuje nad nákladom za návštevu ambulancie, kedy špecialista vyhodnotí laboratórne výsledky.
- Zdrojom neistoty je aj nezapočítanie odpadu za nespotrebované balenia lieku Livtency.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Livtency v predmetnej indikácii v tretí rok vo výške ■■■ €, ak by bola dohodnutá zľava vo výške ■■■ %. Čistý dopad na rozpočet je vo výške ■■■ €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou mierou neistoty, ktorá spočíva v neistote pri počte vhodných pacientov a penetrácii trhu. DR odhadol počet pacientov pomocou kritérií refraktérnosti, avšak nezahrnul počty pacientov z bodov b) a c) z indikačného obmedzenia (IO). V prípade ponechania b) a c) v IO by bol odhad NIHO podhodnotený.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

Spoločnosť PharmIn pre DR odvodila počet pacientov vstupujúcich do modelovania dopadu na rozpočet na základe prípadovej štúdie vykonanej vo všetkých transplantologických centrách v SR [35]. V rámci vykonanej prípadovej štúdie boli zozbierané jednotlivé kazuistiky spĺňajúce požadovanú indikáciu lieku Livtency (dospelí pacienti po SOT/HSCT s CMV infekciou alebo chorobou, ktorá je refraktérna voči jednej alebo viacerým liečbam). Každé transplantologické centrum, ktoré malo k dátumu 4.4.2023 v dispenzarizácii pacientov vhodných na liečbu MARI, poskytlo plne anonymný zoznam týchto pacientov. Spoločnosť PharmIn zároveň uvádza, že prípadová štúdia vychádzala aj z plne anonymných historických údajov zo zdravotnej dokumentácie pacienta. Predikovaný počet pacientov vhodných na liečbu liekom Livtency DR vyčíslil na ■■■ pacientov pre rok 2023, pričom medziročný nárast počtu vhodných pacientov odhadol na ■■■ % na základe analýzy údajov z prípadovej štúdie. DR pre liek Livtency predpokladá 100 % penetráciu trhu. Počty pacientov zaokrúhlené na celé čísla pre obdobia po 12 mesiacoch sumarizuje Tabuľka 36. DR predpokladá zaradenie lieku Livtency do ZKL od 05/2024. Predpokladaný počet pacientov vstupujúcich na liečbu za prvých 12 mesiacov je tak približne rovnomerne rozdelený v období 05/2024 – 04/2025 vrátane. Počty pacientov zaokrúhlené na celé čísla podľa rokov sumarizuje Tabuľka 37.

Tabuľka 36: Predpokladaný počet pacientov vhodných na liečbu liekom Livtency, rozpočítané na obdobia po 12 mesiacoch

	1- 12 mesiacov*	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov	37 - 48 mesiacov	49 - 60 mesiacov
Počet vhodných pacientov	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

*Predpokladaný počet vhodných pacientov pre 1. obdobie vychádza z roku 2023, kedy počet vhodných pacientov DR odhadol na ■■■

Zdroj: NIHO spracovanie modelu BIA

Tabuľka 37: Predpokladaný počet pacientov vhodných na liečbu liekom Livtency, rozpočítané na roky

	2024*	2025	2026	2027	2028
Počet vhodných pacientov	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

*za čas od 05/2024

Zdroj: NIHO spracovanie modelu BIA

DR predpokladá dĺžku liečby liekom Livtency v súlade s SPC na 8 týždňov, čo si vyžaduje 4 balenia lieku Livtency. Náklady na liečbu DR predpokladá jednorazovo za všetky 4 balenia v rámci 1. mesiaca liečby. Náklad na 1 balenie lieku Livtency bol podľa DR navrhovanej úhrady 13 175,23 €.

Komparačnou liečbou je VGAN podávaný počas 21 dní v indukčnej dávke 2x denne 2 tablety. Dĺžka liečby 21 dní je v súlade s dĺžkou indukčnej liečby podľa SPC lieku Valdamin. DR predpokladá náklad na komparačnú liečbu ako cenu za 2 balenia lieku Valdamin vo veľkosti 60 tablet, čím zohľadňuje spotrebu aj s odpadom. Náklad na 1 balenie lieku s obsahom liečiva VGAN je v súlade s aktuálnou cenou lieku Valdamin 790,66 € podľa ZKL pre 11/2023.

Celkový náklad na liečbu liekom Livtency/Valdamin je tvorený násobkom počtu pacientov v príslušnom období a nákladom na liečbu. Tabuľka 38 uvádza náklad na celú liečbu pre liek Livtency a Valdamin.

Tabuľka 38: Náklad na celú liečbu liekmi Livtency a Valdamin podľa DR v dopade na rozpočet

Liek	Denná spotreba	Dĺžka liečby	Veľkosť balenia lieku	Počet balení lieku potrebný na príslušnú dĺžku liečby	Zaokrúhlený počet balení	Náklad na 1 balenie	Náklad na celú liečbu
Livtency	4 tbl	8 týždňov (56 dní)	56 tbl	4 balenia	4 balenia	13 175,23 €	52 701 €
Valdamin (VGAN)	4 tbl*	21 dní	60 tbl	1,4 balenia	2 balenia	790,66 €	1 581 €

*vychádza z indukčnej dávkovacej schémy, ktorej dĺžka je určená na 21 dní

Zdroj: NIHO prepočet podľa dopadu na rozpočet podľa DR

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet VZP podľa DR uvádzajú Tabuľka 39 a Tabuľka 40.

Tabuľka 39: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov	■	■	■	■	■
Penetrácia	■	■	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade 13 175,23 €.	■	■	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade 13 175,23 €.	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 40: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet pacientov	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade 13 175,23 €.	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade 13 175,23 €.	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

Nastavenie podľa DR **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Predpokladáme zaradenie lieku Livtency do ZKL k 03/2024.

- Zohľadňujeme dĺžku zotrvania na liečbe (TOT) podľa štúdie SOLSTICE, pričom pre VGAN používame čas na liečbe špecifický pre liečivo VGAN (5,64 týždňa) a nie čas pre IAT liečbu. Toto nastavenie je v súlade s nastavením FEM – viac v časti 5.2.6. V prípade lieku Valdamin sa zmenou tohto nastavenia predĺži dĺžka liečby z pôvodných 21 dní (3 týždne) na 5,64 týždňov, počas ktorých bude liek podávaný v indukčnej dávke 2x2 tablety. Dlhodobé podávanie lieku Valdamin v indukčnej dávke akceptujeme v súlade s nastavením FEM.
- **Akceptujeme** ■■■ % medziročný nárast vhodných pacientov.
- **Akceptujeme** predpoklad DR o počte pacientov vhodných na liečbu MARI vychádzajúci z refraktérnosti, nakoľko táto skupina pacientov zodpovedá cieľovej populácii podľa EMA. V prípade, ak by bol liek Livtency kategorizovaný s formuláciou IO podľa návrhu DR, navýšil by sa počet pacientov a následne aj dopad na rozpočet SR, nakoľko v bodoch b) a c) požadovaného IO DR žiada o hradenie liečby aj v prípade skorých a častých recidív alebo v prípade, ak sú kontraindikované/netolerované zvyšné antivirotiká. DR odhadol počet pacientov pomocou kritérií refraktérnosti, avšak nezahrnul počty pacientov z bodov b) a c) z indikačného obmedzenia (IO). V prípade ponechania b) a c) v IO by bol odhad NIHO podhodnotený.
- **Neakceptujeme** predpoklad o 100 % penetrácii trhu. Aplikujeme penetráciu v prvom roku 60 % a v následných rokoch 95 %. Nižšia penetrácia v prvom roku súvisí s postupným implementovaním nového liečebného postupu. Klinickí experti pre agentúru CADTH sa vyjadrili, že u pacientov po HSCT bude podiel na trhu pravdepodobne nižší v porovnaní s pacientmi po SOT z dôvodu rozvoja GvHD. Častým prejavom GvHD je hnačka a nauzea, čo v prípade tabletovej liekovej formy lieku Livtency môže vyvolať obavy o adekvátnej absorpcii účinnej látky z GIT systému. V tejto skupine pacientov by sa z uvedených dôvodov preferovala i.v. lieková forma oproti p.o. liekovej forme, čím by sa penetrácia trhu v skupine pacientov po HSCT prirodzene znížila [3, str. 127]. NIHO považuje za nerealistické predpokladať 100 % penetráciu trhu aj z dôvodu, že v reálnej praxi sa môžu vyskytnúť aj iné, nepredvídateľné dôvody znemožňujúce podanie lieku Livtency.
- **Neakceptujeme** nerovnomernú distribúciu pacientov nastupujúcich na liečbu v každom mesiaci. Za presnejšie nastavenie považujeme spôsob, kedy pacienti vstupujú na liečbu v každom mesiaci v rovnakom počte.
- Nastavenie nezohľadňujúce zapracovanie mortality **akceptujeme**, nakoľko dĺžka liečby je len 8 týždňov.
- **Akceptujeme**, že nahrádzanou liečbou v BIA je len liečivo VGAN a nie mix komparátorov VGAN, GAN. GAN ako i.v. lieková forma je podávaný v rámci hospitalizácie pacienta, náklad za tento liek je preto pokrytý v náklade za výkon hospitalizácie. Zároveň liečba GAN je vo FEM modelovaná len pre malý podiel pacientov (menej ako 20 % pacientov po HSCT), čo indikuje nízky dopad.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Livtency v tretí rok vo výške ■■■ € a čistý dopad vo výške ■■■ €.

