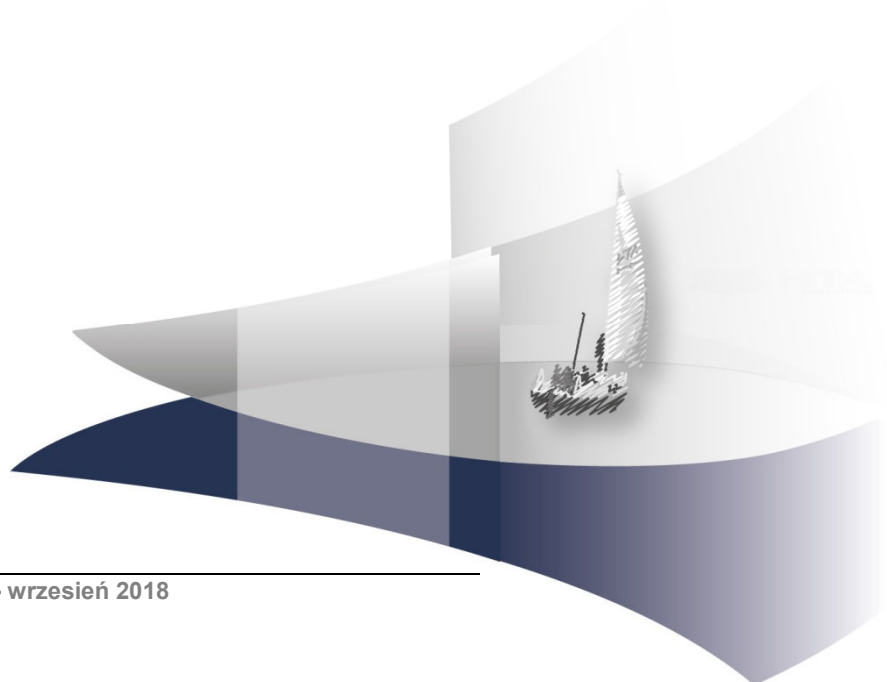


**LETERMOWIR W PROFILAKTYCE REAKTYWACJI
CYTOMEGALOWIRUSA U PACJENTÓW PO
ALLOGENICZNYM PRZESZCZEPIE
KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 28.09.2018

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja i nadzorowanie prac, formułowanie treści analizy
[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, opis aktualnej praktyki klinicznej, definiowanie problemu decyzyjnego, uzasadnienie doboru komparatorów
[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, analiza wytycznych
[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych, charakterystyka interwencji i komparatorów

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

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

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li: [REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicje	9
2.2. Etiologia i patogenez.....	10
2.3. Czynniki ryzyka	10
2.4. Obraz kliniczny.....	11
2.5. Diagnostyka i monitorowanie	14
2.6. Profilaktyka i leczenie.....	16
2.7. Epidemiologia.....	17
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	21
3.1. Monitorowanie.....	21
3.2. Profilaktyka reaktywacji CMV.....	22
3.3. Postępowanie.....	22
3.4. Leczenie aktywnego zakażenia CMV	23
4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	26
5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....	27
5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	27
5.2. Rekomendacje finansowe	27
6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW.....	29
6.1. Letermowir (Prevymis)	29
6.2. Acyklowir (Acix).....	32
7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW	35
8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	37
9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO.....	38
9.1. Populacja docelowa	38
9.2. Interwencja.....	38

9.3. Komparator/y.....	38
9.4. Punkty końcowe.....	38
9.5. Metodyka.....	39
10. BIBLIOGRAFIA	40
11. SPIS TABEL	43
12. SPIS RYSUNÓW.....	45
A.1. Wyniki badania ankietowego	46
█ █.....	46
█ █.....	49
█ █.....	54

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
Allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CMV	Cytomegalowirus (<i>Cytomegalovirus</i>)
EBMT	Europejskie Towarzystwo Przeszczepiania Szpiku i Krwi (<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>)
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>Graft Versus Host Disease</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (<i>human leukocyte antigens</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IgG	Immunoglobuliny typu G
IgM	Immunoglobuliny typu M
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów

LTV	Letermowir (<i>Letermovir</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie (<i>Statistically insignificant</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>polymerase chain reaction</i>)
PET	Leczenie wyprzedzające objawy (<i>Pre-emptive therapy</i>)
PLC	Placebo
qPCR	Ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>quantitative polymerase chain reaction</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)

- SAE** Ciężkie zdarzenie niepożądane
(*Serious adverse event*)
- SD** Odchylenie standardowe
(*Standard Deviation*)
- SIGN** Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej
(*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie letermowiru (Prevymis®) stosowanego w celu profilaktyki zakażenia cytomegalowirusem (CMV) u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych, będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego letermowiru oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania letermowiru oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. przedstawienie kosztów terapii letermowirem oraz pozostałymi opcjami terapeutycznymi w warunkach polskich,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać letermowir w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie letermowiru ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicje

Przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*; HSCT) to zabieg polegający na transplatacji krwiotwórczych komórek macierzystych hematopoezy (krwiotworzenia). Procedura ta ma na celu odtworzenie uszkodzonego układu krwiotwórczego pacjenta (np. w wyniku chemioterapii i/lub radioterapii) lub zastąpienie patologicznej hematopoezy szpikiem osoby zdrowej. Źródłem komórek macierzystych może być szpik kostny, krew pępowinowa oraz krew obwodowa [1, 2].

W zależności od typu dawcy wyróżnia się przeszczepy autologiczne i allogeniczne. Przeszczep autologiczny polega na podaniu pacjentowi jego własnych komórek macierzystych, które pobrano od chorego przed rozpoczęciem leczenia o działaniu mieloablacyjnym (niszczącym układ krwiotwórczy). Z kolei przeszczep allogeniczny komórek macierzystych układu krwiotwórczego (allo-HSCT) pochodzi od osoby niebędącej bliźniakiem jednojajowym w stosunku do biorcy. Dawcą może być członek rodziny chorego, a także, w przypadku braku dawcy rodzinnego, osoba niespokrewniona [1, 2].

Zakażenia wirusowe w transplantologii należą do najczęstszych powikłań u biorców przeszczepów. Obok efektów bezpośrednich w postaci rozwoju objawów klinicznych, pośrednio wpływają na przeżycie pacjentów mając związek z powikłaniami potransplantacyjnymi, niepowodzeniami transplatacji, a także zgonami po HSCT. O rozwoju infekcji decyduje zjadliwość drobnoustroju i odporność gospodarza, która u pacjentów po przeszczepieniu jest znacznie zmniejszona, ze względu na upośledzenie funkcji układu immunologicznego [1–3].

W patogenezie zakażeń największą rolę odgrywają herpeswirusy. Do tej grupy należy m.in. wirus cytomegalii (ang. *cytomegalovirus*; CMV). Cechą charakterystyczną tej rodziny patogenów jest występowanie zjawiska latencji, czyli stadium utajenia wirusa, które polega na przetrwaniu wirusa w komórkach organizmu po przejściu pierwotnego zakażenia. Podczas latencji wirus jest nieszkodliwy, natomiast reaktywuje się on w sprzyjających warunkach, do których należy m.in. znaczne obniżenie odporności, np. związane z przeszczepieniem [2–4].

Ze względu na status serologiczny CMV, wśród biorców i dawców można wyróżnić pacjentów:

- **seropozytywnych (CMV(+))** – tj. pacjentów, u których we krwi oznaczono swoiste przeciwciała - immunoglobuliny klasy G (IgG) lub klasy M (IgM) - przeciw wirusowi CMV;
- **seronegatywnych (CMV(-))** – tj. pacjentów niemających przeciwciał przeciwko wirusowi CMV we krwi. [2–4].

2.2. Etiologia i patogenez

Ludzki wirus cytomegalii (CMV) klasyfikowany jest jako ludzki herpeswirus 5 (*human herpesvirus 5*, HHV-5). Genom wirusa (dwuniciowe DNA) umiejscowiony jest w kapsydie, otoczonym przez białkową macierz oraz podwójną warstwę lipidową pochodzącą z komórek gospodarza. Dzięki takiej budowie wirus charakteryzuje się dużą łatwością adsorpcji do błony komórki docelowej i jej penetracji. Proces ten opiera się na schemacie fuzji warstw lipidowych.

Cykl życiowy CMV składa się z fazy litycznej oraz fazy latentnej (stan uśpienia). Po wniknięciu wirusa do komórek gospodarza (takich jak: komórki endotelialne, epitelialne, nerwowe, fibroblasty, miofibroblasty, hepatocyty, trofoblasty, komórki dendrytyczne, neutrofile oraz komórki mięśni gładkich) w fazie litycznej zainicjowana zostaje tzw. produktywna infekcja, w wyniku której dochodzi do namnażania i składania wirusowych cząstek potomnych w zaatakowanej komórce. Po połączeniu z odpowiednimi białkami, wiriony potomne opuszczają komórkę, niszczą ją i przechodzą do atakowania innych komórek. Proces ten, w populacji ogólnej, przebiega najczęściej bezobjawowo lub towarzyszą mu objawy grypopodobne. Z kolei faza latentna, charakteryzuje się ograniczoną ekspresją białek wirusowych. Jest to jeden z mechanizmów pozwalających na unikanie odpowiedzi układu immunologicznego, co tym samym uniemożliwia całkowitą eliminację wirusa z organizmu. Przypuszcza się, iż genom wirusa po pierwotnym zakażeniu utrzymywany jest w monocytach i makrofagach gospodarza w formie latentnej przez całe życie. Komórki te są głównym rezerwuarem uśpionego CMV. Podczas latencji wirus jest względnie nieszkodliwy i jego obecności nie towarzyszą żadne objawy chorobowe. [3, 5].

Reaktywacji wirusa CM sprzyja obniżona odporność immunologiczna oraz toczące się w organizmie procesy zapalne. U pacjentów poddanych przeszczepieniu prowadzone leczenie immunosupresyjne oraz reakcja zapalna inicjowana antygenami allogenicznymi przeszczepu są czynnikiem prowadzącym do reaktywacji wirusa i zapoczątkowania jego replikacji [3, 5].

2.3. Czynniki ryzyka

CMV cechuje się niezwykle szerokim rozpowszechnieniem, a wyłącznym rezerwuarem wirusa jest człowiek [3, 6]. Do przeniesienia zakażenia dochodzi poprzez kontakt bezpośredni z osobą zakażoną lub jej wydzielinami, po przetoczeniu zakażonej krwi lub przeszczepieniu zakażonych narządów i komórek. Należy przy tym zauważyć, iż do pierwotnego zakażenia CMV najczęściej dochodzi już w dzieciństwie [3].

U pacjentów po allo-HSCT, aktywne namnażanie wirusa może wystąpić w wyniku infekcji:

- pierwotnej, czyli zakażenia seronegatywnego biorcy, które nastąpiło wraz z przetoczeniem produktów krwi z leukocytami latentnie zainfekowanymi wirusem CMV;
- wtórnej, czyli reaktywacji CMV u seropozytywnego biorcy lub nadkażenia (superinfekcji) innym szczepem CMV u seropozytywnego biorcy [3].

