



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Walgancyklowir
we wskazaniach:

**zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów
poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki,
szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka
po zakończeniu hospitalizacji związanej
z transplantacją do 110 dni po przeszczepie
– w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań
do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej
postaci farmaceutycznej**

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

Opracowanie nr: OT.4220.9.2022
Aneks do opracowania nr: OT.4321.9.2019

Data ukończenia: 10 marzec 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: *nie dotyczy.*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	9
3.2. Podsumowanie.....	15
4. Źródła.....	16
5. Załączniki.....	17
5.1. Wykaz leków zawierających substancję czynną walgancyklowir finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań	17
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	17

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2022 poz. 463), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.9.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 96/2019 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej *walgancyklowir* we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie;
- zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu 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 04.03.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT), <https://p-t-t.org/>;
 - Medycyna Praktyczna (MP), <http://mp.pl>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Organ Transplantation (ESOT), <https://esot.org/>;
 - The Transplantation Society (TTS), <https://tts.org/>;
- inne:
 - Guidelines International Network (GIN), <https://www.g-i-n.net/>;
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
 - Medscape, <http://emedicine.medscape.com/>,
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC), <https://www.nhmrc.gov.au/>,
 - American Society of Transplantation (AST), <https://www.myast.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: rekomendacje/ wytyczne/ stanowisko/konsensus, profilaktyka zakażenia wirusem cytomegalii po przeszczepie lub recommendation/ guideline/ statement/ consensus, prophylaxis of cytomegalovirus after transplantation.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne (PTOK 2020, ASTCT 2021, NICE 2019). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PTOK 2020 (Polska)	<p><u>Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, okres potransplantacyjny, zakażenia:</u></p> <p>Na każdym etapie (zwłaszcza w ciągu pierwszych 100 dni po HSCT) konieczne jest dokładne monitorowanie zakażeń i niezwłoczne włączenie odpowiedniego leczenia. Szczególnie dużą rolę odgrywa wykrywanie bezobjawowych reaktywacji CMV i włączenie wyprzedzającego leczenia gancyklowirem lub walgancyklowirem. Chorzy po allo-HSCT powinni być poddani specjalnemu programowi szczepień ochronnych.</p> <p><i>Konflikt interesów: w publikacji nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów publikacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Nie przedstawiono jakości dowodów naukowych i siły zaleceń.</i></p>
ASTCT 2021 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczące profilaktyki, monitorowania i terapii zakażeń w transplantacji krwi pępowinowej:</u></p> <p>Rekomendowaną terapią w profilaktyce CMV jest letermowir (zalecany u dorosłych seropozytywnych w wieku ≥ 18 lat przez co najmniej pierwsze 100 dni). Chociaż nie ustalono optymalnego czasu trwania profilaktyki, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z profilaktyki po 100 dniach.</p> <p>Jeśli profilaktyka letermowiru nie jest możliwa, obowiązkowe jest częste monitorowanie wirerii i wczesne leczenie zapobiegawcze gancyklowirem, walgancyklowirem lub foskarnetem w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepie lub później, jeśli nastąpi opóźniona rekonstrukcja immunologiczna.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak konfliktu interesów wśród autorów publikacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Nie przedstawiono jakości dowodów naukowych i siły zaleceń. W dokumencie wskazano, że wytyczne napisane przez ekspertów CBT i chorób zakaźnych przedstawiają oparte na dowodach zalecenia dotyczące zapobiegania i leczenia zakażeń oportunistycznych u dorosłych pacjentów poddawanych CBT.</i></p>
NICE 2019 (Wielka Brytania)	<p><u>Wytyczne skupiają się na terapii letermowirem w zapobieganiu CMV po przeszczepieniu komórek macierzystych.</u></p> <p>Aktualne postępowanie z CMV po allogenicznym HSCT obejmuje regularne badania krwi w celu monitorowania poziomu CMV. Po wykryciu wirusowego DNA rozpoczyna się leczenie wyprzedzające gancyklowirem, walgancyklowirem lub foskarnetem, ale może to powodować poważne skutki uboczne. Letermowir jest opcją redukcji poziomu CMV i jest bezpieczniejszy niż terapia zapobiegawcza.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Zdaniem ekspertów klinicznych letermowir zmniejsza wskaźniki reaktywacji wirusa i potrzebę stosowania terapii zapobiegawczej oraz poprawia jakość życia. Komitet doszedł do wniosku, że skuteczne i tolerowane leczenie, które konkretnie zapobiega reaktywacji CMV, przyniosłoby korzyści osobom seropozytywnym w kierunku CMV po allogenicznym HSCT.</p> <p><i>Konflikt interesów: W przypadku uznania, że istnieje konflikt interesów, członek komisji zostaje wykluczony z dalszego udziału w tej ocenie.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Nie przedstawiono jakości dowodów naukowych i siły zaleceń. W dokumencie wskazano, że zalecenia zawarte w wytycznych reprezentują pogląd NICE, uzyskany po dokładnym rozważeniu dostępnych dowodów.</i></p>

Skróty: alloHSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy, CBT – przeszczep krwi pępowinowej (ang. cord blood transplant), CMV – wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus), HSCT – transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Informacje zawarte w odnalezionych nowych wytycznych są zbliżone do wytycznych z poprzedniego raportu. Zapobieganie zakażeniu wirusem CMV sprowadza się głównie do stosowania rutynowej profilaktyki w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepie albo terapii wyprzedzającej w przypadku bezobjawowych reaktywacji CMV, opartej na gancyklowirze, walgancyklowirze lub foskarnecie. Jednocześnie w wytycznych NICE 2019 podkreślono przy tym, że terapia z wykorzystaniem wyżej wymienionych substancji czynnych może powodować poważne skutki uboczne. Zarówno wytyczne NICE 2019 jak i ASTCT 2021 wskazują na potencjał letermowiru jako bezpieczniejsza opcja w profilaktyce CMV.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających walgancyklowir w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów po transplantacji kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.02.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 22.03.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.9.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci poddani przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek z zakażeniem wirusem cytomegalii – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu

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: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 4 badania retrospektywne:

- **Li 2021** – badanie dot. skuteczności niskich dawek walgancyklowiru w profilaktyce zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) u pacjentów z ostrą białaczką, którzy przeszli allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT);
- **Diaz 2020** – ponad 8-letnie badanie kohortowe dot. wirusa cytomegalii u pacjentów po HSCT;
- **Camargo 2019** – badanie kohortowe dot. wpływu leczenia podtrzymującego na prawdopodobieństwo nawrotu CMV u allogenicznych biorców HSCT z wczesną reaktywacją CMV;
- **Zavras 2020** – badanie retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe dot. bezpieczeństwa (neutropenia i ostre uszkodzenie nerek).