Neistota spočíva hlavne v penetrácii trhu. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 41 a Tabuľka 42).

Tabuľka 41: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028
Počet pacientov so zohľadnením penetrácie	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade 13 175,23 €	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade ■■■ €	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade 13 175,23 €	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade ■■■ €	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet

Tabuľka 42: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 -12 mesiacov	13- 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet pacientov so zohľadnením penetrácie	■	■	■
Hrubý dopad pri požadovanej úhrade 13 175,23 €	■	■	■
Hrubý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade ■ €	■	■	■
Náklady na nahrádzanú liečbu	■	■	■
Čistý dopad pri požadovanej úhrade 13 175,23 €	■	■	■
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade ■ €	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

MARI predstavuje prvé liečivo, ktoré disponuje oficiálnou indikáciou na liečbu refraktérnej formy CMV choroby/infekcie, v klinickom skúšaní zároveň dosiahol dobrý bezpečnostný profil. Súčasný farmakoterapeutický postup liečby refraktérnej formy CMV choroby na Slovensku zahŕňa opätovné nasadenie VGAN/GAN. V prípade život ohrozujúcej CMV choroby sa odporúča aj znížovanie imunosupresie, čo v sebe nesie riziko rejekcie štetu. Pričom je potrebné zdôrazniť, že aj samotná neliečená CMV infekcia zvyšuje riziko rejekcie štetu. V ojedinelých prípadoch odborníci pripúšťajú aj podanie FOS a CID, pričom uvádzajú, že ich časté a závažné nežiaduce účinky limitujú ich použitie. Rejekcia štetu predstavuje pre pacientov po transplantácii srdca alebo pľúc život ohrozujúci stav, u pacientov po transplantácii obličky predčasný návrat do dialyzačného programu. Nezanedbateľný je aj ekonomický

dopad. Odborníci A, B aj C považujú MARI za kľúčové liečivo. Odborníci zdôrazňujú vysokú potrebu nových antivirových a MARI hodnotia ako liečivo s dobrým bezpečnostným profilom. Odborník B vyzdvihuje nemyelosupresívny účinok MARI, čo je benefit obzvlášť u pacientov po alogénnej HSCT. Odborník C zdôrazňuje nefrotoxicitu FOS a CID, čo limituje použitie týchto liečiv po transplantácii obličky, MARI tak predstavuje benefit aj pre túto skupinu pacientov.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie maribaviru ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

LyL vidí možné riziko nerovného prístupu k liečbe jedine v neskorom odhalení/diagnostike CMV infekcie/choroby z dôvodu preťaženia zdravotníckeho systému.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008;)

Odborníci zmieňujú možné ambulantné predpisovanie MARI. Tabletová lieková forma MARI umožňuje jeho p.o. podanie, čo predstavuje nižšiu záťaž pre zdravotný systém, ale aj samotného pacienta v porovnaní s i.v. formou. Podanie MARI je nezávislé od príjmu potravy, na rozdiel od VGAN, ktorý sa má preferenčne podávať po jedle. VGAN je zároveň jedinou p.o. alternatívou. Ostatné antivirové účinné voči CMV (FOS, CID, GAN) sú podávané i.v. SPC lieku Valdamin (VGAN) uvádza, že tablety sa nemajú drviť a ani lámať, nakoľko VGAN je považovaný za potenciálny teratogén a karcinogén u ľudí. Priamemu kontaktu rozložených alebo rozdrvených tabliet s kožou alebo sliznicami sa má preto predchádzať [27]. SPC lieku Livtency uvádza, že tableta sa môže užívať ako celá, rozdrvená alebo ako rozdrvená cez nazogastrickú alebo orogastrickú sondu. Lieková forma nenaznačuje, že by samotné podávanie lieku Livtency bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie vyžadovalo dodatočné zaškolenie zdravotníckeho pracovníka [22].

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

DR navrhuje, aby predpisovanie lieku Livtency bolo preskripčné obmedzené: INF, NEF, HEP, KAR, TRN, DIA, ONK, HEM. Hradenie liečby podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Odborník C uvádza, že predpisovať liek Livtency by mali špecialisti transplantčných centier pre SOT (podľa typu transplantovaného orgánu), tiež aj špecialisti centier pre HSCT.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

LyL uvádza, že opýtaní pacienti s MARI nemali zatiaľ žiadne skúsenosti. Očakávania pacientov zdôrazňujú potrebu rýchlej účinnosti hodnoteného liečiva, čo umožní pacientom sa čím skôr vrátiť do zamestnania, produktívneho života a k denným aktivitám. Zároveň zmieňujú aj zníženie rizika častých recidív CMV choroby.

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Odborník C uvádza, že pacienti nemajú problém s prístupnosťou k liečbe VGAN/GAN, ale ako problematických označuje pacientov, u ktorých sa vytvorí ťažká forma neutropénie ako dôsledok užívania VGAN/GAN a refraktérnych pacientov, kt. na liečbu VGAN a GAN nereagujú. Ani jedna z týchto skupín nemá dostupnú alternatívnu formu liečby, ktorá by nebola off-label. Podľa odborníka B, VGAN a GAN nie je možné podať pacientom po alogénnej HSCT s pancytopéniou (v období, kým nenastane prihojenie štepu alebo ak má štep slabú funkciu z angl. poor graft function) z dôvodu myelosupresívnych NAE. Všetci 3 odborníci sa zhodli, že na Slovensku nie je dostupné genetické testovanie pacientov na rezistenciu CMV. Mnohé zahraničné odporúčania odborných spoločností sa v manažmente

refraktérneho pacienta opierajú práve o potvrdenú/vyvrátenú mutáciu, ktorá podmieňuje rezistenciu voči konkrétnemu antiviroviku. LyL cituje pacientku, podľa ktorej je dostupnosť k liečbe dobrá.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

LyL uvádza, že opýtaní pacienti s MARI nemali zatiaľ žiadne skúsenosti. Refraktérna forma CMV choroby má výrazne negatívny vplyv na bežné fungovanie pacienta, pacient dočasne stráca schopnosť pracovať (PN), v prípade, že nedôjde k včasnej a presnej liečbe, túto schopnosť kvôli trvalým následkom stráca dlhodobo čiastočne alebo úplne. Pacientka pre LyL uvádza: Dvojtyždňové teploty ma vyradili z bežného života, z práce. Únava, ktorá bola nezniesiteľná ma obmedzovala vo všetkom. Liečba refraktérnej formy tak umožní návrat do bežného fungovania. Z dôvodu lepšieho bezpečnostného profilu MARI očakávame pozitívny vplyv v porovnaní s komparátormi.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by podľa LyL mali byť dôslednejšie poučení o možnom rozvoji CMV infekcie a choroby po transplantácii. Príznaky CMV choroby totiž môžu u mnohých vyvolať strach z návratu primárneho onkohematologického ochorenia.

