



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Walgancyklowir
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: AOTMiT-BOR-434-21/2015

Data ukończenia: 5 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Leczenie zakażeń wirusem cytomegalii lub wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	7
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	8
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	8
4. Źródła	9
5. Załączniki	10
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-BOR-434-21/2015, na podstawie którego została wydana pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej walgancyklowir we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie;
- zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie;
- zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej postaci farmaceutycznej;
- zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej postaci farmaceutycznej.

Pierwsze dwa z ww. wskazań dotyczą walgancyklowiru w postaci tabletek powlekanych, natomiast dwa ostatnie dotyczą walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (produkt leczniczy Valcyte). W załączniku 5.1. przedstawiono wykaz produktów leczniczych zawierających walgancyklowir refundowanych zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 26 października 2018 roku. W załączniku tym zaznaczono postać poszczególnych produktów.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 26 listopada 2018 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2015 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, wyszukiwarka Google*;
- europejskie i/lub międzynarodowe: *European Society for Organ Transplantation, The Transplantation Society, American Society of Transplantation, wyszukiwarka Google*.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia zakażenia wirusem CMV u pacjentów po przeszczepie narządów (TSI 2018, BTS 2015). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leczenia zakażeń wirusem EBV po transplantacji narządów oraz rekomendacji dotyczących leczenia zakażeń wirusem CMV lub wirusem EBV po transplantacji szpiku.

Wytyczne BTS 2015 wskazują, że pacjenci z chorobą CMV powinni być leczeni za pomocą dożylnego gancyklowiru lub doustnego walgancyklowiru do czasu ustąpienia objawów i nie krócej niż 14 dni (rekomendacja¹, umiarkowany poziom dowodów). Nowsze wytyczne TSI 2018 preferują walgancyklowir u pacjentów z przebiegiem łagodnym do umiarkowanego, którzy dobrze tolerują i odpowiadają na leczenie doustne (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana), a także wskazują na możliwość zastosowania walgancyklowiru doustnego u pacjentów, jako kontynuacji leczenia u pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie dożylnym gancyklowirem (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).

Wytyczne BTS 2015 nie odnoszą się do postaci leku (tabletki vs. roztwór doustny), natomiast w wytycznych TSI 2018 wskazano dwie subpopulacje pacjentów po przeszczepach narządów, u których może być zasadne zastosowanie walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego. U dorosłych pacjentów z upośledzoną funkcją nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) rekomendowane jest zastosowanie dawki 100 mg 3 razy w tygodniu po dializie, co według wytycznych wymaga zastosowania walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego, natomiast u dzieci stosuje się algorytm dawkowania oparty na powierzchni ciała i funkcji nerek, co wymaga precyzyjnego odmierzenia dawki.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zakażenie wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie	
TSI 2018 (USA, Kanada) Konflikt interesów: zadeklarowano	<p><u>Rekomendacja dot. leczenia zakażenia wirusem CMV w populacji dorosłych:</u></p> <p>W przypadku początkowych i nawracających epizodów choroby CMV w pierwszej linii leczenia zaleca się walgancyklowir doustnie w dawce 900 mg co 12h lub gancyklowir dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. co 12h (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Walgancyklowir jest preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z przebiegiem łagodnym do umiarkowanego, którzy dobrze tolerują i odpowiadają na leczenie doustne (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Dożylny gancyklowir rekomendowany jest u pacjentów z chorobą CMV o przebiegu ciężkim lub zagrażającym życiu (rekomendacja: silna, jakość dowodów: niska).</p> <p>Doustny gancyklowir, acyklowir i walacyklowir nie są rekomendowane w leczeniu choroby CMV (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Nie zaleca się rutynowego stosowania wspomagającej terapii immunoglobulinami (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Obniżenie dawki terapii immunosupresyjnej powinno być rozważone u pacjentów z chorobą CMV o przebiegu ciężkim, nieodpowiadających na leczenie, z wysoką wiremią, cytopenią (rekomendacja: silna, jakość dowodów: bardzo niska).</p> <p>W trakcie leczenia zaleca się cotygodniowe monitorowanie obecności wirusa CMV w osoczu za pomocą testu rekomendowanego przez WHO do oceny odpowiedzi na leczenie (rekomendacja: silna, jakość dowodów: wysoka).</p>