Li 2021

Cel badania

Ocena skuteczności stosowania niskich dawek walgancyklowiru w profilaktyce zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) u pacjentów z ostrą białaczką, którzy przeszli allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT).

Metodyka

Do badania retrospektywnego włączono 84 dorosłych pacjentów z ostrą białaczką, którzy przeszli allo-HSCT. Pacjentów podzielono na grupę otrzymującą profilaktykę walgancyklowirem (n = 20) i grupę, która nie stosowała walgancyklowiru (n = 64).

Pacjenci w grupie otrzymującej profilaktykę walgancyklowirem mieli wyższy odsetek stosowania globuliny antytymocytowej (ATG) w profilaktyce choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) niż pacjenci w grupie otrzymującej profilaktykę bez walgancyklowiru (100% vs 67,2%; p=0,008).

Okres obserwacji wynosił w grupie stosującej walgancyklowir 37,2 miesiąca vs 15,7 miesiąca (p=0,001) w grupie bez walgancyklowiru.

Pacjenci w grupie profilaktycznej walgancyklowiru otrzymywali walgancyklowir w dawce 450 mg na dobę, od dnia przeszczepu do około 100 dni po allo-HSCT. Mediana czasu trwania profilaktyki walgancyklowirem wyniosła 98,5 dni (zakres: 21–107). Pacjenci w grupie nie stosującej walgancyklowiru nie otrzymywali żadnej profilaktyki CMV. Profilaktyczną terapię przeciwwirusową gancyklowirem i dożylną immunoglobuliną swoistą dla CMV rozpoczęto, gdy miano wirusa CMV przekroczyło 1000 kopii/ml w obu grupach pacjentów. Leczenie zapobiegawcze kontynuowano do czasu, gdy detekcja DNA-emii CMV nie była już wykrywana.

Profilaktyka GVHD: cyklosporyna od dnia -2 (stopniowo zmniejszana) dla pacjentów z przeszczepem allogenicznym od dawców spokrewnionych i niespokrewnionych; ATG (od dnia -3 do dnia -2) było rutynowo podawane pacjentom z allo-HSCT od dawców niespokrewnionych, ale nie było obowiązkowe w przypadku przeszczepu od dawców spokrewnionych. Ponadto stosowano protokół Johna Hopkinsa (potransplantacyjny), który składał się m.in. z cyklofosfamidu, cyklosporyny, ATG i kwasu mykofenolowego.

Diaz 2020

Cel badania

Ocena częstości infekcji wirusem cytomegalii (CMV) oraz charakterystyka pacjentów, u których rozwinęła się choroba.

Metodyka

W latach 2008-2015 przeprowadzono retrospektywne badanie kohortowe wśród dorosłych pacjentów, biorców allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Biorąc pod uwagę protokół profilaktyki zakażeń po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, pacjenci otrzymywali albo leczenie zapobiegawcze albo profilaktykę walgancyklowirem. Do badania włączono 70 pacjentów, mediana wieku wynosiła 36 lat (IQR 17–62). Do badania włączano pacjentów w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaniem łagodnej lub złośliwej patologii hematologicznej, którzy przeszli allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Większość pacjentów stosowała profilaktykę GVHD, w tym cyklosporynę w skojarzeniu z metotreksatem, cyklofosfamidem lub steroidami. Pacjenci stosujący profilaktykę zakażenia CMV (n=41, 58,6%) otrzymywali walgancyklowir 900 mg co 12 godzin. Terapia wyprzedzająca (preemptive therapy) polegała na cotygodniowym monitorowaniu CMV po przeszczepie szpiku przy użyciu antygenu pp65. W przypadku wirerii, terapia (indukująca i konsolidująca) składała się z walgancyklowiru, gancyklowiru lub foskarnetu. Mediana follow-up wynosiła 7 miesięcy (IQR 3-19).

Camargo 2019

Cel badania

Ocena wpływu leczenia podtrzymującego na prawdopodobieństwo nawrotu CMV u allogenicznych biorców HSCT z wczesną reaktywacją CMV.

Metodyka

Do badania włączono 66 pacjentów z początkowym epizodem wczesnej reaktywacji CMV, którzy osiągnęli klirens wirusa w odpowiedzi na leczenie wyprzedzające. Kryterium włączenia do badania było następujące: pacjenci po allo-HSCT z udokumentowaną detekcją DNA-emii CMV pomiędzy wrześniem 2012 roku i kwietniem

2016 roku. Przypadki zidentyfikowano, przeszukując elektroniczną dokumentację medyczną pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja CMV.

W leczeniu wyprzedzającym, w przypadku braku leukopenii lub małopłytkowości, lekiem anti-CMV z wyboru był walgancyklowir 900 mg doustnie dwa razy dziennie (lub gancyklowir 5 mg/kg iv dwa razy dziennie, jeśli przyjmowanie doustne nie było tolerowane). Pacjenci, którzy nie tolerowali tych leków lub jeśli były przeciwwskazania do ich stosowania, otrzymywali foscarnet w dawce 90 mg/kg co 12 godzin. Terapia podtrzymująca (profilaktyka wtórna) została zdefiniowana jako kontynuacja gancyklowiru, walgancyklowiru lub foscarnetu w dawkach profilaktycznych/podtrzymujących po ustąpieniu detekcji DNA-emii CMV podczas początkowego epizodu reaktywacji CMV.