Formy te klinicznie nie różnią się od siebie [7]. Infekcja CMV po allo-HSCT jest najczęściej wynikiem infekcji wtórnej [3].

Istnieje wiele czynników wpływających na ryzyko rozwoju aktywnej infekcji CMV. Dla pacjentów po allo-HSCT najważniejszym z nich jest niekorzystna kombinacja serologiczna względem dawcy przeszczepu (Tabela 1).

Tabela 1.
Najważniejsze czynniki wpływające na ryzyko rozwoju aktywnej infekcji CMV po allo-HSCT [3, 4, 7–9]

Czynniki ryzyka zakażenia CMV po allo-HSCT	
Kombinacja serologiczna biorcy względem dawcy	<p>Ryzyko rozwoju aktywnej infekcji CMV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biorca seropozytywny / dawca seronegatywny – 35,8% • Biorca seropozytywny / dawca seropozytywny – 32,1% • Biorca seronegatywny / dawca seropozytywny – 12,9% • Biorca seronegatywny / dawca seronegatywny – 3,1% <p>Szansa infekcji wirusowej u biorcy CMV-pozytywnego jest 8-krotnie wyższa w porównaniu do biorcy CMV-negatywnego – niezależnie od statusu serologicznego dawcy (OR = 8,04 [7,34; 8,74], p < 0,0001).</p> <p>Szansa rozwoju infekcji jest również o 18% wyższa, gdy dawca jest CMV-negatywny a biorca CMV-pozytywny (OR = 1,18 [1,09; 1,26], p < 0,0001). w stosunku do sytuacji gdy obie strony są seropoztywne.</p>
Zgodność w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA) pomiędzy dawcą a biorcą	<p>Wyższe ryzyko niesie za sobą przeszczep od dawcy niespokrewnionego lub niezgodnego w zakresie antygenów HLA;</p> <p>Szansa reaktywacji CMV u chorych przyjmujących przeszczep od dawcy niespokrewnionego/niezgodnego w zakresie antygenów HLA jest o 58% wyższa niż u chorych przyjmujących przeszczep od dawcy spokrewnionego i zgodnego (OR = 1,58 [1,40; 1,77], p < 0,0001).</p>
Rodzaj i czas utrzymywania terapii immunosupresyjnej	<p>Głęboka immunosupresja (np. terapia steroidowa w wysokich dawkach) prowadzi do opóźnienia rekonstrukcji immunologicznej.</p>
Deplecja limfocytów T <i>in vivo</i> lub <i>in vitro</i>	<p>Usunięcie limfocytów T z przeszczepianego materiału (T-deplecja) przeprowadzane jako strategię zapobiegania GVHD, prowadzą do opóźnienia rekonstrukcji immunologicznej.</p>
Pochodzenie materiału przeszczepowego	<p>Komórki macierzyste pochodzące z krwi pępowinowej mogą opóźnić rekonstrukcję CMV-swoistej odporności.</p>
Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease; GVHD)	<p>Rozwój GVHD sprzyja reaktywacji CMV w wyniku uwalniania mediatorów zapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu α (TNF-α), a także poprzez pogłębienie immunosupresji w związku ze stosowaniem terapii steroidowej w leczeniu GVHD. Ostra postać GVHD wyprzedza pojawienie się wirerii CM o około 34 dni (mediana).</p> <p>Szansa wystąpienia reaktywacji CMV jest 3-krotnie wyższa u pacjentów z GVHD w porównaniu do chorych, u których GVHD się nie rozwinęła (OR = 3,19 [2,80; 3,64], p < 0,0001).</p>
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> • Ogólny stan zdrowia • Wiek • Inne stany zapalne/infekcje • Niektóre polimorfizmy genów

2.4. Obraz kliniczny

U osób z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym zakażenie CMV w większości przypadków przebiega bezobjawowo, gdyż replikacja wirusa kontrolowana jest przez komórki T układu odpornościowego. W rzadkich przypadkach wirus może wywołać łagodną postać cytomegalii, tzw. zespół mononukleozopodobny, podczas którego występują objawy grypopodobne. U osób będących w stanie immunosupresji (m.in. po allo-HSCT) infekcja CMV może wywołać cytomegalie

o przebiegu od łagodnego do ciężkiego, zagrażającego życiu. Do rozwoju zakażenia CMV dochodzi w ciągu pierwszych trzech miesięcy po przeszczepie z uwagi na okres najsilniejszej immunosupresji w tym okresie. Ujawnienie zakażenia CMV występuje najczęściej między 45 a 60 dniem po allo-HSCT, jednak w przypadku stosowania profilaktyki przeciwwirusowej infekcja może pojawić się znacznie później (nawet do 100 dni po przeszczepie) [1, 14].

Choroba może przyjmować postać:

- **wiremiczną (tzw. syndrom CMV)**, która objawia się gorączką, bólami mięśniowymi, osłabieniem, supresją hematopoezy
- **inwazyjną, która przebiega najczęściej pod postacią chorób układowych** (najczęściej związana z zajęciem płuc, układu pokarmowego oraz układu nerwowego). Przebieg tych schorzeń jest zazwyczaj nietypowy i związany z wysoką śmiertelnością [3].

Najpoważniejszą chorobą układową związaną z CMV jest **śródmiażdżowe zapalenie płuc**. Objawia się zazwyczaj dusznością, suchym kaszlem, niedotlenieniem organizmu, czasem gorączką oraz zmianami śródmiażdżowymi w RTG [10, 11]. Może prowadzić do niewydolności oddechowej, a pacjenci często wymagają hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii [7]. Zapadalność na tą chorobę wśród pacjentów po przeszczepach komórek macierzystych wynosi obecnie 5-8%, przy śmiertelności 30-50% [11].

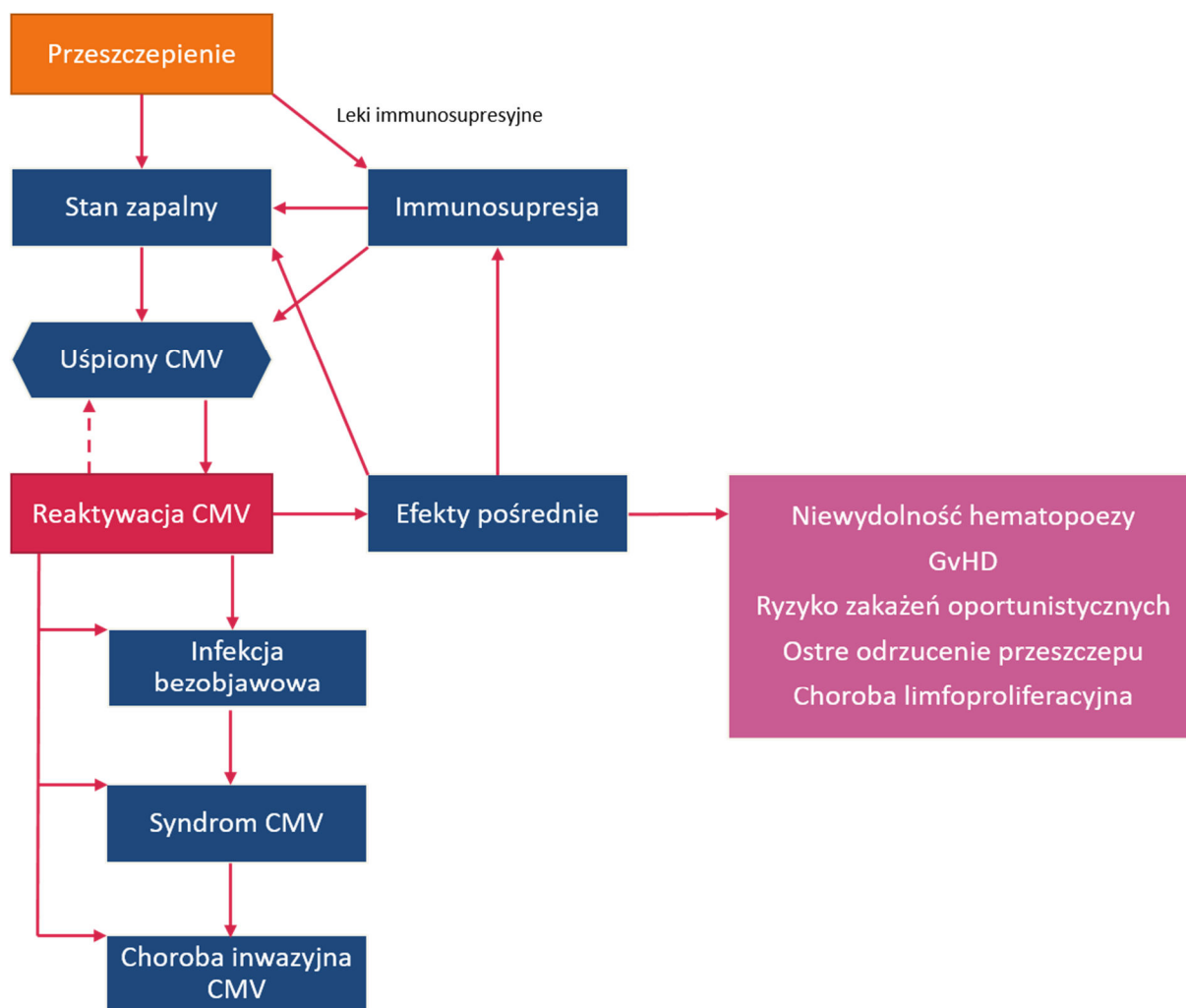
Choroba CMV najczęściej dotyczy jednak **układu pokarmowego** - objawia się wtedy powstawaniem erozji lub wrzodów, które mogą wystąpić w obrębie każdego z odcinków przewodu. Obraz kliniczny różni się w zależności od lokalizacji i charakteru zmian. U pacjentów z zapaleniem przełyku często występuje odynofagia oraz ciągły ból zamostkowy. Choroba dotykająca ściany żołądka objawia się najczęściej bólem w nadbrzuszu i nudnościami. Zapalenie jelita cienkiego może być związane z wystąpieniem krwawienia lub niedrożności spowodowanej obrzękiem śluzówki i ciężkim owrzodzeniem, natomiast zajęcie jelita grubego objawia się obecnością krwi w kale, bólami brzucha, biegunką lub bolesnymi zaparciami [12]. Właściwe rozpoznanie choroby może być utrudnione, gdyż objawy te tożsame są z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*; GVHD), co więcej u niektórych pacjentów, objawy te pojawiają się jako pierwsze, jeszcze przed osiągnięciem wykrywalnego poziomu wirusa we krwi obwodowej pacjenta [7].

Zakażenia CMV mogą być również związane z **centralnym układem nerwowym**. Cechują się bardzo ciężkim przebiegiem i wiążą się ze śmiertelnością przekraczającą 90% [13]. Rozwijają się najczęściej 155-285 dni po zabiegu [12]. Zalicza się do nich zapalenie mózgu, rdzenia kręgowego oraz poliradikulopatię [14]. Najczęstszą (zapadalność 0,7%) formą manifestacji choroby jest komorowe zapalenie mózgu z szybko postępującymi zaburzeniami poznawczymi, zaburzeniami stanu psychicznego, mutyzmem, często również z porażeniem nerwu czaszkowego i oczopląsem [7, 12].