¹ W opozycji do sugestii, która stanowi niższą siłę zaleceń. Użyte w rekomendacjach sposoby oznaczania siły rekomendacji i poziomów zaleceń opisano w poniższej tabeli.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zaleca się częste monitorowanie czynności nerek w trakcie całej fazy leczenia w celu dostosowania dawki leku (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Zmniejszanie dawki leku przeciwwirusowego jest zalecane wyłącznie w przypadku pogorszenia funkcjonowania nerek z uwagi na możliwość niepowodzenia leczenia i/lub wystąpienia oporności CMV w przypadku zastosowania zbyt niskiej dawki leku (rekomendacja: silna, jakość dowodów: niska).</p> <p>W przypadku leukopenii nie zaleca się zmiany terapii (wal)gancyklowirem na inny lek przed dodaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i/lub przerwaniem innych terapii mielosupresyjnych (rekomendacja: silna, jakość dowodów: niska).</p> <p>U pacjentów, którzy nie tolerują leczenia (wal)gancyklowirem w drugiej linii leczenia zaleca się foskarnet (rekomendacja: silna, jakość dowodów: bardzo niska).</p> <p>Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie dożylny gancyklowir może zostać zamieniony na walgancyklowir u pacjentów, którzy tolerują terapię doustną (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Ze względu na indywidualne różnice w odpowiedzi wirusologicznej, zmiana środka przeciwwirusowego nie jest zalecana u klinicznie poprawiających się pacjentów z niezmienną lub rosnącą wiremią podczas pierwszych kilku tygodni terapii (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Oporność na leki powinna być podejrzewana u pacjentów, u których stosowano leczenie (wal)gancyklowirem przez okres dłuższy niż 6 tygodni, u których zaobserwowano niepowodzenie leczenia klinicznego pomimo co najmniej 2 tygodni leczenia przeciwwirusowego lub rozwinięcia się wiremii CMV podczas profilaktyki (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Leczenie należy kontynuować do eliminacji wiremii u pacjenta potwierdzonej jednym lub dwoma badaniami, po co najmniej 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Wtórna profilaktyka nie jest rutynowo zalecana (rekomendacja: słaba, jakość dowodów: niska).</p> <p><u>Rekomendacja dot. leczenia zakażenia wirusem CMV w szczególnych populacjach:</u></p> <p>U dorosłych pacjentów z upośledzoną funkcją nerek (CrCl<10 ml/min) rekomendowane jest zastosowanie dawki 100 mg 3 razy w tygodniu po dializie, co wymaga zastosowania walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego. Ponadto u dzieci stosuje się algorytm dawkowania oparty na powierzchni ciała i funkcji nerek, co wymaga precyzyjnego odmierzenia dawki.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>silna: pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane efekty lub odwrotnie</i> • <i>słaba: niepewność w oszacowaniach pożądanych skutków i szkód i obciążenia; pożądane efekty, szkody i obciążenia mogą być zrównoważone</i> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>wysoka: spójne dowody na podstawie dobrej jakości badań RCT lub bardzo silne dowody z wysokiej jakości badań obserwacyjnych</i> • <i>umiarkowana: spójne dowody na podstawie badań RCT o ograniczonej jakości lub bardzo silne dowody z wysokiej jakości badań obserwacyjnych</i> • <i>niska: dowody na co najmniej jeden krytyczny wynik z badań obserwacyjnych, z badań RCT z poważnymi wadami lub z dowodów pośrednich</i> • <i>bardzo niska: dowody na co najmniej jeden krytyczny wynik z niesystematycznej obserwacji klinicznej lub z dowodów pośrednich</i>
<p>BTS 2015 (brytyjskie)</p> <p>Konflikt interesów: zadeklarowano</p>	<p><u>Rekomendacja dot. leczenia zakażenia wirusem CMV</u></p> <p>Pacjenci z chorobą CMV powinni być leczeni za pomocą dożylnego gancyklowiru lub doustnego walgancyklowiru do czasu ustąpienia objawów i nie krócej niż 14 dni (1,B).</p> <p>Jako leczenie drugiego rzutu zaleca się foskarnet i cydofowir, chyba, że zdiagnozowano oporność na gancyklowir (Brak oceny, B).</p> <p>Zaleca się rozważyć zmniejszenie dawek leków immunosupresyjnych stosowanych po przeszczepie (Brak oceny, D).</p> <p>Po zakończonym leczeniu należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przez 1-3 miesiące w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu infekcji (Brak oceny, D).</p> <p>Czas trwania i skuteczność leczenia powinny być ocenione poprzez monitorowanie wiremii CMV metodą PCR (1B).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – rekomendacja 2 – sugestia</p> <p>Brak oceny – nie ma wystarczających dowodów aby umożliwić formalną ocenę</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>A – wysoka B – umiarkowana C – niska D – bardzo niska</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zakażenie wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie	
Nie odnaleziono nowych wytycznych.	