Zavras 2020 – analiza bezpieczeństwa

Cel badania

Ilościowe określenie częstości występowania neutropenii i ostrego uszkodzenia nerek (AKI) do 100. dnia (D100) po HSCT i przerwaniu leczenia wyprzedzającego (PET) oraz ocena wpływu PET na neutropenię i AKI w modelach wielowymiarowych.

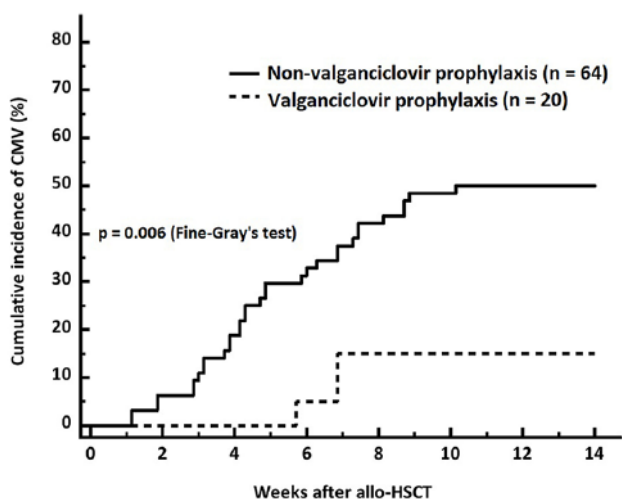
Metodyka

Retrospektywne badanie kohortowe dorosłych biorców CMV R+ (seropozytywny), którzy przeszli allo-HSCT w centrum klinicznym od 18 marca 2013 r. do 31 grudnia 2017 r. i byli leczeni za pomocą PET. Pacjenci zostali pogrupowani według otrzymania PET (PET i bez PET). Dane dotyczące pacjentów pobrano z elektronicznej dokumentacji medycznej i szpitalnych baz danych.

Biorcy przeszczepów allogenicznych ex vivo pozbawianych limfocytów T (TCD, T-cell depleted) nie otrzymali dodatkowej farmakologicznej profilaktyki GVHD. Biorcy konwencjonalnych przeszczepów allogenicznych otrzymywali profilaktykę GVHD: takrolimus (lub sirolimus) + mykofenolan mofetylu ± metotreksat lub takrolimus (lub sirolimus) + mykofenolan mofetylu + cyklofosfamid po przeszczepie w przypadku przeszczepów allogenicznych haploidentycznych dawców.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

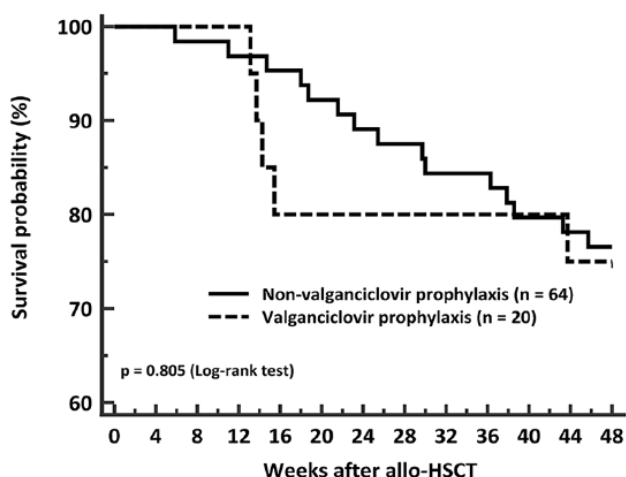
Li 2021



Rysunek 1 Skumulowana częstość występowania detekcji DNA-emii CMV

Skumulowana częstość występowania detekcji DNA-emii CMV w 14. tygodniu była mniejsza u pacjentów stosujących walgancyklowir (15,0% vs 50,4%; $p=0,006$).

Analiza wieloczynnikowa potwierdziła te dane, wykazując, że niska dawka walgancyklowiru znacząco zmniejszyła ryzyko wystąpienia detekcji DNA-emii CMV w 14. tygodniu o 88% (HR=0,12; 95%CI: 0,04–0,42; $p=0,001$).



Rysunek 2 Przeżycie całkowite (OS)

Obydwe grupy miały podobne wskaźniki przeżycia całkowitego w 48. tygodniu (75,0% vs 76,6%; $p=0,805$).

Tabela 2 Punkty końcowe w grupie pacjentów stosujących walgancyklowir w porównaniu z pacjentami bez stosowania walgancyklowiru

	Wszyscy pacjenci (n=84), n (%)	Pacjenci bez profilaktyki walgancyklowirem (n=64), n (%)	Pacjenci z profilaktyką walgancyklowirem (n=20), n (%)	p-value
Ostra GVHD				0,143
Brak GVHD	37 (44,1)	25 (39,1)	12 (60,0)	
Ostra GVHD I-II stopnia	37 (44,1)	32 (50,0)	5 (25,0)	
Ostra GVHD III-IV stopnia	10 (11,9)	7 (10,9)	3 (15,0)	
Przewlekła GVHD				0,106
Bez przewlekłej GVHD	75 (89,3)	55 (85,9)	20 (100)	
Z przewlekłą GVHD	9 (10,7)	9 (14,1)	0 (0,0)	
Detekcja DNA-emii CMV (14 tyg.)				0,012
Nie	49 (58,3)	32 (50,0)	17 (85,0)	
Tak	35 (41,7)	32 (50,0)	3 (15,0)	
Przeżycie w 48. tygodniu obserwacji				1,000
Przeżycie	64 (76,2)	49 (76,6)	15 (75,0)	
Zgon	20 (23,8)	15 (23,4)	5 (25,0)	
Aktualny status				0,756
Przeżycie	50 (59,5)	37 (57,8)	13 (65,0)	
Zgon	34 (40,5)	27 (42,2)	7 (35,0)	
Nawrót				0,667
Brak nawrotu	62 (73,8)	46 (71,9)	16 (80,0)	
Nawrót	22 (26,2)	18 (28,1)	4 (20,0)	

GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi

Pacjenci w grupie otrzymującej profilaktykę walgancyklowirem mieli mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia detekcji DNA-emii CMV w 14. tygodniu po allo-HSCT niż pacjenci w grupie bez profilaktyki (15,0% vs 50,0%; $p=0,012$).