Choroba narządowa CMV, w rzadkich przypadkach, może dotyczyć także nerek, pęcherza moczowego, serca, trzustki i woreczka żółciowego [7].

Poza objawami wynikającymi bezpośrednio z wystąpienia choroby CMV, reaktywacja wirusa, nawet bezobjawowa, poprzez wpływ modulujący na układ immunologiczny (wyciszenie reaktywności immunologicznej) i stymulację procesu zapalnego, może prowadzić pośrednio do innych zagrożeń. U pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusa obserwuje się zwiększoną częstość zakażeń oportunistycznych [3, 7, 8]. Wykazano, iż reaktywacja CMV jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia potwierdzonych/prawdopodobnych inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów po allo-HSCT (OR = 2,3 [1; 5,1] p = 0,049), a to z kolei związane są ze znamienne niższym prawdopodobieństwem przeżycia (14,8% vs 60,5%; p<0,0001) w 3 letnim okresie obserwacji [15]. Wskazuje się także na zwiększone ryzyko rozwoju infekcji o etiologii bakteryjnej, wirusowej lub pierwotniakowej [3, 7, 8]. Proces uszkodzania błon śluzowych przez CMV (tworzenie wrót infekcji) to dodatkowy mechanizm, w wyniku którego wzrasta ryzyko kolejnych zakażeń. Reaktywacja wirusa CMV wpływa również na procesy onkogenezy oraz odgrywa znaczącą rolę w patogenezie procesu ostrego odrzucania przeszczepu oraz reakcji GVHD. Infekcja CMV może skutkować także niewydolnością hematopoezy [3, 7, 8].

Rysunek 1.
Reaktywacja CMV i jej konsekwencje (w oparciu o [3, 7, 8, 16])



Oszacowano, że śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby pierwotnej w wyniku reaktywacji CMV u biorców allo-HSCT sięga od 2% (zgony bezpośrednio związane z chorobą narządową) do 20% (działanie pośrednie CMV) [17].

Wystąpienie wiremii na poziomie ≥ 250 IU/ml związane jest z niemal 20-krotnym wzrostem hazardu wczesnego zgonu (0-60 dni) po transplantacji z dowolnej przyczyny (HR = 19,8 [9,6; 41,1]), 2-krotnym wzrostem hazardu zgonu w późniejszym okresie (61-365 dni) (HR = 1,8 [1,3; 2,3]) oraz 3-krotnym wzrostem hazardu dla zgonu niezwiązanego z nawrotem choroby pierwotnej (HR = 2,9 [2,0; 4,1]) [18].

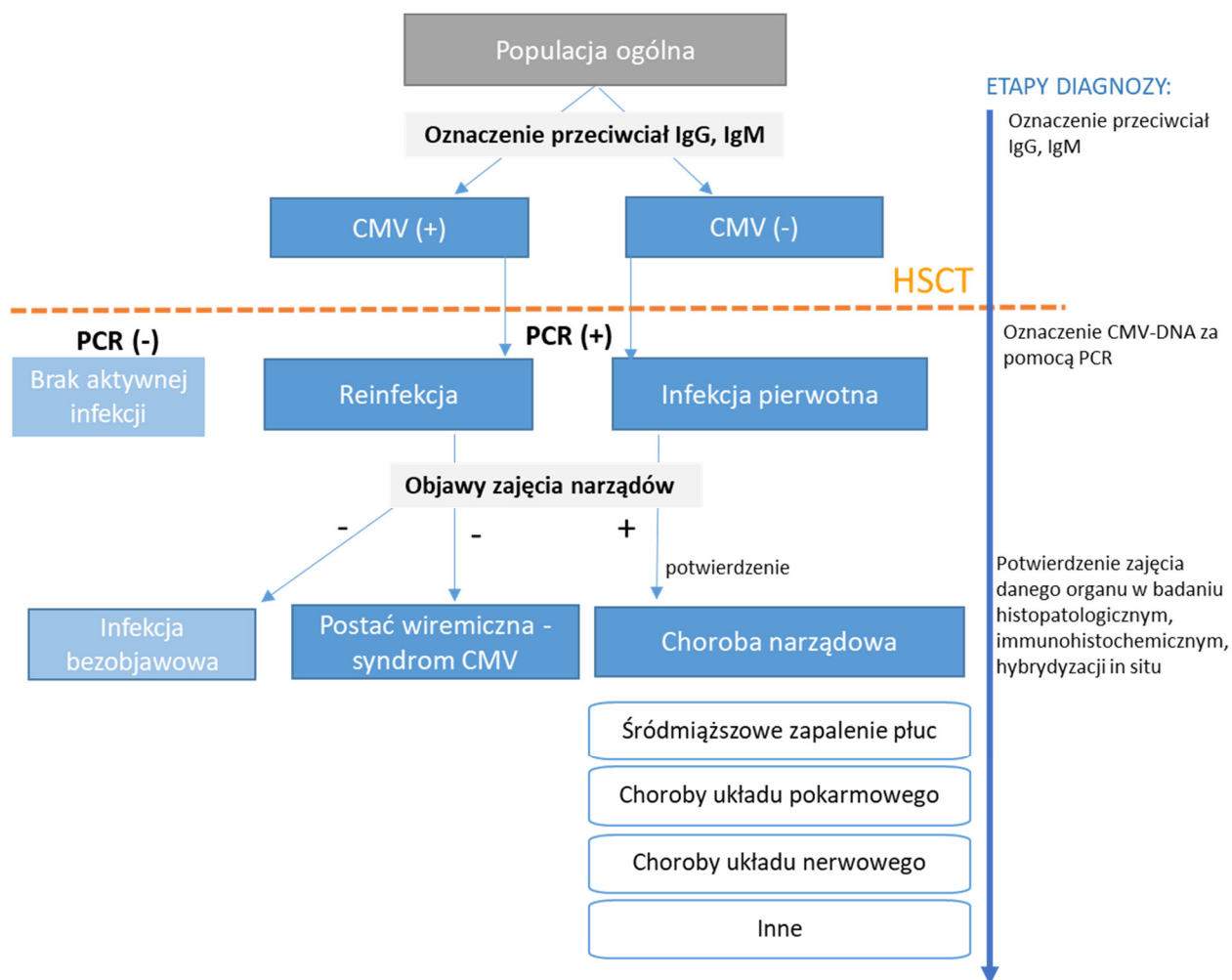
2.5. Diagnostyka i monitorowanie

Diagnostyka CMV jest obecnie stosowana rutynowo u pacjentów w stanie immunosupresji. Przed procedurą przeszczepienia konieczne jest określenie seroprewalencji dawcy oraz biorcy (detekcja specyficznych przeciwciał CMV IgG i IgM) a u pacjentów po HSCT monitorowanie wiremii wykonuje się regularnie co najmniej raz na tydzień przez minimum 100 dni od przeszczepienia. W tym celu wykorzystuje się głównie metody serologiczne oraz metody molekularne (oparte na ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy, PCR) (Rysunek 2) [3, 8].

Badania serologiczne

Jedną ze stosowanych metod diagnostyki zakażenia CMV jest wykrywanie wczesnego antygenu wirusa CMV – fosfoproteiny pp65 w leukocytach krwi obwodowej za pomocą testów immunofluorescencyjnych. Dodatni wynik testu stanowi czynnik predykcyjny dla inwazyjnego zakażenia wirusem u biorców przeszczepów. Przez wiele lat metoda ta stanowiła złoty standard w diagnozie reaktywacji wirusa CMV, jednakże ze względu na liczne ograniczenia, została częściowo zastąpiona przez metody molekularne [6, 10].

Rysunek 2.
Umiejscowienie etapów diagnozy w zależności od rozwoju infekcji (opracowanie własne)



Badania molekularne

Na uzyskanie jednoznacznego wyniku już na początkowych etapach zakażenia pozwalają metody biologii molekularnej oparte na PCR. Obecnie w diagnostyce CMV największe znaczenie ma qPCR (*quantitative* PCR; PCR ilościowy), polegająca na ilościowym oznaczeniu aktywności polimerazy DNA wirusa w czasie rzeczywistym. Metoda ta oznacza się wyższą niż pozostałe czułością, pozwala na zautomatyzowanie procedury oraz wykorzystanie próbek dłużej przechowywanego materiału biologicznego. Dzięki metodzie qPCR możliwe jest dokonanie oceny skuteczności terapii, co daje możliwość jej modyfikacji [6, 10].

Diagnoza choroby CMV

Poszczególnym typom choroby CMV towarzyszą różne objawy w zależności od zajętego narządu. W większości przypadków potwierdzenie wiremii za pomocą PCR oraz zaobserwowanie objawów swoistych dla danej choroby nie jest wystarczające do potwierdzenia narządowej choroby CMV.

W zależności od zajętego organu zaleca się wykonanie dodatkowych badań histopatologicznych, immunohistochemicznych lub za pomocą technik hybrydyzacji *in situ* (Rysunek 2) [3, 19].

Wskazuje się jednocześnie, iż w niektórych przypadkach możliwy jest rozwój choroby narządowej przy braku oznaczalnego poziomu CMV-DNA we krwi. Fenomen ten obserwowany jest szczególnie często w przypadku zajęcia przez CMV układu pokarmowego i najprawdopodobniej związany jest z optymalną kontrolą zakażenia na zewnątrz organu. Zjawisko to skutkuje opóźnieniem postępowania terapeutycznego [7].

2.6. Profilaktyka i leczenie

Pacjenci CMV(+) są najbardziej narażeni na reaktywację wirusa po przeszczepie allo-HSCT. Postępowanie w ich przypadku polegać może na wdrożeniu **profilaktyki przeciwwirusowej, leczenia wyprzedzającego (PET)** lub na **leczeniu już rozwiniętej choroby** (Rysunek 3).

Profilaktyka farmakologiczna polega na włączeniu odpowiednich leków przeciwwirusowych u pacjentów po allo-HSCT, u których nie wykryto jeszcze zakażenia CMV (brak oznaczalnych antygenów lub CMV DNA/RNA) w celu zapobieżenia reaktywacji wirusa CM. Najczęściej rekomenduje się stosowanie tych leków w krótkich seriach we wczesnej fazie po przeszczepie (do 100 dni po zabiegu) z uwagi na fakt najsilniejszej immunosupresji w tym okresie. Do tej pory profilaktyka farmakologiczna znajdowała zastosowanie głównie u pacjentów z grupy najwyższego ryzyka rozwoju choroby CMV [10, 20, 21].

Leczenie wyprzedzające (PET) polega na wdrożeniu leczenia przeciwwirusowego u pacjentów, u których wykryto zakażenie (oznaczalne antygeny pp65 lub CMV DNA/RNA), aby zapobiec rozwojowi objawowej choroby CMV. Nasilona replikacja wirusa, wiremia i pojawienie się patogenu w płynach ustrojowych wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo rozwinięcia się choroby CMV i pojawia się zwykle w okresie 30–90 dni po przeszczepie. Wykazano, że okres wiremii wyprzedza klinicznie jawną chorobę CMV o ok. 15 dni. Włączenie leczenia w tym okresie pozwala na zahamowanie postępu choroby oraz zapobiega wystąpieniu objawów [4, 22]. PET należy stosować przez 2 tyg. lub dłużej (jeśli wirus jest nadal wykrywalny w badaniach diagnostycznych) [3].