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

SPC lieku Livtency uvádza, že liek je určený dospelým pacientom, nakoľko bezpečnosť a účinnosť LIVTENCITY u pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené. U pacientov do 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. Nakoľko podávanie MARI tehotným ženám nebolo testované, liek Livtency sa neodporúča podávať počas tehotenstva. Testy na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. MARI sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Laktácia má byť počas užívania MARI preventívne ukončená, nie je známe, či sa MARI alebo jeho metabolity vylučujú do mlieka [22].

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informatívneho súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7): Mgr. Nina Královič
Vedúci projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6): Mgr. Lukáš Šeliga, PhD.
Autori: Mgr. Katarína Gáliková
Konzultácie a interná kontrola: MUDr. Matej Palenčár
Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník A: [redacted]
Odborník B: [redacted]
Odborník C: [redacted]
Pacientske organizácie: OZ Lymfoma a Leukémia Slovensko: [redacted]

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Gáliková K., Královič N., Šeliga L., Palenčár M., Kozák D.: Liečivo maribavir (Livtency) na liečbu refraktérnej cytomegalovírusovej (CMV) infekcie a/alebo choroby po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek alebo solídnych orgánov. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 49; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov pacientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] NICE; Final Appraisal Document; použité v 07/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/documents/final-appraisal-determination-document>
- [2] CADTH; Reimbursement Recommendation [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720%20Livtencity%20%20E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation%20\(with%20redactions\)%20KH2_SY%20-%20KH-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720%20Livtencity%20%20E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation%20(with%20redactions)%20KH2_SY%20-%20KH-meta.pdf)
- [3] CADTH; Reimbursement Review; použité v 07/2023 <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0720-Livtencity.pdf>
- [4] DR; Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Livtencity. Farmakoekonomický rozbor; ID konania 29059; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29059>
- [5] British Transplantation Society (BTS); UK GUIDELINE ON PREVENTION AND MANAGEMENT OF CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTION AND DISEASE FOLLOWING SOLID ORGAN TRANSPLANTATION; použité v 08/2023; <https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/>
- [6] Haidar, G., Boeckh, M., & Singh, N. (2020). Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: state of the evidence. *The Journal of infectious diseases*, 221(Supplement_1), S23-S31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7057778/>
- [7] Ramanan, P., & Razonable, R. R. (2013). Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infection & chemotherapy*, 45(3), 260-271. <https://synapse.koreamed.org/articles/1035257>
- [8] UpToDate; John R. Wingard; Prevention of viral infections in hematopoietic cell transplant recipients; sprístupnené 21.7.2023; <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-viral-infections-in-hematopoietic-cell-transplant-recipients>
- [9] Jakharia, N., Howard, D., & Riedel, D. J. (2021). CMV infection in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment strategies. *Current treatment options in infectious diseases*, 13, 123-140; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8294301/>
- [10] Hakki, M., Aitken, S. L., Danziger-Isakov, L., Michaels, M. G., Carpenter, P. A., Chemaly, R. F., ... & Marty, F. M. (2021). American Society for Transplantation and Cellular Therapy series:# 3—prevention of cytomegalovirus infection and disease after hematopoietic cell transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, 27(9), 707-719. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666636721008927>
- [11] Kotton, C. N., Kumar, D., Caliendo, A. M., Huprikar, S., Chou, S., Danziger-Isakov, L., ... & The Transplantation Society International CMV Consensus Group. (2018). The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*, 102(6), 900-931.; <https://infectiousdiseases.med.wayne.edu/pdfs/cmvsolid2018.pdf>
- [12] Prehľadové články; Hučková D., Kollárová K.; Infekcie vyvolané cytomegalovírusom - diagnostika a terapia; https://www.newslab.sk/wp-content/uploads/2017/01/Newslab_2_2016_Infekcie-vyvolan%C3%A9-cytomegalov%C3%ADrusom_Hu%C4%8Dkov%C3%A1_Koll%C3%A1rov%C3%A1.pdf
- [13] Ljungman, P., Boeckh, M., Hirsch, H. H., Josephson, F., Lundgren, J., Nichols, G., ... & Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. (2016). Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*, ciw668.; <https://academic.oup.com/cid/article/64/1/87/2354572>
- [14] Azevedo, L. S., Pierrotti, L. C., Abdala, E., Costa, S. F., Strabelli, T. M. V., Campos, S. V., ... & Marques, H. H. D. S. (2015). Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics*, 70, 515-523.; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496754/pdf/cln-70-07-515.pdf>

- [15] Ljungman, P., Hakki, M., & Boeckh, M. (2011). Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematology/Oncology Clinics*, 25(1), 151-169.;
https://infectiousdiseases.med.wayne.edu/pdfs/cytomegalovirus_in_hematopoietic_stem_cell_transplant_recipients.pdf
- [16] Boeckh, M., & Ljungman, P. (2009). How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113(23), 5711-5719.;
<https://ashpublications.org/blood/article/113/23/5711/25934/How-we-treat-cytomegalovirus-in-hematopoietic-cell>
- [17] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Prevymis; použité 07/2023
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevymis-epar-product-information_sk.pdf
- [18] Ljungman, P., de la Camara, R., Robin, C., Crocchiolo, R., Einsele, H., Hill, J. A., ... & Ward, K. N. (2019). Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases*, 19(8), e260-e272. <http://medi-guide.meditool.cn/ympdf/8F609FF6-7365-3988-2D60-D11977F9C376.pdf>
- [19] Reusser, P., Einsele, H., Lee, J., Volin, L., Rovira, M., Engelhard, D., ... & Ljungman, P. (2002). Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation: Presented in part at the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September 1999 (abstract H144). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 99(4), 1159-1164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11830461/>
- [20] Yong, M. K., Shigle, T. L., Kim, Y. J., Carpenter, P. A., Chemaly, R. F., & Papanicolaou, G. A. (2021). American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series:# 4-Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, 27(12), 957-967. <https://www.astctjournal.org/action/showPdf?pii=S2666-6367%2821%2901252-5>
- [21] Livtency (maribavir); Mechanism of action; použité 07/2023; <https://www.livtency.com/moa>
- [22] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Livtency; použité 07/2023;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livtency-epar-product-information_sk.pdf
- [23] EMA; Livtency; použité 07/2023; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-13-1133>
- [24] EMA; Livtency; použité 07/2023; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-07-519>
- [25] EMA; Livtency; použité 07/2023;
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livtency#authorisation-details-section>
- [26] ŠUKL; SPC lieku Cymevene dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=27286; použité 08/2023
- [27] ŠUKL; SPC lieku Valdamin dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=2711B; použité 08/2023
- [28] MZSR; Skupinové povolenie MZSR na použitie neregistrovaného lieku Foscavir dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>; použité 08/2023
- [29] EMA; SPC lieku Vistide; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vistide-epar-product-information_en.pdf; použité 08/2023
- [30] MZSR; Skupinové povolenie MZSR na použitie neregistrovaného lieku Cidofovir dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovanych-liekov>; použité 08/2023