Pacjenci w grupie profilaktycznego stosowania walgancyklowiru i w drugiej grupie mieli podobną częstość występowania: ostrej GVHD ($p=0,143$), przewlekłej GVHD ($p=0,106$) i częstość nawrotów ($p=0,667$). Skumulowane przyczyny zgonów w 14 tygodniu ($p=0,261$) i 48 tygodniu ($p=0,553$) nie różniły się istotnie między grupami. Zakażenie CMV nie było przyczyną zgonu w 14. i 48. tygodniu wśród pacjentów otrzymujących profilaktykę walgancyklowirem w małej dawce. Jednakże jeden zgon - zapalenie okrężnicy wywołane przez CMV w 14. tygodniu i kolejny - zapalenie płuc wywołane przez CMV między 14. a 48. tygodniem były związane z zakażeniem CMV w grupie, która nie stosowała walgancyklowiru.

Zdarzenia niepożądane

Wśród 20 pacjentów, u których stosowana była profilaktyka walgancyklowirem, 8 osób (40%) nie ukończyło protokołu profilaktycznego badania, ze względu na wystąpienie: neutropenii ($n=3$), biegunki ($n=1$), reaktywacji CMV ($n=2$) i nawrót białaczki ($n=2$). U trzech pacjentów podczas profilaktyki walgancyklowirem doszło do pogorszenia czynności nerek, ale po zmniejszeniu dawki cyklosporyny funkcje wróciły do normy. Czterech pacjentów (20%) przerwało profilaktykę walgancyklowirem z powodu działań niepożądanych.

Wnioski autorów

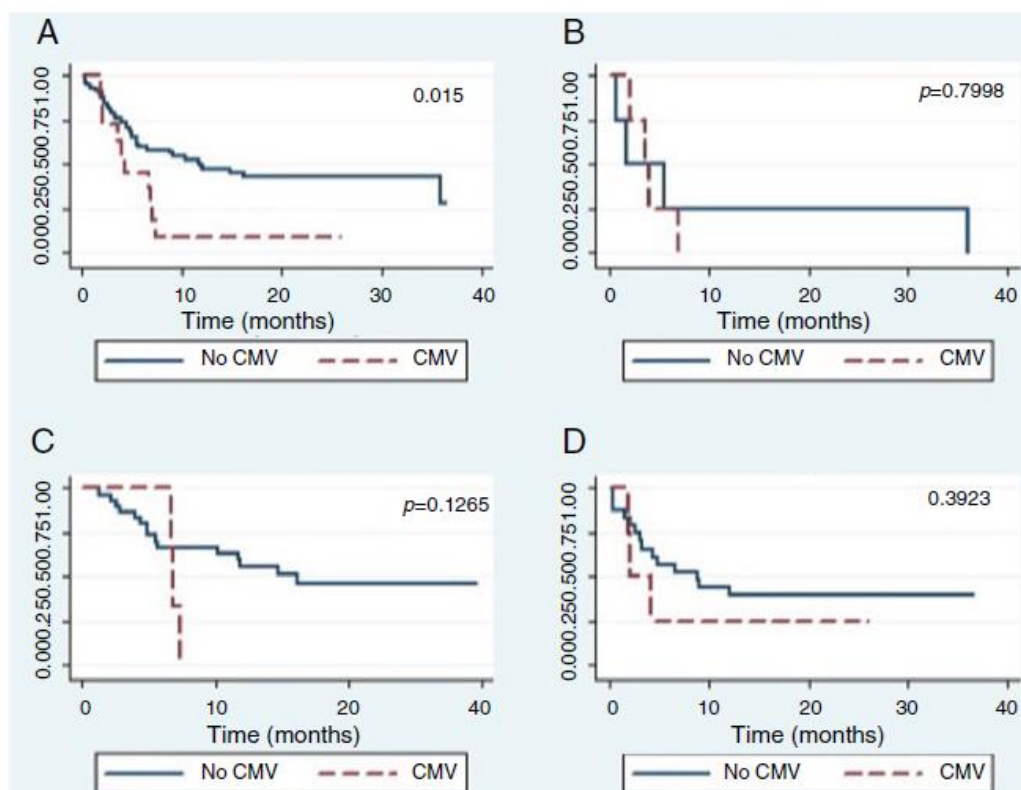
Profilaktyka niskimi dawkami walgancyklowiru może być alternatywą dla letermowiru w zapobieganiu zakażeniu CMV w allo-HSCT, zwłaszcza w krajach o ograniczonych możliwościach.

Diaz 2020

Łącznie 93% biorców miało pozytywną serologię. Zakażenie wirusem cytomegalii wystąpiło u 58,6% pacjentów. Choroba rozwinęła się u 11 pacjentów (15,7%), a najczęstszym objawem było zapalenie okrężnicy, następnie zapalenie płuc i pojedynczy przypadek zapalenia siatkówki.

Nie odnotowano różnic w ryzyku zakażenia CMV (zgodnie z wynikiem EBMT) pomiędzy pacjentami, którzy otrzymywali leczenie wyprzedzające, a tymi, którzy otrzymywali profilaktykę ($RR=1,1$, 95% CI 0,54–2,3). GVHD zaobserwowano u 51 pacjentów (73%).

Analiza testem Mantela-Haenszela wykazała, że ryzyko choroby CMV różniło się, gdy jednocześnie analizowano podejście zapobiegawcze i rodzaj przeszczepu, ale ta zmienność nie była istotna statystycznie ($RR=1,2$, 95% CI 0,39–3,49 i skorygowany $RR=1,5$, 95% CI 0,053–4,26).