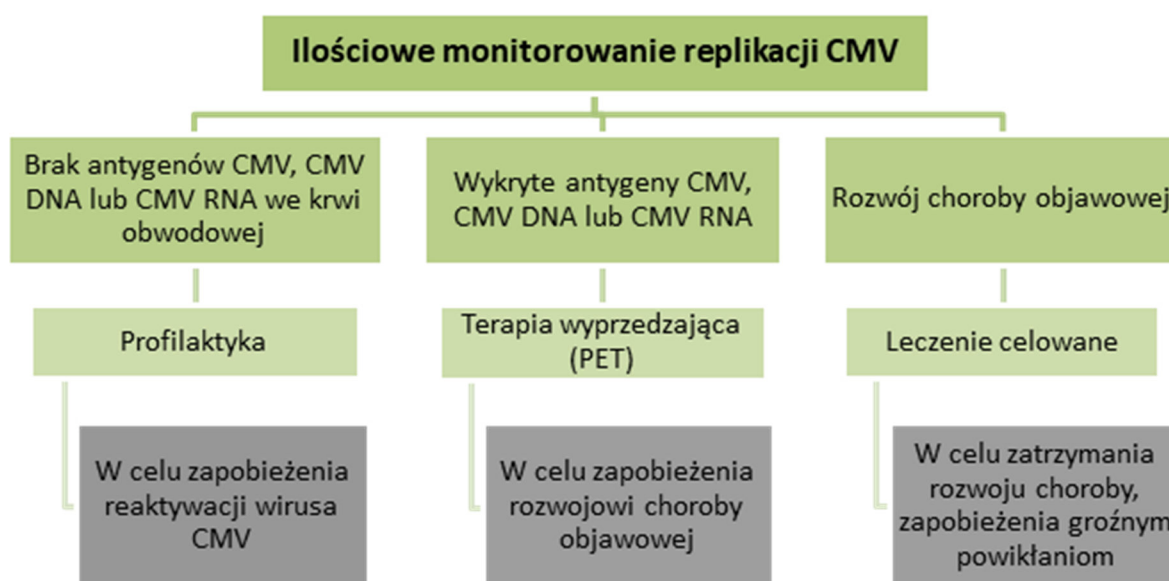
W przypadku **wystąpienia choroby objawowej** stosuje się terapie celowane, ukierunkowane na zatrzymanie rozwoju choroby i niedopuszczenie do wystąpienia groźnych powikłań. Leczenie trwa zwykle 21–28 dni (terapia indukcyjna), a następnie przez 4 tygodnie jako terapia podtrzymująca [23].

Zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu już wykrytej wiremii lub choroby narządowej stosuje się obecnie leki blokujące wirusową polimerazę DNA – są to między innymi gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet, walacyklowir i acyklowir. Ograniczeniem do stosowania wymienionych terapii są szczególnie niekorzystne działania niepożądane (między innymi działanie mielotoksyczne oraz nefrotoksyczne). Z uwagi na powyższe, aktualna praktyka kliniczna ogranicza się do stosowania wyłącznie PET, podczas gdy profilaktyki, poza nielicznymi wyjątkami, nie stosuje się [4, 23].

Należy jednocześnie zauważyć, iż czas trwania terapii w/w substancjami jest stosunkowo krótki (zwykle 2 tyg.) co umożliwia wielokrotną reaktywację wirusa CMV we wczesnej fazie po przeszczepieniu. Natomiast, wiremia utrzymująca się >2 tyg. pomimo stosowania PET, związana jest z 10-krotnie wyższym hazardem rozwoju choroby narządowej (HR = 10,54 [2,47; 45,01], p = 0,001) oraz 8-krotnie wyższym hazardem zgonu niezwiązanego z nawrotem choroby pierwotnej (HR = 8,43 [1,51; 47,10], p = 0,015) w okresie 100 pierwszych dni od przeszczepu. Wzrasta również ryzyko rozwoju oporności CMV na stosowane leczenie. Wielokrotne wznowy wiremii obserwowane są nawet u 20-30% pacjentów a u 50% chorych poddanych PET wiremia utrzymuje się >2 tyg. [7, 24–27].

Nowym preparatem znajdującym zastosowanie w profilaktyce reaktywacji zakażenia CMV jest **letermowir (LTV)**, wysoce specyficzny lek przeciwwirusowy, który działa poprzez hamowanie terminazy CMV. Ze względu na odmienny mechanizm, nie wykazuje oporności krzyżowej z innymi lekami przeciwwirusowymi; nie wykazuje także działania mielotoksycznego, co sprawia, że stanowi korzystną alternatywę dla obecnych na rynku leków i umożliwia bezpieczne prowadzenie profilaktyki reaktywacji CMV u wszystkich pacjentów CMV(+) po allo-HSCT [28].

Rysunek 3.
Schematy postępowania wobec ryzyka zakażenia CMV

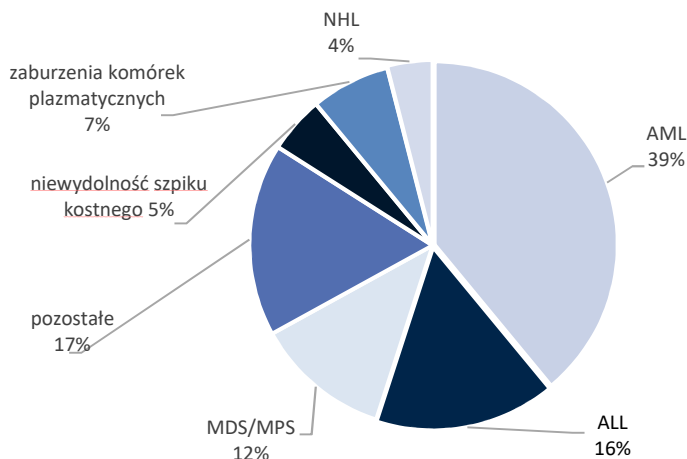


2.7. Epidemiologia

Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych jest uznaną metodą leczenia wielu schorzeń układu krwiotwórczego. Wg. danych z 2015 r. pochodzących z badania ankietowego przeprowadzonego przez *European Society for Blood and Marrow Transplant (EBMT)*, które obejmowało 687 ośrodków (39 krajów europejskich i 9 krajów stowarzyszonych), najczęstsze wskazania do allo-HSCT to: ostra białaczka szpikowa (ok. 39% przypadków), ostra białaczka

limfoblastyczna (ok. 16% przypadków) oraz zespoły mielodysplastyczne stanowiące ok. 12% przypadków (Rysunek 4) [29].

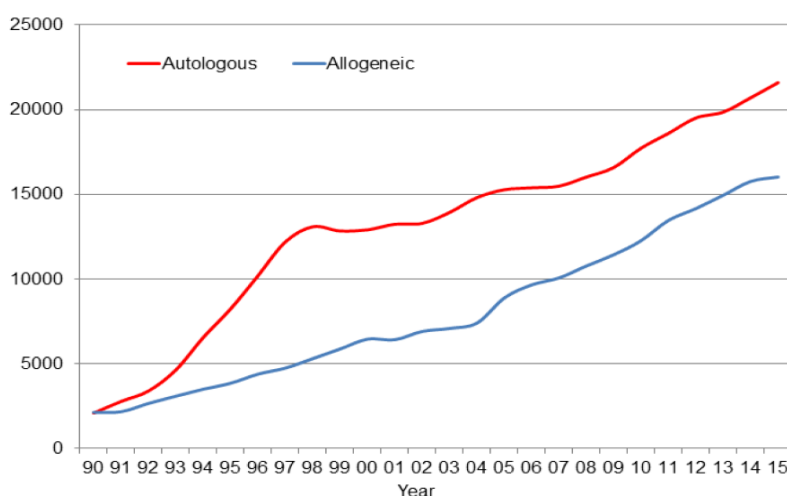
Rysunek 4.
Przeszczyty allo-HSCT w Europie i krajach stowarzyszonych w 2015 roku wg wskazań [29]



AML – ostra białaczka szpikowa; ALL – ostra białaczka limfoblastyczna; MDS/MPS – zespoły mieloblastyczne / mieloproliferacyjnie; NHL – chłoniak nie-Hodkina

Dane z wspomnianego wyżej badania wskazują także, iż w Europie w 2015 r. przeprowadzono łącznie 42 171 HSCT u 37 626 pacjentów, z czego 17 302 zabiegów (41%) dotyczyło allo-HSCT. Liczba tego typu procedur rośnie z roku na rok - w porównaniu z rokiem 2014 zaobserwowano wzrost liczby przeprowadzonych allo-HSCT o 2,1%, a w porównaniu z rokiem 2005 odsetek ten wzrósł niemalże dwukrotnie [29] (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Liczba przeprowadzanych auto- i allo-HSCT w Europie w latach 1990-2015 [29]



W Polsce liczba przeprowadzanych procedur allo-HSCT również wykazuje tendencje wzrostową. Zgodnie z danymi udostępnianymi przez Poltransplant w 2016 r. wykonano 629 tego typu zabiegów

(628, wg danych NFZ JGP), co stanowi liczbę o 4% wyższą w porównaniu z rokiem poprzednim i o 29% wyższą niż w roku 2012 (Tabela 2) [30, 31].

Tabela 2.
Liczba przeprowadzonych allo-HSCT w Europie i Polsce w latach 2012-2016

Rok	Europa (rejestr EBMT) [29, 32–34]	Polska	
		Poltransplant [30]	NFZ JGP [31]
2012	14 165	449	433
2013	14 950	493	480
2014	16 946	572	553
2015	17 302	605	586
2016	bd	629	628

Seropozytywność

Szacuje się, iż od 45% do 80% dorosłych jest nosicielami wirusa – odsetek ten rośnie wraz z wiekiem, wyższy jest również w krajach rozwijających się oraz wśród osób o niskim poziomie socjoekonomicznym [35].

Zgodnie z dostępnymi danymi, pochodzącymi z europejskiego rejestru EBMT, ponad połowa biorców allo-HSCT wykazuje seropozytywność w odniesieniu do CMV. Podobnie jak w populacji ogólnej, odsetek ten waha się w zależności od kraju (Tabela 3), jest nieco wyższy wśród kobiet i rośnie wraz z wiekiem [36].

Tabela 3.
Odsetek pacjentów CMV-seropozytywnych poddawanych allo-HSCT w wybranych krajach europejskich [36, 37]

Państwo	CMV-pozytywni biorcy HSCT
Holandia+Belgia	51%
Francja	56%
Hiszpania	74%
Włochy	88%
Wielka Brytania	54%
Niemcy	56%
Polska	75%

W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w 6 polskich klinikach obejmującym 464 pacjentów będących biorcami allo-HSCT, zaobserwowano, iż u 75% z nich wykrywalne są przeciwciała IgG swoiste dla CMV [37].