Skróty: CMV – wirus cytomegalii, CrCl – klirens kreatyniny, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization), PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy, (ang. polymerase chain reaction), PTLD – potransplantacyjny zespół limfoproliferacyjny (ang. post-transplant lymphoproliferative disease)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Leczenie zakażeń wirusem cytomegalii lub wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2015 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających walgancyklowir w leczeniu zakażeń wirusem cytomegalii i zakażeń wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26 listopada 2018 w bazach medycznych Medline (via PubMed) i Cochrane Library oraz w dniu 29 listopada 2018 w bazie Embase (via Ovid). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 29 grudnia 2015, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-BOR-434-21/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie

Interwencja: walgancyklowir do stosowania doustnego (w postaci tabletek lub proszku do sporządzania roztworu doustnego)

Komparator: bez ograniczeń

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania walgancyklowiru w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań::

- Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie: w raporcie z 2015 roku (nr. AOTMiT-BOR-434-21/2015) w analizie klinicznej uwzględniono przegląd systematyczny (Vaziri 2014), w którym uwzględniono badania prospektywne kontrolowane z randomizacją (Asberg 2007, Asberg 2009), prospektywne z historyczną grupą kontrolną (Humar 2005), oraz nierandomizowane badanie obserwacyjne (Luan 2006). W niniejszym aneksie zdecydowano się nie uwzględniać dowodów naukowych niższej jakości niż w poprzednim raporcie, dlatego dla wskazania leczenia zakażenia wirusem CMV po transplantacji narządów lub szpiku włączano wyłącznie przeglądy systematyczne, badania randomizowane oraz badania obserwacyjne.
- Zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Niniejsze zlecenie dotyczy leczenia chorób wirusowych, a nie profilaktyki. W związku z tym do opracowania włączano jedynie publikacje dotyczące leczenia zakażeń wirusem cytomegalii lub wirusem Epsteina-Barr.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących leczenia infekcji CMV lub EBV po transplantacji narządów lub szpiku.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W ramach aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

BTS 2015	British Transplantation Society Guidelines; The Prevention and Management of CMV Disease after Solid Organ Transplantation; Third Edition, July 2015
TSI 2018	Camille N. Kotton, Deepali Kumar, Angela M. Caliendo, Shirish Huprikar, Sunwen Chou, Lara Danziger-Isakov and Atul Humar on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group; THE THIRD INTERNATIONAL CONSENSUS GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF CYTOMEGALOVIRUS IN SOLID ORGAN TRANSPLANTATION

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 26 października 2018)*

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
116.0, Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postaci do stosowania doustnego								
Ceglar, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	5909991207229	513,00	538,65	563,34	512,31	ryczałt	54,23
Sperart, tabletki powlekane, 450 mg	60 tabl.	5909991257354	756,00	793,80	818,49	512,31	ryczałt	309,38
Valcyclox, tabletki powlekane, 450 mg	60 tabl.	5909991228620	918,00	963,90	988,59	512,31	ryczałt	479,48
Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml	1 but.po 12 g	5902768001082	955,80	1003,59	1016,60	94,87	ryczałt	924,93
Valganciclovir Teva, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	5909991195151	750,60	788,13	812,82	512,31	ryczałt	303,71
Valhit, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	5909991284381	464,40	487,62	512,31	512,31	ryczałt	3,20

*Pogrubiением zaznaczono lek wyznaczający podstawę limitu

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 26.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((valganciclovir[Title/Abstract]) OR valganciclovir[MeSH Terms]) OR valcyte[Title/Abstract] OR valcyt	1134
#2	((cytomegalovirus[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infection[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infections[MeSH Terms]	33735
#3	(cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR CMV[Title/Abstract]	47607
#4	(epstein barr virus[MeSH Terms]) OR epstein barr virus infections[MeSH Terms]	38537
#5	((epstein barr virus[Title/Abstract]) OR epstein-barr virus[Title/Abstract]) OR EBV[Title/Abstract]	35779
#6	((infection[Title/Abstract]) OR infections[Title/Abstract]) OR disease[Title/Abstract]) OR diseases[Title/Abstract]	4448218
#7	(((((epstein barr virus[Title/Abstract]) OR epstein-barr virus[Title/Abstract]) OR EBV[Title/Abstract])) OR ((epstein barr virus[MeSH Terms]) OR epstein barr virus infections[MeSH Terms])) OR ((cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR CMV[Title/Abstract])) OR (((cytomegalovirus[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infection[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infections[MeSH Terms])	100687
#8	((((((epstein barr virus[Title/Abstract]) OR epstein-barr virus[Title/Abstract]) OR EBV[Title/Abstract])) OR ((epstein barr virus[MeSH Terms]) OR epstein barr virus infections[MeSH Terms])) OR ((cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR CMV[Title/Abstract])) OR (((cytomegalovirus[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infection[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infections[MeSH Terms])) AND (((infection[Title/Abstract]) OR infections[Title/Abstract]) OR disease[Title/Abstract]) OR diseases[Title/Abstract])	54612
#9	(((((organ transplantation[MeSH Terms]) OR organ transplantation[Title/Abstract]) OR transplantation[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract]) AND transplantations[Title/Abstract])	9024