Rysunek 3 (A) Przeżycie całkowite (OS) u wszystkich pacjentów; (B) OS w grupie przeszczepienia krwi pępowinowej; (C) OS w grupie „identical”; (D) OS w grupie przeszczepu od dawców haploidentycznych

Przeżycie całkowite było niższe w grupie, w której rozwinęła się choroba CMV, z różnicą istotną statystycznie.

W badaniu odnotowano 43 zgony (61,4%), z czego 16 (37,2%) było spowodowanych progresją choroby, 27 (62,8%) było związanych z przeszczepem, a 7 (26%) związanych z zakażeniem cytomegalowirusem.

Wnioski autorów

Częstość występowania zakażenia wirusem cytomegalii po przeszczepie w badanym ośrodku jest wysoka. Autorzy twierdzą, że choroba może występować przy dowolnym poziomie wirēmii i wiąże się z wysoką śmiertelnością. Nie odnotowano różnic w ryzyku zakażenia CMV (zgodnie z wynikiem EBMT) pomiędzy pacjentami, którzy otrzymywali leczenie wyprzedzające, a tymi, którzy otrzymywali profilaktykę (RR=1,1, 95%CI 0,54–2,3).

Autorzy w abstrakcie publikacji zaznaczyli, że wystąpiły różnice między grupami terapii zapobiegawczej i profilaktycznej.

Camargo 2019

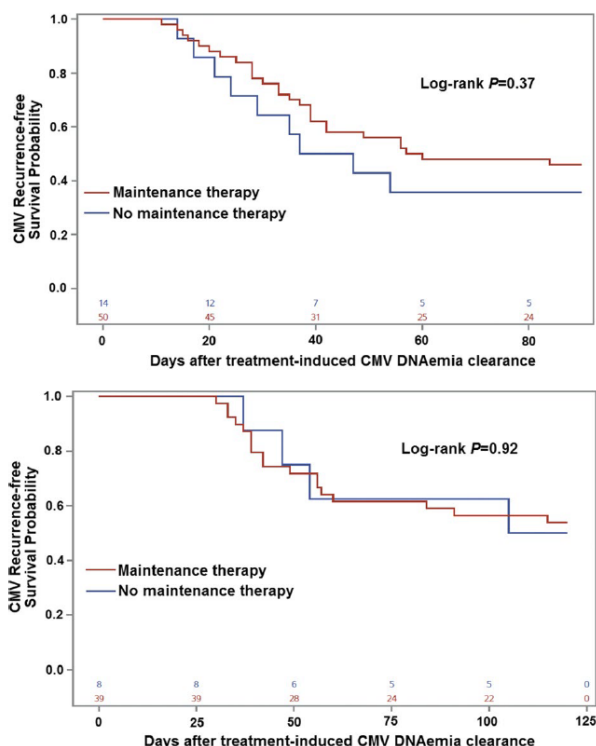
Mediana czasu do klirensu wirusa wywołanego przez leczenie wyniosła 28 dni (IQR, 18-41), a mediana czasu trwania detekcji DNA-emii CMV wynosiła 42 dni (IQR, 31-54).

Po początkowym leczeniu i usunięciu DNA-emii 50 z 64 pacjentów (78%) otrzymywało leczenie podtrzymujące walgancyklowirem, gancyklowirem lub foskarnetem przez 15 dni – mediana (IQR, 12–26).

Terapię początkową walgancyklowirem lub gancyklowirem stosowano u 62 pacjentów (97%), z czego 14 pacjentów (100%) było z grupy bez leczenia podtrzymującego, a z grupy z leczeniem podtrzymującym było 48 pacjentów (96%), $p=0,83$.

Nawrót wystąpił u 47/64 pacjentów (73%), w tym 11/14 pacjentów (79%) bez leczenia podtrzymującego i 36/50 pacjentów (72%), którzy otrzymali leczenie podtrzymujące ($p=0,74$). Skorygowany wskaźnik ryzyka (RR) dla wpływu leczenia podtrzymującego na nawrót choroby wyniósł 0,89 (95% CI 0,64-1,25; $p=0,41$).

Mediana czasu do nawrotu wyniosła 35 dni (21-50) u pacjentów, którzy nie otrzymywali leczenia podtrzymującego oraz 39 dni (IQR, 27-84) u pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone ($p=0,3$). Sześciu pacjentów doświadczyło nawrotu choroby podczas leczenia podtrzymującego.



Rysunek 4 90-dniowe prawdopodobieństwo nawrotu CMV w wyniku leczenia podtrzymującego. Wykres górny: analiza obejmuje wszystkie epizody nawrotu. Wykres dolny: analiza podgrup przeprowadzona zgodnie z definicją nawrotu według Ljungmana i wsp. (tj. po przerwie co najmniej 28 dni niewykrywalnej DNA-emii podczas aktywnego nadzoru).

90-dniowe prawdopodobieństwo nawrotu CMV było podobne między grupami pacjentów niezależnie od zastosowania leczenia podtrzymującego (54% vs 64%, $p=0,37$).

Przedłużona terapia przeciwwirusowa wpływa na obciążenie finansowe, zdarzenia niepożądane (w tym supresja szpiku kostnego po walgancyklowirze i nefrotoksyczność po zastosowaniu foskarnetu) oraz pojawienie się szczepów opornych na CMV.