Na podstawie dostępnych danych można wnioskować, iż populacja pacjentów CMV(+) po allo-HSCT wynosiła w 2016 roku w Polsce około **470 pacjentów. Należy spodziewać się, że liczba ta będzie każdego roku wzrastać.** Szczegółowe założenia oraz obliczenia przedstawione zostały w „Analizie wpływu na budżet” stanowiącej osobny dokument.

Nie odnaleziono danych dotyczących odsetka reinfekcji CMV u pacjentów seropozytywnych po allo-HSCT w polskiej populacji. Szacuje się, że bez włączenia działania profilaktycznego, reaktywacja CMV występuje od 30 do nawet 80% pacjentów (mediana: 37%), natomiast po zastosowaniu PET choroba narządowa rozwinię się u <5% z nich [7, 9, 10, 24, 38].

3. ANALIZA WYTYCZNYCH

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania w profilaktyce zakażeń CMV i rozwoju choroby objawowej u pacjentów będących biorcami allo-HSCT przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano oraz uznano za aktualne 7 opracowań, w tym 2 dotyczące polskiej praktyki klinicznej (Tabela 4).

Tabela 4.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce zakażenia CMV u pacjentów CMV-seropozytywnych po allo-HSCT

Nazwa towarzystwa/organizacji	Zasięg	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
PTEILCHZ	Polska	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV	2016	[23]
PTT	Polska	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV	2007	[21]
BMG	Niemcy	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV	2017	[39]
ECIL^a	Europa	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych szpiku	2017	[40]
AGIHO/DGHO	Niemcy	Postępowanie w zakażeniach wirusowych u pacjentów po allo-HSCT	2016	[41]
BSH	Wielka Brytania	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV u pacjentów po HSCT	2013	[42]
CIBMTR, NMDP, EBMT, ASBMT, CBMTG, IDSA, SHEA, AMMI, CDC, Health Resources and Services Administration	międzynarodowy	Postępowanie w zakażeniach wirusowych u pacjentów po HSCT	2009	[43]

a) opracowano na podstawie prezentacji konferencyjnej z Europejskiej Konferencji dot. Infekcji w Białymstoku.

3.1. Monitorowanie

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają włączenie wszystkich pacjentów po allo-HSCT do programu profilaktycznego obejmującego monitorowanie aktywności wirusa przez co najmniej 100 dni od przeszczepu. Działania te obejmują przede wszystkim oznaczanie replikacji CMV metodą PCR lub wykrywanie antygenów wirusa metodami serologicznymi co najmniej 1 raz w tygodniu [21, 23, 40–43].

3.2. Profilaktyka reaktywacji CMV

3.2.1.1. Kwalifikacja

Wytyczne, wydane przed wprowadzeniem LTV do obrotu, wskazują na brak zasadności rutynowej profilaktyki przeciwwirusowej u pacjentów po allo-HSCT z zastosowaniem dostępnych w tym wskazaniu leków, z uwagi na wysokie ryzyko działań niepożądanych. Leczenie zapobiegawcze powinno być rozważone jedynie u części pacjentów, w szczególności tych obarczonych wysokim ryzykiem [21, 23, 39–42]. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji lub choroby CMV wytyczne zaliczają przewlekłą GvHD [21, 41], intensywną terapię glikokortykosteroidami [21], immunosupresję komórek T lub ich usuwanie z przeszczepu oraz niezgodność w obrębie układu genów HLA [21, 40, 41].

3.3. Postępowanie

Większość wytycznych praktyki klinicznej wskazuje na możliwość zastosowania gancyklowiru i walgancyklowiru jako profilaktyki przeciwwirusowej w wyselekcjonowanych grupach wysokiego ryzyka reaktywacji CMV [21, 23, 39–42]. Część wytycznych, w tej grupie pacjentów, dopuszcza również profilaktykę z wykorzystaniem walacyklowiru, acyklowiru lub foskarnetu [40, 42, 43] (Tabela 5).

Najnowsze wytyczne ECIL o zasięgu europejskim zalecają LTV do profilaktycznego stosowania w szerokiej grupie pacjentów, a rekomendacji tej nadano najwyższą klasę zaleceń (A1) [40]. Wytyczne niemieckie oraz brytyjskie wskazują na LTV jako obiecującą alternatywę, jednak nie wydają zaleceń ze względu na trwające, w momencie opracowywania wytycznych, badanie kliniczne dla tego produktu [39, 41, 42]. Polskie wytyczne PTEILCHZ wskazują natomiast na brak dostępności w Polsce nowych leków (m.in. LTV), mających zastosowanie w profilaktyce reaktywacji CMV [23].

Tabela 5.
Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce zakażenia CMV u pacjentów po allo-HSCT

Towarzystwo (zasięg)	Rok	Wytyczne
Wytyczne polskie		
PTEILCHZ (Polska)	2016	<ul style="list-style-type: none"> • rutynowe postępowanie profilaktyczne nie jest rekomendowane; • do rozważenia wdrożenie profilaktyki u pacjentów o wysokim ryzyku zakażenia (gancyklowirem) oraz u pacjentów leczonych alemtuzumabem (walgancyklowirem); • brak dostępności w Polsce nowoczesnych leków stosowanych w profilaktyce reaktywacji CMV tj. letermowir.
PTT (Polska)	2007	<ul style="list-style-type: none"> • do rozważenia zastosowanie profilaktyki u pacjentów z GvHD, po intensywnej terapii GKS lub po usunięciu komórek T z przeszczepu. • Dostępne terapie: • gancyklowir (w dawce 5 mg/kg/dobę iv) • foskarnet (w przypadku oporności lub nietolerancji na gancyklowir) • walgancyklowir (lek w trakcie badań klinicznych na moment publikacji wytycznych)

Towarzystwo (zasięg)	Rok	Wytyczne
Wytyczne zagraniczne		
BMG (Niemcy)	2017	<ul style="list-style-type: none"> do rozważenia profilaktyka zakażenia CMV za pomocą: gancyklowiru, walgancyklowiru, cydofowiru lub foskarnetu w wybranych grupach pacjentów; profilaktyka za pomocą IVIg w przypadku pacjentów po HCST nie jest zalecana; zwrócono uwagę na LTV, który w momencie publikacji wytycznych, był przedmiotem badań klinicznych.
ECIL (Europa)	2017	<ul style="list-style-type: none"> w profilaktyce zakażenia CMV zaleca się zastosowanie LTV (klasa AI); możliwość stosowania walacyklowiru (klasa B); możliwość stosowania gancyklowiru, acyklowiru, walgancyklowiru (klasa C); nie zaleca się terapii przy użyciu foskarnetu czy IVIg (klasa D).
AGIHO/DGHO (Niemcy)	2016	<ul style="list-style-type: none"> do rozważenia wdrożenie profilaktyki CMV; długotrwała terapia gancyklowirem może być obciążona działaniami niepożądanymi; wskazano na brak rejestracji walgancyklowiru w profilaktyce zakażenia CMV u pacjentów po allo-HSCT oraz to, że badania kliniczne nie udowadniają jednoznacznie jego wyższości nad PET w przypadku potwierdzenia replikacji wirusa; zwrócono uwagę na LTV, który na moment publikacji wytycznych znajdował się w trakcie badań III fazy.
BSH (Wielka Brytania)	2013	<ul style="list-style-type: none"> gancyklowir nie jest zalecany w populacji ogólnej ze względu na silne działanie mieloblastyczne (1B), dodatkowo lek może nie być wystarczająco skuteczny u chorych z deplecją komórek T oraz poddanych intensywnemu leczeniu immunosupresyjnemu; możliwość włączenia acyklowiru bądź walacyklowiru w wybranych grupach pacjentów (1C); do rozważenia terapia walacyklowirem lub walgancyklowirem u chorych z chorobą CMV przed przeszczepem lub z nawracającymi zakażeniami CMV (1C); nie zaleca się stosowania IVIg w profilaktyce (1A); ze względu na trwające badania kliniczne dla LTV nie wydano rekomendacji dla tego leku.
CIBMTR, NMDP, EBMT, ASBMT, CBMTG, IDSA, SHEA, AMMI, CDC, HRSA (międzynarodowy)	2009	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci obciążeni ryzykiem reaktywacji CMV powinni być włączeni do programu profilaktycznego na co najmniej 100 dni; możliwość zastosowania w profilaktyce: gancyklowiru, walacyklowiru, wysokich dawek acyklowiru.

PTEILCHZ – Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, PTT – Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, BMG – Niemieckie Ministerstwo Zdrowia, ECIL – European Conference on Infections in Leukaemia, AGIHO – Grupa robocza ds. chorób infekcyjnych, DGHO – Niemieckie Stowarzyszenie Hematologii i onkologii medycznej, BSH – British Society for Haematology, CIBMTR- Center for International Blood and Marrow Transplant Research, NMDP- National Marrow Donor Program, EBMT- European Blood and Marrow Transplant Group, ASBMT - American Society of Blood and Marrow Transplantation, CBMTG- Canadian Blood and Marrow Transplant Group, IDSA - Infectious Disease Society of America, SHEA- Society for Healthcare Epidemiology of America, AMMI - Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada, CDC - Centers for Disease Control and Prevention, HRSA - Health Resources and Services Administration,

3.4. Leczenie aktywnego zakażenia CMV

Wytyczne wskazują, iż PET należy rozpocząć po wykryciu aktywności CMV u pacjenta, przy czym w poszczególnych dokumentach podaje się różne punkty odcięcia dla klinicznie istotnego miana wirusa przy którym należy rozpocząć terapię – zależy to zarówno od wykorzystywanej metody diagnostycznej, jak i wyjściowego ryzyka rozwoju faktycznej choroby. Leki jakie wykorzystywane są na tym etapie postępowania terapeutycznego tożsame są z wykorzystywanymi w profilaktyce (z wyłączeniem LTV).