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	(((((epstein barr virus[Title/Abstract]) OR epstein-barr virus[Title/Abstract]) OR EBV[Title/Abstract])) OR ((epstein barr virus[MeSH Terms]) OR epstein barr virus infections[MeSH Terms])) OR ((cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR CMV[Title/Abstract])) OR (((cytomegalovirus[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infection[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infections[MeSH Terms])) AND (((infection[Title/Abstract]) OR infections[Title/Abstract]) OR disease[Title/Abstract]) OR diseases[Title/Abstract])) AND (((((organ transplantation[MeSH Terms]) OR organ transplantation[Title/Abstract]) OR transplantation[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract]) OR graftings[Title/Abstract]) AND transplantations[Title/Abstract])	358
#11	(((((epstein barr virus[Title/Abstract]) OR epstein-barr virus[Title/Abstract]) OR EBV[Title/Abstract])) OR ((epstein barr virus[MeSH Terms]) OR epstein barr virus infections[MeSH Terms])) OR ((cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR CMV[Title/Abstract])) OR (((cytomegalovirus[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infection[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infections[MeSH Terms])) AND (((((organ transplantation[MeSH Terms]) OR organ transplantation[Title/Abstract]) OR transplantation[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract]) OR graftings[Title/Abstract]) AND transplantations[Title/Abstract])	419
#12	(((((epstein barr virus[Title/Abstract]) OR epstein-barr virus[Title/Abstract]) OR EBV[Title/Abstract])) OR ((epstein barr virus[MeSH Terms]) OR epstein barr virus infections[MeSH Terms])) OR ((cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR CMV[Title/Abstract])) OR (((cytomegalovirus[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infection[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infections[MeSH Terms])) AND (((infection[Title/Abstract]) OR infections[Title/Abstract]) OR disease[Title/Abstract]) OR diseases[Title/Abstract])) AND (((((organ transplantation[MeSH Terms]) OR organ transplantation[Title/Abstract]) OR transplantation[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract]) OR graftings[Title/Abstract]) AND transplantations[Title/Abstract])) AND (((valganciclovir[Title/Abstract]) OR valganciclovir[MeSH Terms]) OR valcyte[Title/Abstract]) OR valcyt)	14
#13	(((((epstein barr virus[Title/Abstract]) OR epstein-barr virus[Title/Abstract]) OR EBV[Title/Abstract])) OR ((epstein barr virus[MeSH Terms]) OR epstein barr virus infections[MeSH Terms])) OR ((cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR CMV[Title/Abstract])) OR (((cytomegalovirus[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infection[MeSH Terms]) OR cytomegalovirus infections[MeSH Terms])) AND (((((organ transplantation[MeSH Terms]) OR organ transplantation[Title/Abstract]) OR transplantation[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract]) OR graftings[Title/Abstract]) AND transplantations[Title/Abstract])) AND (((valganciclovir[Title/Abstract]) OR valganciclovir[MeSH Terms]) OR valcyte[Title/Abstract]) OR valcyt)	15

Po zastosowaniu ograniczenia czasowego (publikacje opublikowane po 29.12.2015 r.) pozostał 1 rekord.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 29.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	transplantation\$.ab,kw,ti.	450609
#2	exp transplantation/	878691
#3	grafting\$.ab,kw,ti.	78293
#4	#1 or #2 or #3	961156
#5	cytomegalovirus.ab,kw,ti.	43729
#6	cmv.ab,kw,ti.	37352
#7	exp Cytomegalovirus/	32572
#8	epstein-barr.ab,kw,ti.	32463
#9	ebv.ab,kw,ti.	31098
#10	exp Epstein Barr virus/	33178
#11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	108827
#12	#4 and #11	27408
#13	valganciclovir.ab,kw,ti.	1929
#14	exp valganciclovir/	5519
#15	#13 or #14	5631
#16	#12 and #15	2322
#17	treatment.ab,kw,ti.	4771055

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	#16 and #17	1016

Po zastosowaniu ograniczenia czasowego (publikacje opublikowane w latach 2015-2018) pozostało 317 rekordów.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 26.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Organ Transplantation] explode all trees	5400
#2	transplantation	30633
#3	transplantation	30633
#4	grafting	5800
#5	graftings	3
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	35407
#7	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus] explode all trees	293
#8	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees	722
#9	cytomegalovirus	1929
#10	cmv	1536
#11	MeSH descriptor: [Herpesvirus 4, Human] explode all trees	96
#12	MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees	154
#13	epstein-barr	407
#14	ebv	450
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #14	2843
#16	#6 AND #15	1450
#17	valganciclovir	260
#18	#16 AND #17	175

Po zastosowaniu ograniczenia czasowego (publikacje opublikowane po 29.12.2015 r.) pozostało 58 rekordów.