Autorzy badania zauważają, że detekcja DNA-emii CMV wystąpiła tylko u 12% pacjentów otrzymujących wtórną profilaktykę przeciwwirusową, co sugeruje, że gdyby lepiej tolerowane leki przeciw CMV były dostępne dla tego wskazania, dłuższa terapia mogłaby być korzystna u wybranych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

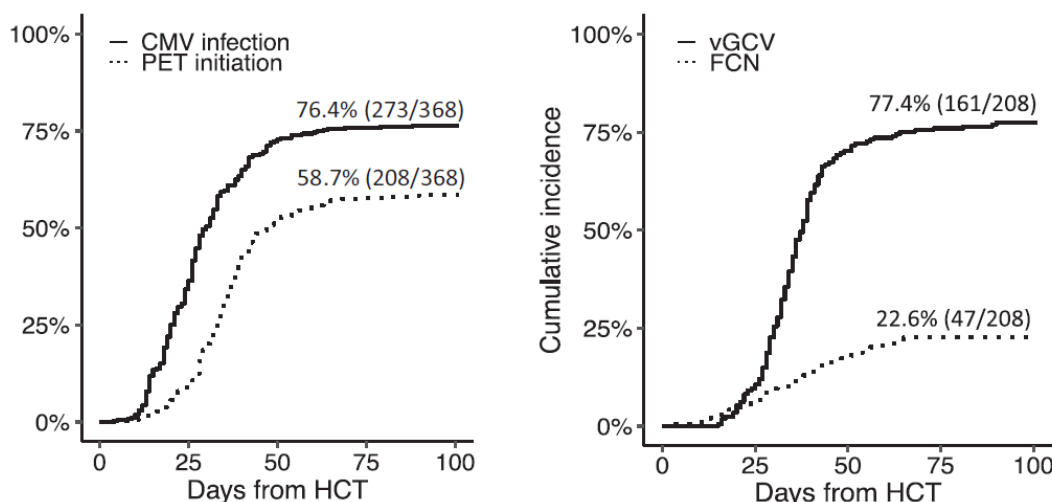
Wnioski autorów

Zdaniem autorów dane sugerują, że terapia podtrzymująca przeciwwirusowa nie zmniejsza częstości nawrotów CMV i ma ograniczoną wartość u biorców HSCT, u których udało się zlikwidować detekcję DNA-emii CMV w odpowiedzi na leczenie wyprzedzające (preemptive therapy). Należy przeprowadzić większe badania w tym zakresie.

Zavras 2020 – analiza bezpieczeństwa

Spośród 368 biorców CMV R+ HSCT, 208 (56,5%) otrzymało leczenie wyprzedzające. Neutropenia do dnia 100. wystąpiła odpowiednio u 41,8% i 28,6% pacjentów w grupie PET i bez PET ($p=0,0009$). PET zwiększał ryzyko neutropenii (skorygowane ryzyko względne=1,81; 95% CI, 1,48-2,21; $p<0,0001$). AKI do D100 wystąpiło odpowiednio u 12,0% i 7,8% pacjentów w grupie PET i bez PET ($p=0,19$). PET zwiększał ryzyko AKI 2,75-krotnie (95% CI, 1,71-4,42; $P < 0,0001$).

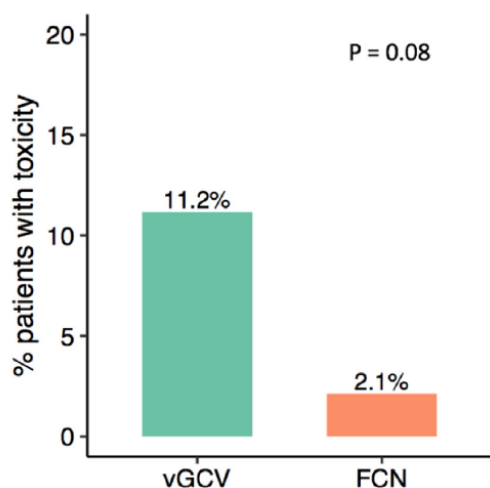
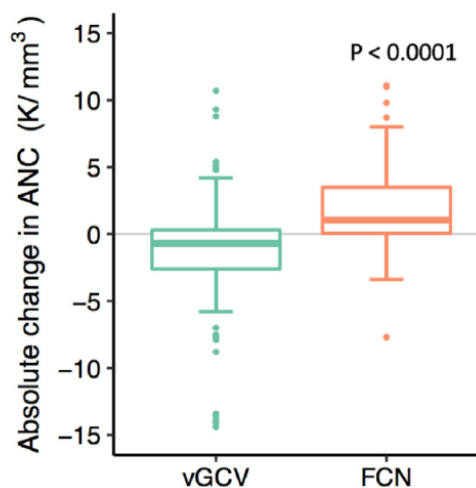
Po przerwaniu leczenia vGCV (walgancyklowir/gancyklowir) lub FCN (foskarnet) neutropenia występowała odpowiednio u 11,2% w porównaniu z 2,1% pacjentów ($p=0,08$), a AKI odpowiednio u 1,9% w porównaniu z 12,8% pacjentów ($p=0,005$).



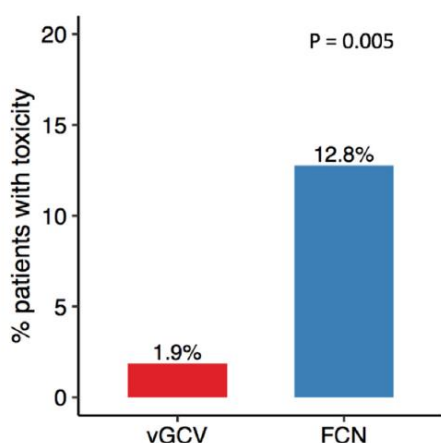
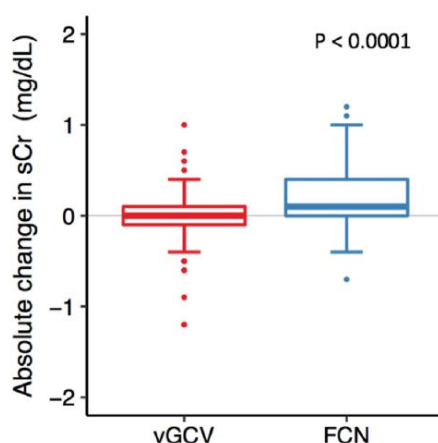
Rysunek 5 Po lewej: Czas do zakażenia CMV i rozpoczęcia PET. Po prawej: Czas do pierwszej terapii vGCV i FCN

Zakażenie CMV wystąpiło średnio po 26 dniach (IQR, 18-33) po HSCT. Rozpoczęcie terapii wyprzedzającej nastąpiło średnio po 35 dniach (IQR, 28-41).

Leczenie walgancyklowirem lub gancyklowirem rozpoczęło po 34 dniach – mediana (IQR, 29-40) po HSCT. Terapię foskarnetem rozpoczęło po średnio 36 dniach (IQR, 24-48).