- [31] EMA; Vistide Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union; použité 07/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-vistide-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf
- [32] EMA; List of nationally authorised medicinal products - Active substance: cidofovir; použité 07/2023; https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cidofovir-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00010558/201906_en.pdf
- [33] ŠÚKL; SPC lieku Foscarnet Tillomed; https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=2376E; použité 07/2023;
- [34] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku Vistide (Cidofovir) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vistide-epar-product-information_en.pdf
- [35] Ondrušová, M., Bónová, M., Vándor Svidová, S., Chrastina, M.: Manažment liečby a nákladovosť vybranej zdravotnej starostlivosti o dospelých pacientov s cytomegalovírusovou infekciou a/alebo chorobou, ktorá je refraktérna (s rezistenciou alebo bez nej) voči jednej alebo viacerým predchádzajúcim liečbam u dospelých pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek alebo solídnych orgánov. Bratislava, Pharm-In 2023. Vydané ako elektronická publikácia, www.pharmin.sk, 2023.
- [36] DR; A1N Žiadosť o zaradenie lieku do Zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku a jej prílohy; ID návrhu 29059; Odborné stanovisko – doc. Zilinska _Odborne stanovisko SOT; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Requestor/Details/29059> ; použité 09/2023
- [37] NICE, Maribavir for treating refractory or resistant cytomegalovirus infection after transplant [ID3900] Committee Papers; ; použité 07/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11321033005>
- [38] DR; A1N Žiadosť o zaradenie lieku do Zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku a jej prílohy; ID návrhu 29059; Odborné stanovisko – HSCT_doc. MUDr-L. Drgoňa; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29059>; použité 08/2023
- [39] Datasets spotreby humánnych liekov v SR dostupné na: https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Spotreba_humannych_liekov_zdravotnickych_pomocok_dietetickych_potravín_SR/Pages/Datasety-spotreby-humannych-liekov-v-Slovenskej-republike.aspx ; použité 08/2023
- [40] DR; A1N Žiadosť o zaradenie lieku do Zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku a jej prílohy; ID návrhu 29059; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29059>
- [41] Euroqol; EQ-5D; <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>; použité 08/2023
- [42] QualityMetric; SF-36v2; <https://www.qualitymetric.com/health-surveys/the-sf-36v2-health-survey/>; použité 08/2023
- [43] Avery, R. K., Alain, S., Alexander, B. D., Blumberg, E. A., Chemaly, R. F., Cordonnier, C., ... & SOLSTICE Trial Investigators. (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.
- [44] Protokol štúdie SOLSTICE NCT02931539; https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/39/NCT02931539/Prot_000.pdf; použité 08/2023
- [45] Takeda; Takeda Completes Acquisition of Shire, Becoming a Global, Values-based, R&D-Driven Biopharmaceutical Leader <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2019/takeda-completes-acquisition-of-shire-becoming-a-global-values-based-rd-driven-biopharmaceutical-leader/>; použité 08/2023
- [46] NICE; Public committee slides; Maribavir for treating refractory or resistant cytomegalovirus infection after transplant <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/documents/1>; použité 08/2023
- [47] Supplement; Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial; https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/cid/75/4/10.1093_cid_ciab988/2/ciab988_suppl_supplementary_materials.pdf?Expires=1694082220&Signature=An3nhRDYfbpmRjlyMlyALw9nlsgrweYkgybq3vFfOX2xsm9spWLyqYd9VAn18nhDCqBVJ6Dm3f19z3VuqOCh0Q2vOWGlu3Q-mWNfn4qoHYuzD-MMkpVW8Np6eFdEsZHnYuvrkFb-

[o~gjlKwZglC5tClsW4ZcaTkNChodcetJgxJ2gCz~7kSNCMwyNtEDRdxBRYN1KCSHGmiOgFVfGRWHxexXNjrKDY9D13pxb3iegGxM~W~Sx0ais~HwcXyVWaNV4SbU8sPffYl02nduEAF7GjePp8rQq988oDCWPgRufNGDvsinUHSA4EzB0M52qXd8khs5KThzly9HMT43ZSbEg_&Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA;](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30329038/)

[48] SOLSTICE - Clinical study protocol; https://storage.googleapis.com/ctgov2-large-docs/39/NCT02931539/Prot_000.pdf; použité 09/2023

[49] Clinical Trials; Maribavir for Treatment of Resistant or Refractory CMV Infections in Transplant Recipients NCT01611974; <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01611974>; použité 08/2023

[50] Papanicolaou, G. A., Silveira, F. P., Langston, A. A., Pereira, M. R., Avery, R. K., Uknis, M., ... & 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; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30329038/>

[51] Maertens, J., Cordonnier, C., Jaksch, P., Poiré, X., Uknis, M., Wu, J., ... & Villano, S. (2019). Maribavir for preemptive treatment of cytomegalovirus reactivation. *New England Journal of Medicine*, 381(12), 1136-1147.

[52] Supplementary Appendix; Maertens, J., Cordonnier, C., Jaksch, P., Poiré, X., Uknis, M., Wu, J., ... & Villano, S. (2019). Maribavir for preemptive treatment of cytomegalovirus reactivation. *New England Journal of Medicine*, 381(12), 1136-1147. https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1714656/suppl_file/nejmoa1714656_appendix.pdf

[53] Clinical Trials; A Study on Cytomegalovirus (CMV) Infection Outcomes Among Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Participants in Europe and Canada; <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05571137>; použité: 10/2023

[54] Clinical Trials; A Study on Cytomegalovirus (CMV) Infection Outcomes Among Solid Organ Transplant (SOT) Participants in Europe and Canada <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576805>; použité: 10/2023

[55] Chemaly, R. F., Chou, S., Einsele, H., Griffiths, P., Avery, R., Razonable, R. R., ... & Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. (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.

[56] Livtency (maribavir); SOLSTICE trial; <https://www.livtency.com/efficacy>; použité 08/2023

[57] Hakimi, Z., Aballéa, S., Ferchichi, S., Scharn, M., Odeyemi, I. A., Toumi, M., & Saliba, F. (2017). Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. *Transplant Infectious Disease*, 19(5), e12732.

[58] Hahn, T., McCarthy Jr, P. L., Zhang, M. J., Wang, D., Arora, M., Frangoul, H., ... & Ringdén, O. (2008). Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 26(35), 5728.

[59] Cantoni, N., Hirsch, H. H., Khanna, N., Gerull, S., Buser, A., Bucher, C., ... & Stern, M. (2010). Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biology of blood and marrow transplantation*, 16(9), 1309-1314.

[60] NICE; Public committee slides; Maribavir for treating refractory or resistant cytomegalovirus infection after transplant; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/documents/1-2>; použité 11/2023

[61] Martin, P. J., Counts Jr, G. W., Appelbaum, F. R., Lee, S. J., Sanders, J. E., Deeg, H. J., ... & Storer, B. E. (2010). Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology*, 28(6), 1011.

[62] Miller, R. J., Clarke, B. A., Howlett, J. G., Khush, K. K., Teuteberg, J. J., & Haddad, F. (2019). Outcomes in patients undergoing cardiac retransplantation: a propensity matched cohort analysis of the UNOS Registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38(10), 1067-1074.

[63] Panchal, H., Muskovich, J., Patterson, J., Schroder, P. M., & Ortiz, J. (2015). Expanded criteria donor kidneys for retransplantation United Network for Organ Sharing update: proceed with caution. *Transplant International*, 28(8), 990-999.

- [64] Kawut, S. M., Lederer, D. J., Keshavjee, S., Wilt, J. S., Daly, T., D'Ovidio, F., ... & Barr, M. L. (2008). Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 177(1), 114-120.
- [65] Kim, H. J., Larson, J. J., Lim, Y. S., Kim, W. R., Pedersen, R. A., Therneau, T. M., & Rosen, C. B. (2010). Impact of MELD on waitlist outcome of retransplant candidates. *American Journal of Transplantation*, 10(12), 2652-2657.
- [66] Szende, A., Janssen, B., & Cabases, J. (2014). Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D.
- [67] Sullivan, P. W., Slejko, J. F., Sculpher, M. J., & Ghushchyan, V. (2011). Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Medical Decision Making*, 31(6), 800-804
- [68] Ossa, D. F., Briggs, A., McIntosh, E., Cowell, W., Littlewood, T., & Sculpher, M. (2007). Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. *Pharmacoeconomics*, 25, 223-237.
- [69] Nafees, B., Lloyd, A. J., Dewilde, S., Rajan, N., & Lorenzo, M. (2017). Health state utilities in non-small cell lung cancer: an international study. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 13(5), e195-e203.
- [70] Bullement, A., Nathan, P., Willis, A., Amin, A., Lilley, C., Stapelkamp, C., ... & Bharmal, M. (2019). Cost effectiveness of avelumab for metastatic Merkel cell carcinoma. *Pharmacoeconomics-open*, 3, 377-390.
- [71] Beusterien, K. M., Davies, J., Leach, M., Meiklejohn, D., Grinspan, J. L., O'Toole, A., & Bramham-Jones, S. (2010). Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes*, 8(1), 1-9.
- [72] Tolley, K., Goad, C., Yi, Y., Maroudas, P., Haiderali, A., & Thompson, G. (2013). Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European Journal of Health Economics*, 14, 749-759.
- [73] Szende, A., Janssen, B., & Cabases, J. (2014). Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D.
- [74] Ara R, Brazier JE; Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice; *Value Health* 13(5); 2010; p.509-18; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>
- [75] Centrum pre klasifikačný systém SR; Celoslovenská referenčná základná sadzba pre rok 2023; *Zakladne_sadzby_2023_noveRV*; dostupné na: <https://www.cksdrg.sk/sk/documents> ; použité 10/2023
- [76] MZSR; Databáza jednotkových nákladov; OAHTA 2021/Databáza jednotkových zdravotných nákladov/Január 2022 dostupné na: <https://www.health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov> ; použité 10/2023

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií bez konfliktu záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo maribavir (Livtency) na liečbu CMV infekcie a/alebo choroby u pacientov po SOT/HSCT

Indikácia: cytomegalovírusovej (CMV) infekcie a/alebo choroby, ktorá je refraktérna (s rezistenciou alebo bez nej) voči jednej alebo viacerým predchádzajúcim liečbam vrátane gancikloviru, valgancikloviru, cidofoviru alebo foskarnetu u dospelých pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) alebo solídnych orgánov (SOT).

