

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af letermovir til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Handelsnavn	PREVYMIS
Generisk navn	Letermovir
Firma	MSD Danmark ApS
ATC-kode	J05AX18
Virkningsmekanisme	Letermovir hæmmer cytomegalovirus (CMV) DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA, hvorved viral replikation inhiberes.
Administration/dosis	Letermovir er tilgængelig som 240 mg og 480 mg tabletter til oralt brug og som 240 mg og 480 mg infusionsvæsker til intravenøs infusion. Den anbefalede dosis af letermovir er 480 mg én gang dagligt. Behandling kan startes så tidligt som dag 0 og op til dag 28 efter transplantation og fortsættes frem til dag 100 efter transplantation. Hvis letermovir administreres samtidigt med cyclosporin, bør doseringen af oral eller intravenøs letermovir nedsættes til 240 mg én gang dagligt.
Forventet EMA-indikation	Letermovir er indiceret til profylakse mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe)	9. maj 2018 9. maj 2018 18049 1.0 Se bilag 1

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Letermovir .....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	5
3.2	Valg af effektmål.....	6
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål .....	8
4	Litteratursøgning .....	9
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Referencer .....	12
7	Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	13

## Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CMV:	Cytomegalovirus
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System (System til vurdering af evidens)</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
HSCT:	Hæmatopoietisk stamcelletransplantation
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PET:	Preemptiv behandling
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser ( <i>serious adverse events</i> )

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af letermovir med henblik på generel ibrugtagning til cytomegalovirus (CMV)-seropositive recipienter af allogent hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende letermovir modtaget den 18. januar 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af letermovir sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem letermovir og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i nærværende protokol.

## 2 Baggrund

Cytomegalovirus (CMV) er et hyppigt forekommende DNA-virus. Efter infektion vil virus ligge latent i de hvide blodlegemer, og den smittede vil ikke vise tegn eller symptomer på infektion. Hvis immunforsvaret svækkes, kan virus reaktiveres (kaldet CMV-reakivering). Recipienter af allogent hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) med latent infektion - også betegnet seropositive - har forhøjet risiko for CMV-reakivering. Omkring 60 % af danske voksne HSCT-patienter er seropositive. Det estimeres, at 120-150 voksne årligt undergår allogent HSCT [1]. Det kan heraf udledes, at 70-90 HSCT-patienter vil være kandidater til forebyggende behandling med letermovir årligt. På nuværende tidspunkt viser omkring 70 % af disse seropositive HSCT-patienter tegn på CMV-reakivering efter transplantation [1].

CMV-reakivering forløber oftest uden symptomer (CMV-viræmi uden kliniske tegn til virussygdom), men udvikler sig i nogle tilfælde til egentlig CMV-sygdom (CMV-viræmi og samtidig kliniske tegn til CMV-virussygdom), der kan give alvorlige kliniske symptomer fra de organer, der påvirkes. Med effektiv præemptiv behandling (PET) udvikler under 5 % af HSCT-patienter CMV-sygdom efter allogent HSCT [2-5]. CMV-sygdom er forbundet med høj mortalitet, særligt ved udvikling af CMV-lungebetændelse. Den hyppigst forekommende manifestation af CMV-sygdom er CMV-tarmbetændelse, men andre involverede organer kan også være lunger, lever, øjets nethinde, eller sjældnere, det centrale nervesystem, nyrer, blære, hjertemuskel eller bugspytkirtel [1].

CMV-reakivering har også vist sig at være indirekte forbundet med øget risiko for komplikationer i form af bakterielle eller virale infektioner, graft-versus-host sygdom og afstødning efter stamcelletransplantation [6]. I linje hermed har retrospektive studier påvist en association mellem CMV-viræmi og øget dødelighed efter HSCT [7,8].

### 2.1 Nuværende behandling

Behandlingen af CMV-sygdom er vanskelig. I den nuværende behandling lægges der derfor vægt på tidlig diagnostik og behandling af CMV-reakivering hos patienter, der vurderes at være i risiko for at udvikle CMV-sygdom [1].

I Danmark behandles patienter, der skal undergå stamcelletransplantation, profylaktisk mod infektion/reaktivering af CMV, herpes simplex-virus og herpes zoster-virus med valganciclovir. Der gives 500 mg 2 gange dagligt fra HSCT-konditionering startes, og minimum så længe immunsupprimerende behandling gives [1].