A. Proportion of neutropenia**B. Absolute ANC changes**

Rysunek 6 Odsetek neutropenii (A) i bezwzględnych zmian ANC (B) po przerwaniu pierwszej terapii wyprzedzającej

A. Proportion of AKI**B. Absolute sCr changes**

Rysunek 7 Odsetek AKI (A) i bezwzględnych zmian sCr (B) po przerwaniu pierwszej terapii wyprzedzającej

Wnioski autorów

Leczenie wyprzedzające CMV zwiększało ryzyko neutropenii i AKI w pierwszych 100 dniach po HSCT odpowiednio 1,8-krotnie i 2,8-krotnie. Autorzy badania podkreślają potrzebę bezpieczniejszych leków przeciwwirusowych do leczenia CMV u biorców HSCT.

3.2. Podsumowanie

W niniejszym raporcie odnaleziono 4 badania retrospektywne dotyczące walgancyklowiru odnośnie wskazania: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie.

Zgodnie z badaniem Li 2021 profilaktyka niskimi dawkami walgancyklowiru może być alternatywą dla letermowiru w zapobieganiu zakażeniu CMV w allo-HSCT. Pacjenci w grupie otrzymującej profilaktykę walgancyklowirem mieli mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia detekcji DNA-emii CMV w 14. tygodniu po allo-HSCT niż pacjenci w grupie bez profilaktyki (15,0% vs 50,0%; $p=0,012$).

W badaniu Diaz 2020 zaobserwowano, że choroba może występować przy dowolnym poziomie wirerii i wiąże się z wysoką śmiertelnością. Nie odnotowano różnic w ryzyku zakażenia CMV (zgodnie z wynikiem EBMT) pomiędzy pacjentami, którzy otrzymywali leczenie wyprzedzające, a tymi, którzy otrzymywali profilaktykę (w tym walgancyklowir) (RR=1,1, 95% CI 0,54–2,3). Częstość występowania zakażenia wirusem cytomegalii po przeszczepie w badanym ośrodku była wysoka.

Zdaniem autorów badania Camargo 2019 dane sugerują, że terapia podtrzymująca przeciwwirusowa (w tym walgancyklowir) nie zmniejsza częstości nawrotów CMV i ma ograniczoną wartość u biorców HSCT, u których udało się zlikwidować detekcję DNA-emii CMV w odpowiedzi na leczenie wyprzedzające (preemptive therapy).

W badaniu Zavras 2020 leczenie wyprzedzające CMV (w tym walgancyklowir) zwiększało ryzyko neutropenii i ostrego uszkodzenia nerek w pierwszych 100 dniach po HSCT odpowiednio 1,8-krotnie i 2,8-krotnie. Autorzy badania podkreślają potrzebę stosowania bezpieczniejszych leków przeciwwirusowych do leczenia CMV u biorców HSCT.

W badaniach Diaz 2020, Camargo 2019 oraz Zavras 2020 nie podano poszczególnych wyników dla samego walgancyklowiru. W badaniach pacjenci przyjmowali najczęściej walgancyklowir lub gancyklowir lub foskarnet.

Wszystkie włączone badania do niniejszego raportu odnosiły się do stanu po przeszczepieniu komórek macierzystych. Nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się do zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki lub tkanek w ramach profilaktyki CMV.

W ramach niniejszego opracowania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: polskie PTOK 2020, amerykańskie 2021 oraz brytyjskie NICE 2019. Informacje zawarte w odnalezionych nowych wytycznych są zbliżone do wytycznych z raportu z 2019 roku. Zapobieganie zakażeniom wirusem CMV sprowadza się głównie do stosowania rutynowej profilaktyki w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepie albo terapii wyprzedzającej w przypadku bezobjawowych reaktywacji CMV, opartej na gancyklowirze, walgancyklowirze lub foskarnecie. Jednocześnie w wytycznych NICE 2019 podkreślono przy tym, że terapia z wykorzystaniem wyżej wymienionych substancji czynnych może powodować poważne skutki uboczne. Zarówno wytyczne NICE 2019 jak i ASTCT 2021 wskazują na potencjał letermowiru jako bezpieczniejsza opcja w profilaktyce CMV.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Camargo 2019** Camargo JF, Anderson AD, Rosa R, Kimble E, Komanduri KV, Morris MI. Use of maintenance therapy and incidence of recurrent Cytomegalovirus DNAemia among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2019 Apr;21(2):e13054. doi: 10.1111/tid.13054. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30689300.
- Diaz 2020** Diaz L, Rosales J, Rosso F, Rosales M, Estacio M, Manzi E, Jaramillo FJ. Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020 Jan-Mar;42(1):18-24. doi: 10.1016/j.htct.2018.10.004. Epub 2019 Feb 22. PMID: 31623977; PMCID: PMC7031091.
- Li 2021** Li PH, Lin CH, Lin YH, Chen TC, Hsu CY, Teng CJ. Cytomegalovirus prophylaxis using low-dose valganciclovir in patients with acute leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Ther Adv Hematol.* 2021 Mar 3;12:2040620721998124. doi: 10.1177/2040620721998124. PMID: 33747424; PMCID: PMC7940724.
- Zavras 2020** Zavras P, Su Y, Fang J, Stern A, Gupta N, Tang Y, Raval A, Giral S, Perales MA, Jakubowski AA, Papanicolaou GA. Impact of Preemptive Therapy for Cytomegalovirus on Toxicities after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Clinical Practice: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Aug;26(8):1482-1491. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.019. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32315708; PMCID: PMC8220837.