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.</p> <p>Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlasenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii <i>Participácia</i> na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. • Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Martin, Jesseniova lekárska fakulta UK Slovenská transplantologická spoločnosť SLS
Pracovná pozícia	[REDACTED]
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uved'te):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pokles vírusovej nálože, ústup klinických ťažkostí 2. Pokles vírusovej nálože, ústup klinických ťažkostí 3. áno

<p>3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?</p>	
<p>A0023</p> <p>1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom?</p> <p>2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.</p>	<p>1. 20-50/rok</p> <p>2. Áno – viac efektívne v prípade recidivujúcej CMV replikácie, pacienti vo vysokom riziku pre CMV chorobu (CMV IgG-)</p>
<p>A0001</p> <p>Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?</p>	
<p>A0025, A0024, B0001</p> <p>Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi?</p> <p>1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi?</p> <p>2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi?</p> <p>3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?</p> <p>4. V prípade neexistencie ŠDTP, podľa akých postupov sa riadite?</p> <p>5. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniah nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p> <p>6. Čo je zaužívaná predchádzajúca liečba (liečba v predchádzajúcich líniah pred hodnoteným liečivom)?</p> <p>7. Pri akých hodnotách virémie/vírusovej nálože v krvi pacienta zahajujete preemptívnu terapiu?</p> <p>8. Za aké dlhé časové obdobie liečby pacienta zvažujete možnú rezistenciu CMV, v prípade, ak nenastáva pokles virémie (za predpokladu efektívnej dávky antivirotika)?</p> <p>9. Aké nástroje používate na potvrdenie rezistentnej formy CMV? Používajú sa v slovenských podmienkach genetické testy na určenie rezistencie CMV (mutácie UL97/UL54)?</p> <p>10. Existujú pacienti (ak áno, aký je ich podiel), u ktorých nie sú ganciklovir a valganciklovir považované za lieky 1. voľby?</p> <p>11. Sú cytotoxické lymfocyty a hyperimúnne globulíny súčasťou</p>	<p>1. CMV PCR</p> <p>2. Valganciklovir/ganciklovir</p> <p>3. nie</p> <p>4. dostupné odporúčania KDIGO prípadne recentne publikované práce ohľadne stratégií v liečbe CMV</p> <p>5. liečba po hodnotenom liečive nie je dostupná</p> <p>6. ganciklovir i.v., valganciklovir per os</p> <p>7. CMV virémia (bez klinických prejavov): 1000 cop/ml resp. pri klinicky vyznačenej CMV chorobe bez ohľadu na virémiu</p> <p>8. Vzostup CMV nálože o 1 log₁₀ po minimálne 2 týždňoch adekvátnej liečby</p> <p>9.</p> <p>10. Známa alergická reakcia resp. ťažká leukopénia s neutropéniou (relatívna kontraindikácia)</p> <p>11. nie</p>

klinickej praxe na Slovensku v danej indikácii?	
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	nie
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.	nie
G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?	
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • nie • •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Liečivo považujem za kľúčové v liečbe CMV infekcie/choroby u refraktérnych/ffostentných pacientov • Dostupnosť ďalšej liečby CMV infekcie/choroby bude viesť aj k zlepšeniu prežívania pacientov a štepov • • • 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup odborníka C

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

<p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikladajte ho do dokumentu. Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava
Pracovná pozícia	[REDACTED]
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input checked="" type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input checked="" type="checkbox"/> iné (uveďte): transplantačný nefrológ
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	1. CMV DNA virémia, CMV infekcia/choroba, funkcia štepu, QoL 2. Pokles/vymiznutie CMV DNA virémie (stav bez infekcie) a jej dlhodobé pretrvanie bez opakovaného vzplanutia, resp. bez pretrvávajúcej CMV DNA virémie (opakovaná, resp. pretrvávajúca CMV infekcia). Liečba bez významnej toxicity a iných NÚ, optimálna/zlepšená funkcia štepu. 3. Áno, hodnotené liečivo preukázalo dosiahnutie klírens CMV DNA u signifikantne vyššieho počtu pacientov v porovnaní so štandardne používanou liečbou (ganciklovir, valganciklovir), pri zvládnuteľnom/manažovateľnom výskyte NÚ (bez závažnej neutropénie, nefrotoxicity)
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	1. 34 - na základe referovaných pacientov z SOT centier na Slovensku 2. Áno, pre pacientov s CMV infekciou refraktérnou na anti-CMV liečbu gancyklovirom/valgancyklovirom, s častými a skorými recidívami (opakovaná virémia) po vysadení štandardnej profylaxie /štandardnej liečby (valganciklovir, ganciklovir) , s preukázanou virémiou aj počas užívania profylaxie / liečby CMV. Pacienti so závažnými NÚ – napr. neutropénia až agranulocytóza, trombocytopenia.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	V oblasti orgánových transplantácií – nie
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)?	1. Pravidelný skrining CMV-PCR v prvom roku po orgánovej transplantácii alebo pri podozrení na CMV chorobu (klinické príznaky) alebo pri zhoršení funkcie štepu Zlatý štandard - priamy dôkaz CMV v sére, resp. v iných telesných tekutinách (moč) a tkanivách pomocou PCR. 2. Ganciklovir, valganciklovir 3. Nie 4. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation

<ol style="list-style-type: none"> 4. V prípade neexistencie ŠDTP, podľa akých postupov sa riadite? 5. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach nasledujúcich po hodnotenom liečive)? 6. Čo je zaužívaná predchádzajúca liečba (liečba v predchádzajúcich líniiach pred hodnoteným liečivom)? 7. Pri akých hodnotách virémie/vírusovej nálože v krvi pacienta zahajujete preemptívnu terapiu? 8. Za aké dlhé časové obdobie liečby pacienta zvažujete možnú rezistenciu CMV, v prípade, ak nenastáva pokles virémie (za predpokladu efektívnej dávky antivirotika)? 9. Aké nástroje používate na potvrdenie rezistentnej formy CMV? Používajú sa v slovenských podmienkach genetické testy na určenie rezistencie CMV (mutácie UL97/UL54)? 10. Existujú pacienti (ak áno, aký je ich podiel), u ktorých nie sú ganciklovir a valganciklovir považované za lieky 1. voľby? 11. Sú cytotoxické lymfocyty a hyperimúnne globulíny súčasťou klinickej praxe na Slovensku v danej indikácii? 	<p>KDIGO, SPC produktov a najnovších skúseností/doporučení prezentovaných na svetových kongresoch</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. U pacientov po obličkových transplantáciách opakovaná, niekedy aj dlhodobá liečba ganciklovirom (resp. počas hospit. Ganciklovirom), nakoľko iné možnosti (foscarnet alebo cidofovir sú nefrotoxicke a liečba off-label), v hepato-programe dlhodobejšie len 1 pacient (letermovir), v kardio-programe dlhodobejšie len 1 pacient (foscarnet) 6. Ganciklovir, valganciklovir 7. U väčšiny pacientov preemptívnej liečbe predchádza profylaktická liečba, počas ktorej sa CMV nereplikuje, ale pacient si nevytvára ani protektívne protilátky. Preto u pacienta po ukončení profylaxie začne CMV replikovať. Obvykle sa začína preemptívna liečba pri virémii (plná krv) pri hodnote 1000 cpp/ml. 8. Rezistenciu nevieme určiť, nakoľko na Slovensku nie sú dostupné genetické testy, hovoríme skôr o refrakterite na podávanú liečbu. Pri preemptívnej liečbe je obvyklý interval sledovania á 4 týždne, pri liečbe v dôsledku klinickej potreby á 14 dní. Ak nedôjde k poklesu CMV DNA virémie pri prvej kontrole, uvažujeme o refrakterite na liečbu, event. pri zhoršení prejavov CMV choroby napriek adekvátnej liečbe. 9. Nie sú dostupné, nakoľko v súčasnosti nie je možné na Slovensku štandardne vyšetriť rezistenciu genetickými testami. 10. Nemám takú vedomosť. V prípade profylaxie a aj liečby CMV infekcie sú ganciklovir/ valganciklovir vždy liekmi 1. Voľby. 11. Nie sú.
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Ganciklovir a valganciklovir indikuje príslušný špecialista transplantáčného centra (napr. nefrológ, hepatológ, kardiológ, pneumológ), ganciklovir (i.v.) sa podáva počas hospitalizácie v príslušnom TC, valganciklovir (p.o.) je predpisovaný ambulantne.</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>Na Slovensku nemajú pacienti problém s prístupnosťou k liečbe ganciklovirom/valganciklovirom, problém je, ak je liečba spojená so závažnými NÚ (napr. ťažká neutropénia) alebo na liečbu nereagujú – predpoklad rezistencie.</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	<p>Liek Livtencity prináša novú možnosť liečby CMV infekcie/choroby u pacientov po SOT a HSCT. V súčasnosti nie je dostupný žiaden registrovaný liek s indikáciou liečby refraktérnej CMV infekcie/choroby. V súčasnosti používané anti-CMV vírusové lieky (foscarnet, cidofovir) sa používajú off-label a majú významné NÚ, napr. nefrotoxicita.</p>
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Lekári - špecialisti transplantáčných centier pre solídne orgány (podľa typu transplantovaného orgánu), tiež aj špecialisti centier pre transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek. INF, NEF, HEP, KAR, TRN, DIA, ONK, HEM</p>

	V prípade refraktérnej CMV infekcie (choroby), ak nepoklesla CMV DNA virémia po dvoch týždňoch adekvátnej antivírusovej liečby, vyskytujú sa opakované recidívy a podávaná štandardná liečba nie je tolerovaná prípadne je kontraindikovaná.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • V súčasnosti chýba alternatívna antivírusová CMV liečba ku gancikloviru/valgancikloviru v prípade refrakterity • Dôležitý aspekt je možnosť ambulantnej liečby • Foscarnet, cidofovir – len pre i.v. podanie a známa toxicita, ktoré môžu viesť k poddávkovaniu pacientov • Znižovanie imunosupresie u pacientov s refraktérnou CMV chorobou nesie riziko rejekcie, predčasnej straty štepu, čo v prípade pacientov po transplantácii srdca, pečene alebo pľúc znamená smrť pacienta, u pacientov po transplantácii obličky predčasný návrad do chron. dial. programu (aj s nezanedbateľnými ekonomickými dôsledkami)
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:	
<ul style="list-style-type: none"> • Medicínska potreba nových účinných antivirov na liečbu CMV s nízkym potenciálom NÚ u pacientov s refrakteritou event. s podozrením na refrakteritu • Možnosť ambulantnej liečby • CMV choroba je vážnou a častou komplikáciou po orgánovej transplantácii s potenciálom dlhodobých komplikácií až straty štepu či úmrtia • Dostupné alternatívy (foscarnet, cidofovir) sú len na iv podanie, nefrotoxicke plus iné závažné NÚ a len na „off-label“ liečbu 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka B

Liečivo maribavir (Livtency) na liečbu CMV infekcie a/alebo choroby u pacientov po SOT/HSCT

Indikácia: cytomegalovírusovej (CMV) infekcie a/alebo choroby, ktorá je refraktérna (s rezistenciou alebo bez nej) voči jednej alebo viacerým predchádzajúcim liečbam vrátane gancikloviru, valgancikloviru, cidofoviru alebo foscarnetu u dospelých pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) alebo solídnych orgánov (SOT).

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím Vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníka. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlasenie o konflikte záujmov*, ktorý nájdete v sekcii *Participácia* na www.niho.sk.

Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:

- Do tohto dokumentu prosím nevkładajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho, ale neprikładajte ho do dokumentu.

<ul style="list-style-type: none"> • Neuvádzajte zdravotné informácie, ktoré by mohli identifikovať inú osobu (pacienta). • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	[REDACTED]
Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Bratislava, Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a SZU
Pracovná pozícia	[REDACTED]
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	<input type="checkbox"/> zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov <input checked="" type="checkbox"/> špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením <input type="checkbox"/> iné (uveďte):
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 4. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 5. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 6. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasnou štandardnou liečbou predmetného ochorenia na Slovensku?	4. Klírens CMV virémie určenej na základe počtu kópií CMV-DNA v krvi, resp. pri CMV chorobe prípadne z BAL, liquoru 5. Pokles počtu kópií CMV-DNA pod detekovateľný limit (cca pod 100 kópií/ml) 6. V súčasnosti štandardná liečba refraktérnej CMV infekcie / choroby nie je
A0023 3. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 4. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, napíšte, prosím, ktoré.	3. Približne 15 pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek (TKB) ročne 4. Liečivo by mohlo byť menej účinné v ojedinelých prípadoch s geneticky potvrdenou mutáciou na maribavir (vyšetrenie nie je dostupné v SR)
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo používané nad rámec SPC (tzv. off label)?	V súčasnosti nepoužívané off-label (perspektívne potenciálne použitie liečiva off-label v 1. línii liečby u pacientov po alogénnej TKB s CMV infekciou/chorobou v období pred prihodením štepu alebo so slabou funkciou štepu, aby sa zabránilo myelosupresívneho účinku gancikloviru / valgancikloviru)
A0025, A0024, B0001 Aká je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 12. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 13. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 14. Existujú národné štandardné postupy (ŠDTP)? 15. V prípade neexistencie ŠDTP, podľa akých postupov sa riadite? 16. Čo je zaužívaná následná liečba (liečba v ďalších líniiach)	12. Na základe určenia CMV virémie (počet CMV-DNA kópií/ml) raz týždenne do dňa +100 po TKB, raz za 14-30 dní do dňa +180 po TKB 13. Ganciklovir alebo valganciklovir v 1. línii liečby CMV infekcie / choroby; foscarnet a cidofovir sa používajú veľmi ojedinele (1-2 pacienti/2-3 roky), nakoľko lieky nie sú registrované v SR, resp. cidofovir má nepriaznivý profil vedľajších účinkov 14. nie 15. podľa inštitucionálnych postupov (jednotlivé Transplantačné centrá majú vlastné postupy)