Zalecenia dotyczące postępowania z pacjentem po allo-HSCT, u którego wykryto reaktywację CMV lub rozwój choroby CM przedstawiono w skrótovej formie w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu aktywnego zakażenia CMV u pacjentów po allo-HSCT

Towarzystwo (zasięg)	Rok	Wytyczne	
		Leczenie wyprzedzające (PET)	Leczenie choroby CMV
Wytyczne polskie			
PTEILCHZ (Polska)	2016	<ul style="list-style-type: none"> • PET należy włączyć po wykryciu zakażenia CMV • W I linii leczenia rekomendowane są: gancyklowir i walgancyklowir • W II linii leczenia: foscarnet, cidofovir oraz kombinacja gancyklowiru i foscarnetu • Czas trwania terapii min. 2 tyg. a jej zakończenie powinno być określone nieobecnością CMV we krwi – jeśli CMV jest obecny po 2 tyg. terapii, należy zastosować terapię podtrzymującą 	<ul style="list-style-type: none"> • Wybór leku zależy od sytuacji klinicznej indywidualnego pacjenta, ryzyka progresji choroby CMV oraz ryzyka działań niepożądanych wybranego leku • Lekiem z wyboru jest dożylny gancyklowir lub foscarnet • Cidofovir lub kombinacja dożylnego gancyklowiru i foscarnetu mogą być zastosowane w ramach terapii II linii • Można rozważyć terapię skojarzoną z IVIG (brak wiarygodnych badań) • Nie ma ustalonego czasu trwania leczenia, ale zazwyczaj przez 21-28 dni stosuje się terapię indukcyjną, a następnie przez 4 tyg. terapię podtrzymującą
PTT (Polska)	2007	<p>Dostępne terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gancyklowir (w dawce 5 mg/kg/dobę iv) • foscarnet (w przypadku oporności lub nietolerancji na gancyklowir) • walgancyklowir (lek w trakcie badań klinicznych na moment publikacji wytycznych) <ul style="list-style-type: none"> • Czas trwania terapii min. 2 tyg. + 2 tyg. terapii podtrzymującej • Zakończenie terapii powinno być określone nieobecnością CMV we krwi • W nawrocie wiremii ponownie stosuje się gancyklowir, lub w przypadku podejrzenia oporności foscarnet (który związany jest nefrotoksycznością) 	<ul style="list-style-type: none"> • ND
Wytyczne zagraniczne			
BMG (Niemcy)	2017	<ul style="list-style-type: none"> • Dostępne terapie to gancyklowir, walgancyklowir, cidofovir • Nie udowodniono skuteczności dodatkowego podawania IVIG 	<ul style="list-style-type: none"> • ND
ECIL (Europa)	2017	<ul style="list-style-type: none"> • PET należy włączyć po wykryciu zakażenia CMV • W I linii leczenia rekomendowane są: dożylny gancyklowir lub foscarnet (AI), alternatywnie można rozważyć walgancyklowir (AIIu); połączenie gancyklowiru i foscarnetu nie jest zalecane (DIII) • Wybór leku zależy od czasu jaki upłynął od przeszczepu, ryzyka działań niepożądanych, wcześniejszego leczenia • W II linii leczenia należy rozważyć zmianę gancyklowiru na foscarnet lub odwrotnie (AIIu), można rozważyć podanie cidofoviru (nefrotoksyczność) (BIIu) lub kombinację gancyklowir+foscarnet (CIIu), nie należy podawać IVIG (DIII) • U pacjentów z opornością/nawrotami wiremii można rozważyć podanie leflunomidu lub artesunatu (CIII) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lekiem z wyboru jest dożylny gancyklowir (AIIu) lub foscarnet (AIII) • Cidofovir lub kombinacja dożylnego gancyklowiru i foscarnetu może być zastosowana jako terapia II linii (BIIu) • Można rozważyć terapię skojarzoną z IVIG (CIII) • Nie ma ustalonego czasu trwania leczenia, minimum to 21 dni

Towarzystwo (zasięg)	Rok	Wytyczne	
		Leczenie wyprzedzające (PET)	Leczenie choroby CMV
AGIHO/DGHO (Niemcy)	2016	<ul style="list-style-type: none"> Dostępne terapie: gancyklowir, foscarnet, walgancyklowir (A1) 	<ul style="list-style-type: none"> ND
BSH (Wielka Brytania)	2013	<ul style="list-style-type: none"> PET należy włączyć u pacjentów, u których miano wirusa (CMV DNA) wzrosło o 1 log₁₀ w okresie 2 tyg. (C2) W I linii leczenia rekomendowane są: dożylny gancyklowir (A1) lub walgancyklowir, w przypadku prawidłowego funkcjonowania układu pokarmowego i wchłaniania (A1); alternatywnie w przypadku współtowarzyszącej neutropenii można rozważyć foscarnet (A1) W II linii można zastosować foscarnet (A1) W III linii cidofowir (B2), lek ten może być także stosowany w przypadku nietolerancji w/w substancji 	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wystąpienia choroby narządowej wymagana jest współpraca wielu specjalistów (C2) Wystąpienie choroby narządowej należy leczyć z zastosowaniem gancyklowiru lub foscarnetu w monoterapii lub w skojarzeniu z IVIG (B1) Choroba narządowa, która rozwinęła się w wyniku nieskutecznej terapii PET, wymaga zindywidualizowanego schematu leczenia wraz z badaniem oporności CMV na wcześniej stosowane substancje (B1)
CIBMTR, NMDP, EBMT, ASBMT, CBMTG, IDSA, SHEA, AMMI, CDC, HRSA (międzynarodowy)	2009	<ul style="list-style-type: none"> PET należy włączyć po wykryciu zakażenia CMV W I linii leczenia rekomendowane: dożylny gancyklowir lub foscarnet (A1), alternatywnie walgancyklowir W II linii leczenia można rozważyć cidofowir (B1) Czas trwania terapii wynosi min. 2 tyg., a jej zakończenie powinno być określone nieobecnością CMV we krwi – jeśli CMV jest obecny po 2 tyg. terapii, należy zastosować terapię podtrzymującą 	<ul style="list-style-type: none"> ND

PTEILCHZ – Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, PTT – Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, BMG – Niemieckie Ministerstwo Zdrowia, ECIL – European Conference on Infections in Leukaemia, AGIHO – Grupa robocza ds. chorób infekcyjnych, DGHO – Niemieckie Stowarzyszenie Hematologii i onkologii medycznej, BSH – British Society for Haematology, CIBMTR- Center for International Blood and Marrow Transplant Research, NMDP- National Marrow Donor Program, EBMT- European Blood and Marrow Transplant Group, ASBMT - American Society of Blood and Marrow Transplantation, CBMTG- Canadian Blood and Marrow Transplant Group, IDSA - Infectious Disease Society of America, SHEA- Society for Healthcare Epidemiology of America, AMMI - Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada, CDC - Centers for Disease Control and Prevention, HRSA - Health Resources and Services Administration,

4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2018 r, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produkt leczniczy LTV nie jest refundowany. Z kolei potencjalny komparator-acyklowir jest finansowany w Polsce ze środków publicznych, aczkolwiek refundacja nie obejmuje wskazań dotyczących profilaktyki CMV (Tabela 8).

Tabela 8.
Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	Nazwa handlowa, dawka, postać	Status refundacyjny	Tryb refundacji
Letermowir	• Prevymis, 240/480 mg, tabletki powlekane/ koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Lek nie jest refundowany	nd
Acyklowir	• Viru-POS, 30 mg/g, maść do oczu • Heviran 200/400/800 mg, tabletki powlekane • HASCOVIR 200/400/800 mg, tabletki	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^b (typ odpłatności: 50%)	Lecznictwo otwarte
	• Acix, 250/500mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Terapia jest dostępna w ramach leczenia szpitalnego	Lecznictwo zamknięte (JGP)

a) Lek Valcyte stosuje się wyłącznie w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej

b) Żadne ze wskazań rejestracyjnych nie obejmuje profilaktyki CMV

5.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w profilaktyce CMV u pacjentów po allo-HSCT. Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz stanowisk agencji zagranicznych z Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Kanady (CADTH), Australii (PBAC) oraz Francji (HAS).

Letermowir

Agencja CADTH wydała w czerwcu 2018 r. pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania LTV. [44] Agencja zaleca refundację leku w ramach profilaktyki infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT, pod warunkiem spełnienia następujących warunków:

- leczenie odbywać się będzie pod kontrolą ekspertów w dziedzinie przeszczepów allo-HSCT,
- cena leku zostanie zredukowana.

W rekomendacji dodatkowo podkreślono, iż wg ekspertów LTV będzie stosowany głównie u pacjentów z wysokim ryzykiem reaktywacji CMV, w tym u:

- pacjentów po przeszczepieniu krwi pępowinowej,
- pacjentów po przeszczepie haploidentycznym,
- biorców przeszczepów po usunięciu komórek T,
- pacjentów, u których rozwinęła się GVHD, wymagających stosowania dużych dawek sterydów lub środków immunosupresyjnych.

Dwie agencje są w trakcie oceny zasadności finansowania LTV w profilaktyce zakażenia CMV po przeszczepie allo-HSCT i planują zakończenie oceny jeszcze w 2018 roku. Spodziewany termin wydania decyzji przez NICE to 14 listopada 2018 r. [45], a przez SMC – trzeci kwartał 2018 r. [46]. Agencja HAS nie wydała oficjalnej rekomendacji, jednakże na stronie agencji pojawiła się informacja, że LTV nie zostanie poddany analizie medyczno-ekonomicznej, ponieważ nie ma on znaczącego wpływu na wydatki ze środków publicznych [47]. Polska agencja AOTMiT oraz agencja PBAC nie wydały decyzji odnoszących się do finansowania leku (Tabela 9).

Acyklowir

Żadna z agencji nie wydała rekomendacji finansowych dotyczących acyklowiru w populacji po przeszczepie allo-HSCT (Tabela 9).

Tabela 9.
Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania profilaktyki reaktywacji CMV

Lek	AOTMiT	CADTH	HAS	SMC	NICE	PBAC
letermowir	BR	P [44]	BR	IP [46]	IP [45]	BR
acyklowir	BR	BR	BR	BR	BR	BR

P – pozytywna; N – negatywna; W – warunkowa; BR – brak rekomendacji; IP – in progress

6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów

6.1. Letermowir (Prevymis)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX18 [28].

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane (240 mg i 480mg)

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (240 mg i 480mg)

Mechanizm działania

Letermowir hamuje kompleks terminazy DNA CMV, który jest niezbędny do rozdzielania i łączenia DNA potomnych wirusów, tym samym zaburza dojrzewanie wirionów [28].

Wskazania do stosowania

Produkt wskazany w celu zapobiegania reaktywacji CMV i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], po zabiegu allogenicznego przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) [28].

Dawkowanie

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów po allo-HSCT. [28].

Zalecana dawka to jedna tabletką 480 mg na dobę przyjmowana w trakcie lub niezależnie od posiłku. [28].

Podawanie produktu można rozpocząć przed przeszczepem lub po jego wykonaniu (nie później niż 28 dni po HSCT). W ramach profilaktyki zaleca się stosowanie produktu przez 100 dni po HSCT lub przez okres dłuższy niż 100 dni u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko późnej reaktywacji CMV. Stosowanie produktu powyżej 100 dni każdorazowo wymaga oszacowania stosunku korzyści

do ryzyka, gdyż w badaniach klinicznych nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności LTV stosowanego w tak długi horyzoncie czasowym [28].

W przypadku równoczesnego stosowania produktu z cyklosporyną zaleca się zmniejszenie dawki do 240 mg raz na dobę.

- Jeśli leczenie cyklosporyną rozpoczyna się w trakcie terapii produktem Prevymis, następną dawkę produktu należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę.
- Jeśli leczenie cyklosporyną zostało przerwane w trakcie terapii produktem Prevymis, następną dawkę produktu należy zwiększyć do 480 mg raz na dobę.
- Jeśli podawanie cyklosporyny zostało czasowo wstrzymane ze względu na jej duże stężenie we krwi, nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu Prevymis [28].

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu Prevymis ze względu na wiek, u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby, u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [28].

Nie zaleca się stosowania produktu Prevymis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i pacjentów, u których jednocześnie występują umiarkowane zaburzenia czynności wątroby i umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek [28].