Omkring 20-30 % af alle CMV-inficerede HSCT-patienter vil udvikle CMV-sygdom, medmindre infektionen behandles præemptivt, så snart virus er påvist [1,9]. Stamcelletransplanterede patienter, som vurderes at være i risiko for CMV-reaktivering, monitoreres derfor løbende. Blodprøver tages ugentligt fra dag 21 til dag 100 efter transplantation og analyseres for CMV-viræmi ved hjælp af kvantitativ PCR. Ved positiv CMV-PCR (> 300-1.000 kopier/mL, afhængig af lokal praksis) igangsættes PET med antivirale lægemidler for at forebygge udvikling af CMV-sygdom. Behandling gives i mindst 3 uger og/eller til dag 100 efter HSCT. Der behandles først med valganciclovir (900 mg, 2 gange dagligt, peroralt). I de tilfælde, hvor patienten ikke kan indtage peroral medicin eller har diarré, behandles der med ganciclovir (5 mg/kg, 2 gange dagligt, intravenøst) i stedet. Såfremt patienten har dårlig marvfunktion, behandles der med foscarnet (60 mg/kg, 2 gange dagligt, intravenøst) [1].

PET forebygger effektivt udvikling af CMV-reaktivering til CMV-sygdom. Behandling med antivirale midler er dog forbundet med toksicitet: behandling med valganciclovir og ganciclovir efter HSCT kan forårsage myelosuppression, som kan føre til infektioner og blødning, mens behandling med foscarnet efter HSCT kan føre til nefrotoksicitet [10,11]. Af denne grund anvendes disse lægemidler ikke profylaktisk mod CMV-reaktivering efter HSCT.

## 2.2 Letermovir

Letermovir er indiceret til profylakse mod CMV-reaktivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af allogen HSCT.

Letermovir virker ved at hæmme CMV DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA, hvorved viral replikation inhiberes. Da letermovir har en anden virkningsmekanisme end valganciclovir, ganciclovir og foscarnet, vil brugen af letermovir ikke resultere i krydsresistens.

Letermovir er tilgængelig som 240 mg og 480 mg tabletter til oralt brug og som 240 mg og 480 mg infusionsvæsker til intravenøs infusion via et perifert kateter eller en central vene ved en konstant hastighed over en time. Den anbefalede dosis af letermovir er 480 mg én gang dagligt. Behandling kan startes så tidligt som dag 0 og op til dag 28 efter transplantation og fortsættes frem til dag 100 efter transplantation. Hvis Letermovir administreres samtidigt med cyclosporin, bør doseringen af oral eller intravenøs letermovir nedsættes til 240 mg en gang dagligt.

## 3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af letermovir sammenlignet med placebo til voksne cytomegalovirus (CMV)-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)?*

### Population

Voksne cytomegalovirus (CMV)-seropositive recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

### Intervention

Letermovir, jf. afsnit 2.2 plus herpes-profylakse med valaciclovir samt PET efter indikation

### Komparator

Placebo plus herpes-profylakse med valaciclovir samt PET efter indikation

### Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

## 3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Klinisk signifikant CMV-reakivering	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med klinisk signifikant CMV-reakivering 24 uger efter HSCT	En forskel på 15 procentpoint
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Andel af patienter der er i live 48 uger efter HSCT	En forskel på 5 procentpoint
Bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som får en eller flere uønskede hændelser grad 3-4 opgjort ved 24 uger og ved længst mulig opfølgningstid  Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere bivirkningernes alvorlighed, håndterbarhed og tyngde	En forskel på 5 procentpoint  Narrativ vurdering
Tid til anslag af transplantation	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median tid til anslag af transplantation	En median forskel på 3 dage
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D visuel analog skala (VAS) ved 24 uger efter HSCT  Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D index score ved 24 uger efter HSCT	Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på $\geq 7$ point  Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på 0,08
Indlæggelsestid	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig antal indlæggelsesdage ved 24 uger efter HSCT	En forskel på 4 dage

Anvendelse af I.V. antibiotika	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig antal dage med behov for I.V.-antibiotika ved 24 uger efter HSCT	En forskel på 3 dage
--------------------------------	--------	-------------------------------------	--	----------------------

**Table 1. Overview of selected effect goals.** For each effect goal, the importance is indicated. For critical and important effect goals, the minimum clinically relevant difference and the classification into the four categories (survival, serious symptoms and side effects, quality of life and non-serious symptoms and side effects).