<p>nasledujúcich po hodnotenom liečive)?</p> <p>17. Čo je zaužívaná predchádzajúca liečba (liečba v predchádzajúcich líniiach pred hodnoteným liečivom)?</p> <p>18. Pri akých hodnotách virémie/vírusovej nálože v krvi pacienta zahajujete preemptívnu terapiu?</p> <p>19. Za aké dlhé časové obdobie liečby pacienta zvažujete možnú rezistenciu CMV, v prípade, ak nenastáva pokles virémie (za predpokladu efektívnej dávky antivirotika)?</p> <p>20. Aké nástroje používate na potvrdenie rezistentnej formy CMV? Používajú sa v slovenských podmienkach genetické testy na určenie rezistencie CMV (mutácie UL97/UL54)?</p> <p>21. Existujú pacienti (ak áno, aký je ich podiel), u ktorých nie sú ganciklovir a valganciklovir považované za lieky 1. voľby?</p> <p>22. Sú cytotoxické lymfocyty a hyperimúnne globulíny súčasťou klinickej praxe na Slovensku v danej indikácii?</p>	<p>16. hodnotené liečivo je prvé (nie sú známe štúdie o následnej liečbe)</p> <p>17. ganciklovir alebo valganciklovir</p> <p>18. viac ako 1000 CMV-DNA kópií / ml (v plnej krvi)</p> <p>19. ≥ 14 dní od začiatku liečby</p> <p>20. Predpokladáme možnú rezistenciu na základe chýbania odpovede na liečbu (vyšetrenia na rezistenciu nie sú dostupné v SR)</p> <p>21. Pacienti po alogénnej TKB s pancytopeniou – v období do prihojenia štepu alebo slabou funkciou štepu (poor graft function) – asi 10-20% pacientov; (ganciklovir a valganciklovir nie je možné podať pre ich hematotoxické (myelosupresívne) účinky</p> <p>22. Nie</p>
<p>B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte (napr. v akých priestoroch) je starostlivosť poskytovaná?</p>	<p>Lekár so špecializáciou hematológ – ganciklovir počas hospitalizácie na Transplantačnom centre/inom lôžkovom odd., p.o. lieky – valganciklovir, hodnotené liečivo – možné podanie ambulantne</p>
<p>Etické a organizačné aspekty</p>	
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?</p>	<p>nie</p>
<p>F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role (napr. používanie technológie môže zmeniť Váš vzťah s pacientom, jej predpisovanie je v rozpore s Vaším presvedčením a pod.)? Ak áno, popíšte, prosím, tieto výzvy.</p>	
<p>G0009 Kto by mal podľa Vás mať možnosť hodnotené liečivo predpisovať a pri splnení akých kritérií?</p>	<p>Hematológ Kritérium: chýbanie odpovede na liečbu 1. línie (nedostatočný pokles CMV-DNA kópií/ml v krvi)</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	

Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebne zaradenie ďalších anti-CMV liekov do kategorizačného zoznamu liekov • Zabezpečenie dostupnosti vyšetrenia na dôkaz CMV rezistencie • Limitácia počtu hrazených vyšetrení DNA-virémie za mesiac zo strany zdravotných poisťovní, u pacientov po alogénnej TKB nutné aj vyšetrenie iných vírusov – napr. EBV-DNA, BKV-DNA, JCV-DNA a niekedy potrebné častejšie monitorovanie CMV-DNA virémie
Hlavná správa	
<p>Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body Vášho vstupu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hodnotené liečivo je prvá možnosť liečby refraktérnej CMV infekcie / choroby • Liečivo má priaznivý bezpečnostný profil, u pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek je hlavnou výhodou chýbanie melosupresívneho účinku voči kostnej dreni 	
Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Vstup patientskej organizácie

Liečivo maribavir (Livtency) v na liečbu CMV infekcie a/alebo choroby u pacientov po SOT/HSCT

<p>Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vstupu za Vašu patientsku organizáciu do hodnotenia predmetného liečiva.</p> <p>Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na zdravotné ochorenie a skúsenosť s jeho liečbou, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov.</p> <p>Aby sme Vám pomohli vyjadriť Váš názor, použite, prosím, tento dotazník. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite, prosím, na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>, ktorý nájdete v sekcii Participácia na www.niho.sk.</p> <p>Inštrukcie k vyplneniu tohto dotazníka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do tohto dokumentu, prosím, nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 7 strán. 	
O Vás	
Vaše meno	████████████████████
Názov organizácie	Lymfoma a Leukémia Slovensko
Pracovná pozícia	████████████████████

<p>Krátky opis organizácie</p>	<p>Lymfoma a Leukémia Slovensko (ďalej LyL) je združením pacientov, ktorým do života vstúpila rakovina krvi. Skúsenosti s liečbou vkladajú do úprimnej snahy pomôcť pacientom od začiatku diagnostiky, liečby, počas nej a aj potom ako aktívna liečba skončí. Základnými službami sú medicínska poradňa, poradenstvo a podpora prostredníctvom "pacientskych dôverníkov", tvorba a udržiavanie online platforiem slúžiacich na vymieňanie skúseností a vzdelávanie, prezenčné vzdelávanie a vzájomná podpora počas jednodňových regionálnych stretnutí a letného kempu, profesionálny zber dát ohľadom patientskej skúsenosti každý druhý rok prostredníctvom Lymphoma Coalition Global Survey. Pridanou hodnotou a nadstavbou uvedenej činnosti je patientska advokácia smerom k zlepšeniu podmienok na diagnostiku, liečbu, následnú starostlivosť a celkové prežívanie pacientov.</p>
<p>Ako ste získali informácie o skúsenostiach pacientov zahrnuté v tomto vstupe?</p>	<p>Z výsledkov medzinárodného prieskumu Lymphoma Coalition Global Survey za roky 2020 a 2022, špecificky národného reportu pre Slovensko. Dostupný na našom webe https://lymfom.sk/celosvetovyprieskum-pacientov-s-lymfomom/ Doplnené o skúsenosť pacientky vyliečenej z CMV po transplantácii kmeňových buniek. Skúsenosti pacientov abstrahované z LyL moderovaného online fóra.</p>
<p>Život s ochorením</p>	
<p>A0005, A0004, H0002 Keď pacient porovná život bez ochorenia s terajším životom, zmenil sa? Bola táto zmena tak výrazná, že pacient potreboval vyhľadať pomoc odborníka? Ak áno, akého?</p>	<p>Citujeme skúsenosť pacientky: "Keď som ochorela na CMV, netušila som aké ochorenie mám, dostala som vysoké teploty nešpecifické, a prvé čo mi napadlo bolo, že sa mi vrátilo moje primárne ochorenie -LYMFÓM. CMV ma prekvapil, prekvapil ma v čase, keď som už žila bežným životom po transplantácii. Dvojtýždňové teploty ma vyradili z bežného života, z práce. Únava, ktorá bola neznesiteľná ma obmedzovala vo všetkom, avšak najhorší bol strach. Kontaktovala som svojho onkológa, ten mi spravil všetky testy na vylúčenie toho najhoršieho - relapsu rakoviny."</p>
<p>H0002 Čo zažívajú opatrovatelia pri starostlivosti o pacientov s predmetným ochorením? Ak je kvôli chorobe potrebná pomoc pri obliekaní, umývaní, jedení alebo pri preprave (návšteva lekára alebo potrebná cesta na úrady, nákupy a pod.), zabezpečujú to príbuzní alebo profesionálni opatrovatelia? Ak sú to príbuzní, kto z rodiny najčastejšie pomáha (partner, rodič, dieťa...)? Ako sa zmenil život príbuzného (napr. musel odísť z práce, alebo si skrátil pracovný úväzok, alebo sa uňho objavili nejaké zdravotné problémy, zmenil sa vzájomný vzťah...)? Prosím napíšte všetko, čo príbuzní opatrovatelia popisujú, resp. uvádzajú.</p>	<p>Pacientom pomáhajú vo väčšine partneri, chodia s nimi na vyšetrenia, obsluhujú čo sa týka stravovania a zastupujú pri domácich prácach, starostlivosti o chod rodiny, domácnosť. V prípade častých vysokých horúčok si príbuzný musí zobrať voľno/dovolenku/OČR v práci, aby sa o pacienta postaral.</p>
<p>Diagnostika a cesta pacienta</p>	
<p>A0024 Aké vyšetrenia absolvujú pacienti, aby im určili diagnózu? Ako dlho trvá od</p>	<p>Citujeme skúsenosť pacientky: "Absolvovala som vyšetrenie krvi- krvný obraz, pečeňové testy, ktoré boli veľmi zlé. Stanovenie diagnózy trvalo zhruba 1 týždeň .</p>