Działania niepożądane

Najczęściej ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłaszane działania niepożądane to nudności (7,2%), biegunka (2,4%) i wymioty (1,9%). Dane pochodzą z badania klinicznego [28].

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne podawanie z pimozydem
- Jednoczesne podawanie z alkaloidami sporyszu
- Jeśli letermowir jest stosowany jednocześnie z cyklosporyną przeciwwskazane jest przyjmowanie dabigatranu, atorwastatyny, symwastatyny, rozuwastatyny lub pitawastatyny [28].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Obserwacja pod kątem DNA CMV

Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Prevymis określono u pacjentów z negatywnym wynikiem testu na obecność DNA CMV przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci byli monitorowani pod kątem DNA CMV:

- Co tydzień do 14 tygodnia po przeszczepie,
- Co dwa tygodnie od 15 do 24 tygodnia po przeszczepie.

W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie CMV DNA-emii (obecność materiału genetycznego CMV we krwi) lub choroby, stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki było przerywane i wdrażano PET lub leczenie. U pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki, a wynik testu DNA CMV wykonanego przed rozpoczęciem stosowania preparatu był pozytywny, możliwe było kontynuowanie przyjmowania preparatu, o ile nie były spełnione kryteria wdrożenia PET [28].

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub zmniejszenia działania terapeutycznego w wyniku interakcji z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie LTV i niektórych produktów leczniczych może spowodować wystąpienie znanych lub potencjalnie istotnych interakcji lekowych [28].

Substancje pomocnicze

Ze względu na zawartość laktozy preparat nie powinien być stosowany u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [28].

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie jest zalecane stosowanie preparatu Prevymis w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosującym antykoncepcji. W przypadku kobiet karmiących piersią należy rozważyć przerwanie leczenia lub przerwanie karmienia piersią, ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia wynikającego z przenikania LTV do mleka [28].

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Preparat Prevymis może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn [28].

Status rejestracyjny

Letermowir (Prevymis®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską dnia 8 stycznia 2018 r. [28].

Status refundacyjny w Polsce

Preparat Prevymis nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce [48].

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme Limited [28].

6.2. Acyklowir (Acix)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; leki działające bezpośrednio na wirusy; nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy; kod ATC: J05AB01 [49].

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (250 mg i 500 mg)

Mechanizm działania

Acyklowir pod wpływem wirusowego enzymu (kinazy tymidynowej) jest przekształcany do monofosforanu acyklowiru, a dalej kolejno do difosforanu i trifosforanu. Trifosforan acyklowiru jest substratem wirusowej polimerazy DNA – poprzez jego wbudowanie do łańcucha DNA następuje zahamowanie replikacji wirusa z powodu przerwania syntezy łańcucha [49].

Wskazania do stosowania

- Opryszczkowe zapalenie mózgu,
- Ciężkie pierwotne zakażenie wirusem opryszczki narządów płciowych,
- Ospa wietrzna, półpasiec
- Zakażenia skóry i błon śluzowych, wywołane wirusem opryszczki u osób z wrodzonym upośledzeniem odporności lub z wtórnymi zaburzeniami odporności podczas leczenia immunosupresyjnego lub cytostatycznego,
- Zapobieganie zakażeniom wirusem opryszczki pospolitej u osób ze zmniejszoną odpornością,
- Zakażenie wirusem opryszczki u noworodków [49].

Dawkowanie

Dawka produktu Acix jest indywidualnie przeliczana na podstawie masy ciała pacjenta i zależna jest od wieku, wskazania i prawidłowości funkcjonowania układu odpornościowego oraz czynności nerek. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lek podaje się co 8 godzin (3 razy na dobę).

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów przyjmujących niewielkie ilości płynów zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności [49].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na acyklowir lub walacyklowir [49].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

W trakcie terapii należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie pacjenta. Produkt należy podawać w postaci powolnego wlewu dożylnego w celu uniknięcia wytrącania się acyklowiru w nerkach. Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania acyklowiru jednocześnie z innymi lekami nefrotoksycznymi.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów w podeszłym wieku może zająć konieczność zmniejszenia dawki. W przypadku tych grup należy kontrolować nefrotoksyczność stosowanej terapii.

Długotrwałe lub wielokrotne stosowanie acyklowiru u pacjentów ze zmniejszoną odpornością może prowadzić do selekcji szczepów wirusa o zmniejszonej wrażliwości na działanie acyklowiru.

Roztworu produktu nie należy podawać doustnie ze względu na pH 11,0.

Produkt zawiera sól, który należy wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Produkt nie zawiera środków konserwujących więc należy go przygotowywać w aseptycznych warunkach bezpośrednio przed podaniem.

Stosowanie acyklowiru w trakcie ciąży należy rozważyć wyłącznie kiedy korzyści terapii przewyższają możliwość wystąpienia zagrożeń u płodu. Zaleca się również ostrożność podczas stosowania acyklowiru u kobiet karmiących piersią [49].

Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) – zapalenie żyły, nudności, wymioty, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi, świąd, pokrzywka, wysypka, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Ból nerek może pojawiać się bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), ale może wiązać się z niewydolnością nerek.

Na skutek nieprawidłowego podania acyklowiru poza naczynie krwionośne może prowadzić do powstania ciężkich stanów zapalnych, prowadzących czasem do martwicy tkanek w miejscu podania produktu [49].

Status rejestracyjny

Produkt Acix został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 16 marca 2001 roku [49].

Status refundacyjny w Polsce

Produkt Acix nie jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych na terenie Polski. Preparaty zawierające acyklowir w postaci tabletek do stosowania doustnego lub w postaci maści do oczu są objęte refundacją z odpłatnością 50% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [48].

Podmiot odpowiedzialny

Sandoz GmbH [49].

7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW

W ostatnim dziesięcioleciu procedura allo-HSCT stała się powszechnie dostępną i najskuteczniejszą metodą leczenia schorzeń hematologicznych oraz wybranych postaci innych nowotworów [50]. Średni koszt allo-HSCT z uwzględnieniem procesu doboru dawcy i badania zgodności tkankowej ponoszony przez płatnika publicznego wynosi od 150 do nawet 300 tys. zł w zależności od spokrewnienia dawcy i biorcy [31, 51–55]. Kluczowe jest więc, aby ograniczyć czynniki ryzyka, które mogą prowadzić do niepowodzenia tej wysokokosztowej terapii. Jednym z nich jest wysoce niepożądana reaktywacja CMV u biorców CMV(+), którzy stanowią około 75% pacjentów poddawanych przeszczepieniu. Pomimo algorytmu optymalnego doboru kombinacji serologicznej biorcy względem dawcy oraz coraz lepszych i nowocześniejszych procedur, reaktywacja wirusa u biorców seropozytywnych dotyczy od 30 do nawet 80% przypadków [7, 9, 10, 24, 38].

Reaktywacja CMV, nawet ta przebiegająca bezobjawowo, w sposób bezpośredni jak i pośrednio, może stać się przyczyną poważnych powikłań u chorych po przeszczepieniu i w konsekwencji prowadzić do znamienego skrócenia czasu przeżycia całkowitego i zwiększonego ryzyka zgonu niezwiązanego z nawrotem choroby pierwotnej [7]. U pacjentów, u których doszło do reaktywacji CMV (wiremia ≥ 250 IU/ml) hazard zgonu we wczesnym okresie po przeszczepie (do 60 dnia) wzrasta niemal 20-krotnie [18]. Wartość ta niewątpliwie wskazuje na wagę problemu. Oprócz tak oczywistych następstw reaktywacji CMV, choć jednocześnie najrzadszych, jak inwazyjna choroba narządowa (m.in. śródmiąższowe zapalenie płuc), stan ten może sprzyjać m.in. rozwojowi ostrej postaci GVHD, która z kolei przyczynia się do znamienego obniżenia jakości życia chorego i jest główną przyczyną zgonu pacjentów po przeszczepieniu [7, 56]. U chorych, u których obserwuje się aktywność wirusa CMV, zwiększa się także ryzyko infekcji oportunistycznych (m.in. grzybiczych) czy zaburzeń hematopoezy, a co za tym idzie wzrasta ryzyko powikłań septycznych, niewydolności narządów wewnętrznych i zgonu niezwiązanego z nawrotem choroby pierwotnej [7, 56].

Obecnie, zarówno w profilaktyce reaktywacji CMV, jak i w leczeniu wyprzedzającym oraz właściwym leczeniu choroby narządowej stosowane mogą być leki przeciwwirusowe działające na polimerazę DNA – m.in. gancyklowir, walgancyklowir, czy acyklowir. Terapie te charakteryzują się jednak niekorzystnym profilem bezpieczeństwa. Z punktu widzenia biorcy przeszczepu allo-HSCT do najpoważniejszych działań niepożądanych należą mielotoksyczność oraz nefrotoksyczność. W związku z powyższym w większości klinik na świecie nie stosuje się tych leków rutynowo w ramach wczesnej profilaktyki CMV, aby dodatkowo nie narażać pacjenta w okresie największego osłabienia organizmu. Leki te podawane są wyłącznie wąskiej grupie chorych, u których potencjalna korzyść przewyższa ryzyko [21, 23, 39–42], często w zredukowanych dawkach lub w krótkich kursach, co z kolei może prowadzić do powstania oporności wirusa CM na dane leczenie [7]. Preferowane jest podejście wdrażania intensywnej terapii PET tylko u pacjentów, u których oznaczono już wiremię CMV, przy czym należy pamiętać, iż wielokrotne wznovy wiremii lub wiremia utrzymująca się >2 tyg.