\* If not otherwise indicated, the longest possible follow-up time is desired for the effect goals.

The overall clinical value of letermovir is based on a time horizon of 48 weeks. For some effect goals, data are collected at 24 weeks. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment.

### *Critical effect goals*

#### **Clinically significant CMV reactivation**

As a composite effect goal, "clinically significant CMV reactivation" is defined as CMV disease or CMV viraemia (> 300-1,000 copies/ml, dependent on local practice), which leads to the initiation of anti-CMV treatment (PET or other antiviral therapy). Clinically significant CMV reactivation and PET are associated with an increased risk of complications in the form of bacterial or viral infections, graft-versus-host disease and reduced likelihood of successful transplantation [6]. In addition, there is an association between clinically significant CMV reactivation and increased mortality [7,8].

The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment.

#### **Survival**

Clinically significant CMV reactivation and PET are associated with an increased risk of complications in the form of bacterial or viral infections, graft-versus-host disease and reduced likelihood of successful transplantation [6]. In addition, there is an association between clinically significant CMV reactivation and increased mortality [7,8].

The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment. The committee evaluates, for each effect goal, the preventive effect of letermovir, the difference between the active treatment and the control, or immediately after the end of treatment.

## Vigtige effektmål

### Bivirkninger

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Det er vigtigt, at bivirkningsprofilen belyses og er acceptabel, særligt i forhold til målpopulationen, da patienterne efter HSCT udgør en særlig udsat patientpopulation. Fagudvalget vurderer dette effektmål som vigtigt og ønsker bivirkningerne belyst ved nedenstående to parametre.

#### *Uønskede hændelser (adverse events, AE'er) grad 3-4*

Fagudvalget ønsker en opgørelse over andelen af patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser (AE'er) grad 3-4 opgjort både ved 24 uger og ved længst mulig opfølgningstid. En uønsket hændelse er ikke nødvendigvis relateret til lægemidlet, men kan også opstå som konsekvens af sygdom. Fagudvalget lægger vægt på, at patienterne er alvorligt syge og særligt udsatte i forhold til at modstå AE'er grad 3-4. Fagudvalget mener derfor, at tolerancetærsklen heroverfor bør være lav, og særligt idet der er tale om en profylaktisk behandling. Fagudvalget vil højst acceptere en stigning i uønskede hændelser mellem grupperne på 5 procentpoint, hvorfor den mindste klinisk relevante forskel er sat til 5 procentpoint.

#### *Kendte bivirkninger*

Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra produktresuméet for lægemidlet.

### Tid til anslag af transplantation

Anslag af stamcelletransplantation er, når modtagerens knoglemarv accepterer de transplanterede stamceller og begynder at producere nye blodlegemer og immunsystemets celler. Anslag er dermed en tidlig indikator for succesfuld stamcelletransplantation med genoprettelse af patientens knoglemarvsfunktion. Anslag af transplantat er defineret som  $\geq 500$  neutrofile celler/ $\text{mm}^3$ . Den forventelige tid til anslag er omkring 2 uger.

Fagudvalget mener, at det er relevant at få belyst, hvorvidt forebyggende behandling med letermovir har negativ indvirkning på anslag af transplantation. Da HSCT-patienter er yderst sårbare, er det af væsentlig klinisk betydning, at tiden til anslag af transplantation ikke forlænges. En forsinkelse på 2-3 dage kan have alvorlige konsekvenser for patienten. Fagudvalget vurderer derfor, at dette er et vigtigt effektmål og ønsker det opgjort som median tid til anslag af transplantation. Den mindste klinisk relevante forskel er af fagudvalget sat til en median forskel på 3 dage.

### Livskvalitet



Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål. Fagudvalget forventer ikke, at en forebyggende behandling vil have signifikant indvirkning på patienternes livskvalitet, men mener at det er vigtigt at sikre, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes i negativ retning.