<p>prejavenia sa prvých príznakov po stanovenie diagnózy?</p>	<p>Vďaka výbornej onkologičke, ktorá vedela, čo má robiť som bola podchytená liekmi."</p>
<p>A0025 Cesta pacienta v rámci liečby predmetného ochorenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aké vyšetrenia robí lekár? Ku ktorým špecialistom chodia pacienti na kontroly a ako často? 2. Aké lieky kvôli tejto chorobe pacienti najčastejšie užívajú? 3. Aká je skúsenosť pacientov so súčasnou liečbou (nežiaduce účinky, komfort/ problémy pri prijímaní a tolerovaní liečby)? 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Krvné testy-PCR na CMV, kontrolné PCR každý týždeň v priebehu mesiaca 2. Imunoglobulíny, plus protívírusovú liečbu (valdamín v prípade pacientky) 3. Obava pacientov z nežiadúcich účinkov je veľmi veľká, no túžba a cieľ vyliečiť sa je silnejší a dôležitejší. Symptómy liečby bývajú horšie znášané ako nežiaduce účinky liečby v tomto prípade.
<p>H0201 Existujú skupiny pacientov, ktoré v predmetnom ochorení v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám? V čom? Čo by pomohlo lepšiemu prístupu?</p>	<p>Citujeme postoj pacientky: "Myslím si, že dostupnosť k liečbe je dobrá, ako pacientka Národného onkologického ústavu som nemala problém. Problém je skor v diagnostike, lekári by sa viac mali "snazit" a hľadať aktívne príčinu ťažkostí."</p>
<p>Výhody a nevýhody hodnoteného liečiva</p>	
<p>H0100 Ak pacient o hodnotenom liečive už počul, aké má od neho očakávania? Čo si myslí, že by hodnotené liečivo zmenilo v živote pacientov? Aké predpokladá výhody a nevýhody spojené s tým, že by bolo hodnotené liečivo na Slovensku dostupné?</p>	<p>Očakávania pacientov spočívajú v tom, že liek bude účinkovať rýchlo a ovplyvní/zníži aj riziko častejších recidív CMV.</p>
<p>D0017 Má pacient skúsenosti s hodnoteným liečivom v rámci klinickej štúdie alebo na výnimku? <i>*Ak skúsenosti s liečivom pacient nemá, prosím prejdite na sekciu „Spoločenské aspekty liečiva“.</i></p>	<p>Nemáme skúsenosti.</p>
<p>C0005 , F0005 Existuje, podľa informácií, ktoré má pacient, riziko poškodenia zdravia predmetným liečivom u konkrétnych skupín pacientov (napr. v súvislosti s inými pridruženými ochoreniami)? Ak áno, čo vníma pacient ako riziko?</p>	<p>Nemáme také informácie.</p>

<p>H0203 Aké konkrétne informácie a akým spôsobom je potrebné komunikovať s pacientom, aby pacienti užívali hodnotené liečivo, dodržiavali režim podľa odporúčania lekára a aby chodili na kontroly tak, ako je to potrebné?</p>	<p>Je potrebné vysvetliť laicky a jasne povahu ochorenia. Príznaky, tak, aby pri nožnej recidíve u pacientov nevznikal strach, že ide o návrat primárneho ochorenia (napr. onkohematologického).</p>
<p>H0012 Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k hodnotenému liečivu? Ak áno, aké?</p>	<p>Vzhľadom na preťaženosť slovenského zdravotníckeho systému, je riziko, že CMV u pacienta po transplantácii včas neodhalia a vznikne riziko trvalého poškodenia orgánov až smrti. Čiže dostupnosť rýchlej a presnej diagnostiky bez čakania na termíny.</p>
<p>Spoločenské aspekty hodnoteného liečiva</p>	
<p>D0014 Aký je vplyv hodnoteného liečiva na schopnosť pacienta pracovať?</p>	<p>Pri infekcii CMV pacient dočasne stráca schopnosť pracovať (PN), v prípade, že nedôjde k včasnej a presnej liečbe, túto schopnosť kvôli trvalým následkom stráca dlhodobo čiastočne alebo úplne.</p>
<p>D0016 Ako používanie hodnoteného liečiva vplyva na aktivity denného života? Očakávate, že by sa pre pacientov niečo zmenilo príchodom liečiva?</p>	<p>S daným liečivom zatiaľ naši pacienti nemali skúsenosť.</p>
<p>F0011 Aké možné prínosy a ujmy prináša hodnotené liečivo pre príbuzných, opatrovateľov, spoločnosť, atď.?</p>	<p>S daným liečivom zatiaľ naši pacienti nemali skúsenosť.</p>
<p>Ďalšie problémy</p>	
<p>Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali? Uvedte, prosím, čokoľvek, čo Vám ešte k hodnotenému liečivu napadlo a netýkala sa toho žiadna otázka.</p>	<p>Citujeme postoj pacientky: "Ako pacientka s prekonaným CMV po transplantácii buniek by som bola šťastná a vďačná, keby každý diagnostikovaný pacient s CMV mal možnosť liečby. Sama na sebe viem ako som sa cítila, kým ma diagnostikovali."</p>
<p>Hlavná správa</p>	
<p>Prosím prečítajte si všetky Vaše odpovede ešte raz a doplňte čokoľvek, čo Vám ešte napadlo. Na tomto mieste uvedte maximálne v 5 bodoch to, čo považujete za hlavné a najdôležitejšie z Vašich odpovedí. Ak je to pre Vás náročné, môžete požiadať niekoho z Vášho blízkeho okolia, aby si prečítal Vaše odpovede a pomohol Vám s naformulovaním 5 hlavných bodov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dôležitá je dostupná, včasná a presná diagnostika. Lekár by mal mať hypotézy a cielene posielat pacienta na vyšetrenia. • Včasné nasadenie liečby, aby sa u pacienta čo najrýchlejšie zmiernili symptómy ochorenia. • Účinná liečba, ktorá umožní pacientovi sa čím skôr v plnej sile vrátiť do zamestania/produktívneho života, denným aktivitám. • Dôležité je aj minimalizovať potencionálne riziko ďalších recidív CMV u pacientov po transplantácii. 	
<p>Ďakujeme za Váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!</p>	

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

Počas hodnotenia liečiva MARI v predmetnej indikácii sme s DR komunikovali prostredníctvom 1 výzvy podľa § 75 ods. 9 zákona 363/2011 Z.z a 2 žiadostí o vysvetlenie cez e-mailovú komunikáciu.

Výzva č. 1

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania výzvy: 08.08.2023	Dátum odpovede: 19.08.2023	
Predloženie porovnania klinickej účinnosti a bezpečnosti MARI voči komparátorom VGAN, GAN, FOS a CID	DR odmietol predložiť porovnanie klinickej účinnosti a bezpečnosti voči komparátorom VGAN, GAN, FOS a CID s odôvodnením nízkeho zastúpenia FOS a CID v klinickej praxi.	Nezapracovanie akceptujeme. Postup DR, v ktorom je nákladová efektívnosť MARI porovnaná len voči VGAN/GAN, považujeme za akceptovateľný z dôvodu vyšších nákladov FOS aj CID oproti VGAN/GAN a ich porovnateľnej účinnosti.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 24.08.2023	Dátum odpovede: 24.08.2023	
V odpovedi na výzvu č. 1 sa DR odvolával na stanovisko doc. MUDr. Žilinskej. Toto stanovisko však nebolo v čase zverejnenia odpovede na výzvu č. 1 dostupné vo verejnej ani neverejnej zóne portálu MZSR. NIHO sa formou e-mailu informovalo u DR, či bude vyjadrenie doc. MUDr. Žilinskej k dispozícii.	DR uviedol, že odborné stanovisko bude zverejnené dodatočne z dôvodu pracovnej vyťaženia doc. MUDr. Žilinskej. DR nás dodatočne informoval o dátume zverejnenia dňa 07.09.2023.	Odpoveď akceptujeme.

Žiadosť o súčinnosť číslo 2 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia	Odpoveď DR	Vyhodnotenie odpovede DR
Dátum poslania žiadosti: 24.08.2023	Dátum odpovede: 24.08.2023	
Vysvetliť nezrovnalosť medzi prechodovými pravdepodobnosťami klírensu uvedenými vo FER a FEM a dodať vinetovú štúdiu, ktorej údaje boli použité na odvodenie utilít.	DR dodal vinetovú štúdiu - dokument vysvetľujúci spôsob, akým hodnoty prechodových pravdepodobností vstupujú do modelovania vo FEM.	Odpoveď akceptujeme. Hodnoty prechodových pravdepodobností klírensu sú vo FEM správne použité a k spôsobu odvodenia utilít nemáme výhrady.