Rekomendacje kliniczne

- ASTCT 2021** Olson A.L, Politikos I, Brunstein C, et al. Guidelines for Infection Prophylaxis, Monitoring and Therapy in Cord Blood Transplantation, Transplantation and Cellular Therapy 27 (2021) s. 359-362.
<https://www.astctjournal.org/action/showPdf?pii=S2666-6367%2821%2900633-3> [dostęp: 04.03.2022 r.]
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant Technology appraisal guidance [TA591] Published: 31 July 2019.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta591> [dostęp: 04.03.2022 r.]
- PTOK 2020** S. Giebel, Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020 rok. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja*, Tom 6, Supl. A (2020), s. 527-541.
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_3.1.%20Przeszczepienie_krwiotw%C3%B3rczych_kom%C3%B3rek_macierzystych_200520.pdf [dostęp: 04.03.2022 r.]

Pozostałe publikacje

- | | | | |
|------------------------------|---|----------|--|
| ChPL Sperart | Charakterystyka Produktu Leczniczego | Sperart. | https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl [dostęp 07.03.2022 r.] |
| ChPL Valcyte | Charakterystyka Produktu Leczniczego | Valcyte | https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl [dostęp 07.03.2022 r.] |
| Obwieszczenie MZ | Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r. | | |
| Raport OT.4321.9.2019 | 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 | | |

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających substancję czynną walgancyklowir finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie; zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 lutego 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
116.0, Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postacie do stosowania doustnego								
Sperart, tabletki powlekane, 450 mg	60 tabl.	05909991257354	756,00	793,80	817,64	477,44	ryczałt	343,40
Valcyclox, tabletki powlekane, 450 mg	60 tabl.	05909991228620	918,00	963,90	987,74	477,44	ryczałt	513,50
Valhit, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	05909991284381	432,00	453,60	477,44	477,44	ryczałt	3,20

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

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
116.0, Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postacie do stosowania doustnego								
Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml	1 but.po 12 g	05902768001082	955,80	1003,59	1041,18	1041,18	ryczałt	3,20

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cytomegalovirus[MeSH Terms]	22,187
#2	cytomegalovirus*[tiab] OR CMV[tiab] OR salivary gland virus[tiab] OR human herpesvirus 5[tiab] OR hhv 5[tiab]	54,062
#3	#1 OR #2	56,306
#4	cytomegalovirus infection[MeSH Terms]	27,209
#5	cytomegalovirus infection[tiab]	9,025
#6	#3 or #4 or #5	59,869
#7	transplantation*[tiab] or transplant*[tiab] or graft*[tiab] or grafting[tiab]	761,051
#8	transplantation[MeSH Terms]	548,768
#9	#7 or #8	926,512
#10	bone marrow transplantation[MeSH Terms]	45,321
#11	corneal transplantation[MeSH Terms]	16,559
#12	tissue transplantation[MeSH Terms]	196,938
#13	bone marrow[tiab]	231,725

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	#9 and #13	71,953
#15	tissue[tiab]	1,545,059
#16	#9 and #15	110,890
#17	cornea*[tiab]	102,805
#18	#9 and #17	18,444
#19	limb*[tiab]	247,417
#20	#9 and #19	18,118
#21	cell*[tiab]	5,666,060
#22	#9 and #21	307,087
#23	#10 or #11 or #12 or #14 or #16 or #18 or #20 or #22	513,637
#24	valganciclovir[MeSH Terms]	859
#25	valganciclovir*[tiab] or Ganciclovir L-valyl Ester[tiab] or Valcyt*[tiab]	1,309
#26	#24 or #25	1,512
#27	#6 and #23	9,602
#28	#26 and #27	359
#29	#26 and #27	80

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	(cytomegalovirus* or CMV or salivary gland virus or human herpesvirus 5 or hhv 5 or cytomegalovirus infection).ti,ab,kw.	77854
#3	1 or 2	98328
#4	exp transplantation/	1130928
#5	(transplantation* or transplant* or graft* or grafting).ti,ab,kw.	1055539
#6	4 or 5	1408205
#7	exp bone marrow transplantation/	67974
#8	exp cornea transplantation/	11539
#9	exp tissue transplantation/	544403
#10	exp tissue transplantation/	544403
#11	bone marrow.ti,ab,kw.	336797
#12	6 and 11	110813
#13	tissue.ti,ab,kw.	1951366
#14	6 and 13	164003
#15	cornea*.ti,ab,kw.	119283
#16	6 and 15	23087
#17	limb*.ti,ab,kw.	335551
#18	6 and 17	27899
#19	cell*.ti,ab,kw.	6944061
#20	6 and 19	497184
#21	7 or 8 or 9 or 10 or 12 or 14 or 16 or 18 or 20	867192
#22	exp valganciclovir/	7408
#23	(valganciclovir* or Ganciclovir L-valyn Ester or Valcyt*).ti,ab,kw.	2747
#24	22 or 23	7583
#25	3 and 21	20967

#26	24 and 25	1764
#27	limit 26 to yr="2019 -Current"	522

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus] explode all trees	322
#2	(cytomegalovirus* OR CMV OR salivary gland virus OR human herpesvirus 5 OR hhv 5):ti,ab,kw	3380
#3	#1 or #2	3380
#4	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees	715
#5	cytomegalovirus infection*:ti,ab,kw	2163
#6	#3 or #4 or #5	3435
#7	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	12343
#8	(transplantation* or transplant* or graft* or grafting):ti,ab,kw	59086
#9	#7 or #8	59574
#10	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1396
#11	MeSH descriptor: [Corneal Transplantation] explode all trees	317
#12	MeSH descriptor: [Tissue Transplantation] explode all trees	4507
#13	bone marrow:ti,ab,kw	14883
#14	#9 and #13	5879
#15	tissue:ti,ab,kw	107937
#16	#9 and #15	9599
#17	cornea*:ti,ab,kw	9431
#18	#9 and #17	981
#19	limb*:ti,ab,kw	29550
#20	#9 and #19	1307
#21	cell*:ti,ab,kw	155729
#22	#9 and #21	17704
#23	#10 or #11 or #12 or #14 or #16 or #18 or #20 or #22	28761
#24	MeSH descriptor: [Valganciclovir] explode all trees	131
#25	(valganciclovir* or Ganciclovir L-valyl Ester or Valcyt*):ti,ab,kw	383
#26	#24 or #25	383
#27	#6 and #23	1143
#28	#26 and #27 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	62