Til måling af livskvalitet kan EQ-5D anvendes. EQ-5D er et valideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet [12]. Spørgeskemaet måler 5 domæner, som er bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression. På index scoren kan patienten opnå fra -0,4 point (værest tænkelige helbred) til 1,0 point (bedst tænkelige helbred). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [13]. For EQ-5D index score er en gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på 0,08 klinisk relevant, og for EQ-5D VAS er en gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på  $\geq 7$  point klinisk relevant. Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort efter 24 uger.

### **Indlæggelsestid**

Indlæggelsestid er et patientrelevant effektmål. Fagudvalget anslår på baggrund af danske opgørelser, at patienterne i gennemsnit er indlagt 40 dage i løbet af det første år efter HSCT. Navnlig ved myeloablative forbehandling er de første uger efter stamcelletransplantation kritiske, og patienternes tilstand er præget af forskellige bivirkninger til selve transplantationsproceduren. Fagudvalget vurderer, at det er af væsentlig betydning at få belyst, hvorvidt profylaktisk behandling kan reducere antallet af indlæggelsesdage. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage ved 24 uger efter HSCT. Den mindste klinisk relevante forskel er af fagudvalget sat til 4 dage, som svarer til en reduktion på 10 %.

### **Anvendelse af I.V. antibiotika**

HSCT-patienter med klinisk signifikant CMV-reaktivering vil være mere modtagelige over for bakteriel infektion. Fagudvalget vurderer derfor, at antal dage, hvor der gives intravenøs antibakteriel behandling, er relevant at få oplyst for letermovir-behandlede patienter i forhold til kontrolgruppen. Et typisk behandlingsforløb med I.V. antibiotika vil være mellem 1-3 ugers varighed. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som det gennemsnitlige antal dage med behov for I.V.-antibiotika ved 24 uger efter HSCT. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes af fagudvalget til 3 dage.

## **4 Litteratursøgning**

### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPARs) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

### Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel	Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b>	Indikation
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Letermovir</b></li></ul> <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. <b>AND</b> kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Cytomegalovirus</b></li><li>• <b>Allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation</b></li></ul> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. <b>AND</b> kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Studier ekskluderes på baggrund af den PICO-beskrivelse, der er angivet under det kliniske spørgsmål. Studierne skal rapportere mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål. Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, som kan besvare de kliniske spørgsmål, inkluderes data fra disse. Hvis der ikke findes randomiserede kontrollerede studier, kan data fra ukontrollerede kliniske studier inddrages. Data kan også ekstraheres fra EMAs EPAR, selvom denne ikke identificeres i litteratursøgningen.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare det pågældende kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra den forhåndsdefinerede PICO-beskrivelse specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (klinisk signifikant CMV-reakivering, OS, AE'er), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Referencer

1. Region Hovedstaden. 9.0.6 CMV sygdom hos knoglemarvstransplanterede patienter [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html?open&openlink=http://vip.regionh.dk/VIP/Slutbruger/Portal.nsf/Main.html?open&unid=X32CCBDBF3FC9EFAFC1257F140030B720&dbpath=/VIP/Redaktoer/130110.nsf/&windowwidth=1100&windowheight=600&windowtitle=S%F8g>
2. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(4):284–92.
3. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001 to Prevent Cytomegalovirus Disease in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1227–36.
4. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1781–9.
5. Boeckh M, Nichols G, Chemaly RF. Valganciclovir for the Prevention of Complications of Late Cytomegalovirus Infection after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2015;344(6188):1173–8.
6. Cámara R De. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mjhid.* 2016;8:1–15.
7. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2016;3(3):e119-27.
8. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C, Campilho F, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in portugal: A five-year retrospective review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):1958–67.
9. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(9):543–58.
10. Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009;113(23):5711–9.
11. Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(6):585–96.
12. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990. s. 199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
13. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.

## 7 Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jan Maxwell Nørgaard <i>Ledende overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Marianne Tang Severinsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen <i>Funktionsledende overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch <i>Afdelingslæge, dr.med., forskningsgruppeleder</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
1 patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø  + 45 70 10 36 00  <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig)  Anette Pultera Nielsen (koordinator)  Thomas Linemann (arbejdsgruppe)  Annemette Anker Nielsen (teamleder)