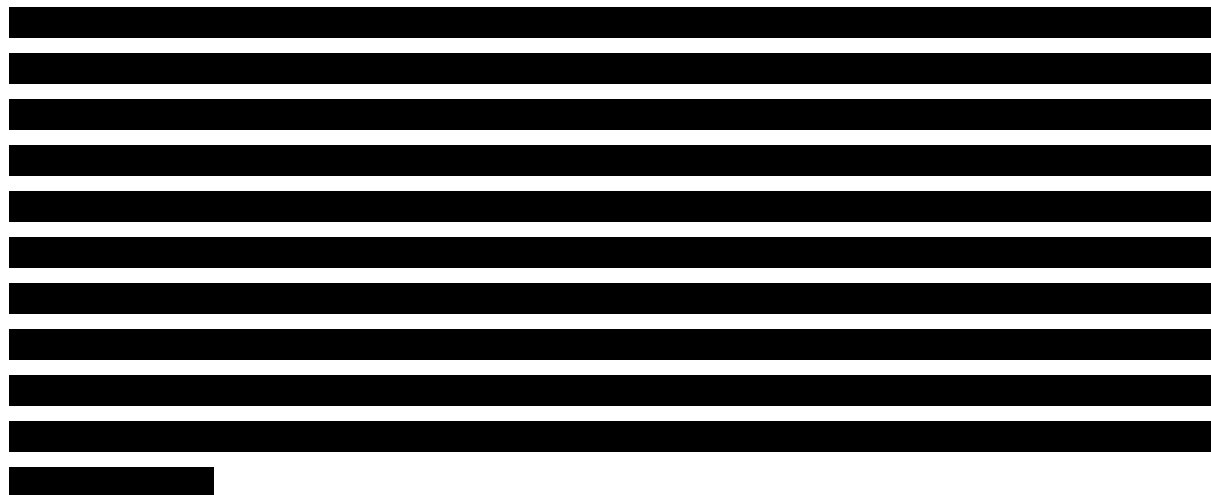
obserwowane są nawet u 50% biorców all-HSCT poddanych PET, stąd u znacznej części chorych PET będzie stosowany wielokrotnie i/lub w dłuższych niż optymalnie kursach, co z kolei związane jest ze złym rokowaniem [7, 24–27]. Wprowadzenie leczenia wyprzedzającego, co prawda skutkuje znacznym ograniczeniem częstości inwazyjnej choroby narządowej wśród biorców, jednak jest ono wciąż niesatysfakcjonujące. Choroba narządowa CMV potrafi bowiem rozwinąć się pomimo braku oznaczalnego poziomu DNA w surowicy a z drugiej strony leczenie PET, szczególnie przedłużające się, może skutkować niewydolnością nerek czy spadkiem odporności, co wtórnie pogłębia ryzyko infekcji oportunistycznych lub wymusza zmianę postępowania po allo-HSCT, w wyniku czego u pacjentów rezygnuje się z części leków, które zapobiegają odrzuceniu przeszczepu [7]. Należy przy tym pamiętać, iż śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby pierwotnej w wyniku reaktywacji CMV u biorców allo-HSCT może wynosić nawet 20% i wynika m.in. z toksycznego profilu terapii PET [7, 17, 57].

Biorąc pod uwagę powyższe, istnieje dostrzegalna potrzeba, aby rozszerzyć dostępne możliwości profilaktyki reaktywacji CMV o skuteczną opcję, którą można będzie stosować w szerokiej grupie biorców CMV(+) już od pierwszych dni od przeszczepu, bez obaw o profil bezpieczeństwa tego postępowania czy pogorszenie jakości życia pacjentów. Letermowir, po wprowadzeniu do polskiej praktyki, pozwoliłby wypełnić tę lukę.

8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA [58] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a wybrane komparatory powinny stanowić interwencje, które w warunkach praktyki klinicznej w Polsce mogą zostać zastąpione przez LTV. Ponadto zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [59].

Wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane przed wprowadzeniem LTV na rynek, zgodnie wskazują, iż rutynowa profilaktyka za pomocą dostępnych na rynku leków (m.in. gancyklowir, walgancyklowir, acyklowir) w populacji pacjentów CMV(+) po allo-HSCT nie jest rekomendowana z uwagi na ich niekorzystny profil bezpieczeństwa. W części dokumentów znajdują się, co prawda, zalecenia dotyczące profilaktyki w zawężonej populacji (np. pacjenci wysokiego ryzyka, chorzy z GVHD), jednakże są one niespójne i mają niską siłę rekomendacji. Jedyna rekomendacja o wysokiej klasie zaleceń dotycząca stosowania profilaktyki CMV pochodzi z europejskich wytycznych ECIL z 2017 r. i odnosi się do ocenianej interwencji. LTV, zgodnie z tymi zaleceniami, można stosować w szerokiej grupie CMV(+) biorców przeszczepów allo-HSCT. Analiza wytycznych praktyki klinicznej, pokazuje tym samym, iż LTV jest lekiem innowacyjnym, który nie ma odpowiednika w dotychczasowym postępowaniu i stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów.



Z uwagi na fakt, że zdecydowana większość pacjentów CMV(+) po allo-HSCT w polskiej praktyce klinicznej nie otrzymuje żadnej profilaktyki w kierunku reaktywacji CMV LTV w ramach analiz HTA zostanie porównany z brakiem aktywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT. Podejście takie stanowi odzwierciedlenie zarówno wytycznych, jak również rzeczywistej praktyki klinicznej.

9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

9.1. Populacja docelowa

Populacja docelowa w analizach HTA będzie zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w ChPL i będzie obejmować dorosłych pacjentów CMV(+), będących biorcami allo-HSCT bez względu na wyjściowe ryzyko reaktywacji zakażenia i status serologiczny dawcy.

9.2. Interwencja

Ocenianą interwencją będzie preparat LTV w postaci tabletek lub wlewów (w przypadku przeciwwskazań do terapii doustnej); w schemacie podawania zgodnym z aktualną ChPL, tj. w dziennej dawce wynoszącej 480 mg lub w dawce zredukowanej do 240 mg u pacjentów stosujących jednocześnie cyklosporynę.

9.3. Komparator/y

Komparatorem dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA będzie brak leczenia (placebo).

9.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej uwzględnione zostaną punkty końcowe dotyczące:

- Aktywnej infekcji CMV (potwierdzonej wiremii CMV)
- Narządowej choroby CMV
- Odsetka pacjentów, którzy rozpoczęli PET
- Odsetka pacjentów, u których stwierdzono GVHD
- Hospitalizacji
- Zgonów z jakiegokolwiek przyczyny
- Rozwoju infekcji oportunistycznych
- Utraty z badania

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie podlegać będą:

- AE oraz SAE (ogółem, związane z leczeniem oraz prowadzące do przerwania terapii),
- Najczęściej występujące AE szczegółowe

9.5. Metodyka

- przeglądy systematyczne,
- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- prospektywne eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo LTV,
- badania obserwacyjne oceniające efektywność LTV w rzeczywistej praktyce klinicznej.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Giebel S. (2013) Transplantacja komórek macierzystych. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf.
2. Gajewski P. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. 2017.
3. Joanna Bocian. (2015) Infekcje ludzkim wirusem cytomegalii po transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych – metody diagnostyczne i znaczenie monitorowania poziomu DNA wirusa. *Postępy Hig Med Dosw (online)* 69:252–263.
4. Agnieszka Sobczak-Pluta. Zapobieganie reaktywacji i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) u chorych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Acta Haematologica Polonica*, 34(2):169–180.
5. Bulek K. (2005) Ludzki wirus cytomegalii (HCMV) - latencja i strategie ucieczki spod kontroli układu odpornościowego. *Postępy Biologii Komórki* 32(1):77–86.
6. Dzieciatkowski T, Wróblewska M. (2015) Zakażenia wirusem cytomegalii oraz ich diagnostyka laboratoryjna u biorców komórek krwiotwórczych. *Diagnostyka laboratoryjna* 51(1):59–62.
7. Chan ST, Logan AC. (2017) The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters. *Blood Rev.* 31(3):173–183.
8. Zawilińska B. Zakażenia po transplantacji – wpływ bezpośredni i pośredni replikacji CMV na stan kliniczny biorców narządów miękkich i komórek krwiotwórczych. *Postępy Nauk Medycznych* (4b/2015.):55–60.
9. Styczynski J. (2017) Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther* 7(1):1–16.
10. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. (2011) Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 25:51–169.
11. Travi G, Pergam SA. (2014) CYTOMEGALOVIRUS PNEUMONIA IN HEMATOPOIETIC STEM CELL RECIPIENTS. *J Intensive Care Med* 29(4):200–212.
12. Ariza-Heredia EJ, Neshler L, Chemaly RF. (2014) Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett.* 342(1):1–8.
13. Reddy SM, Winston DJ, Territo MC, Schiller GJ. (2010) CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant.* 45(6):979–984.
14. Meyding-Lamadé U, Strank C. (2012) Herpesvirus infections of the central nervous system in immunocompromised patients. *Ther Adv Neurol Disord* 5(5):279–296.
15. Yong MK, Ananda-Rajah M, Cameron PU, Morrissey CO, Spencer A, Ritchie D, Cheng AC, Lewin SR, Slavin M. (2017) Cytomegalovirus Reactivation Is Associated with Increased Risk of Late-Onset Invasive Fungal Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study in the Current Era of Viral Load Monitoring. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 23(11):1961–1967.
16. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, Sgarabotto D, Torre-Cisneros J, Uknis ME. (2007) Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo. *Clin Transplant* 21(2):149–158.
17. Cámara R de la. (2016) CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 8(1):.
18. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, Sorrow ML, Goyal S, Özkök S, Yi J, Sahoo F, Kimball LE, Jerome KR, Marks MA, Boeckh M. (2016) Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology* 3(3):e119–e127.
19. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, Pikis A, Razonable RR, Miller V, Griffiths PD. (2017) Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 64(1):87–91.
20. Krause H, Hebart H, Jahn G, Müller CA, Einsele H. (1997) Screening for CMV-specific T cell proliferation to identify patients at risk of developing late onset CMV disease. *Bone Marrow Transplant.* 19(11):1111–1116.
21. PTT. (2007) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie: Transplantologii Klinicznej, Chorób Zakaźnych, Hematologii i Nefrologii dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 11(3):.
22. Meyers JD, Ljungman P, Fisher LD. (1990) Cytomegalovirus excretion as a predictor of cytomegalovirus disease after marrow transplantation: importance of cytomegalovirus viremia. *J. Infect. Dis.* 162(2):373–380.

23. Pokorska-Śpiewak M, Niezgoda A, Gołkowska M. (2016) Rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii (CMV). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych - 2016. Dostęp: http://www.pteilchz.org.pl/data/standardy/rekom_cmv_2016.pdf.
24. Robin C, Hémy F, Dindorf C, Thillard J, Cabanne L, Redjoul R, Beckerich F, Rodriguez C, Pautas C, Toma A, Maury S, Durand-Zaleski I, Cordonnier C. (2017) Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients. *BMC Infect Dis* 17:.
25. Ghantaji SS, Schelfhout J, Haddad LE, Lobo Y, Jiang Y, Rondon RG, Shpall EJ, Rezvani K, Olson A, Chemaly RF. (2018) Clinical & Economic Burden of Pre-Emptive Therapy (PET) of Cytomegalovirus (CMV) Infection in Hospitalized Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (Allo-HCT) Recipients: The MD Anderson Cancer Center Experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24(3):S374–S375.
26. Liu J, Kong J, Chang YJ, Chen H, Chen YH, Han W, Wang Y, Yan CH, Wang JZ, Wang FR, Chen Y, Zhang XH, Xu LP, Liu KY, Huang XJ. (2015) Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clin. Microbiol. Infect.* 21(12):1121.e9–15.
27. Jang JE, Hyun SY, Kim YD, Yoon SH, Hwang DY, Kim SJ, Kim Y, Kim JS, Cheong J-W, Min YH. (2012) Risk Factors for Progression from Cytomegalovirus Viremia to Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18(6):881–886.
28. ChPL Prevymis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004536/WC500241678.pdf (7.3.2018).
29. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, Gennery A, Kröger N, Kuball J, Lanza F, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Styczynski J, Mohty M. (2017) Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 52(6):811–817.
30. POLTRANSPLANT. (2018) Rejestr transplantacyjny. Dostęp: <http://poltransplant.pl/> (12.3.2018).
31. Narodowy Fundusz Zdrowia. (2018) Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx> (12.3.2018).
32. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, i in. (2016) Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 51(6):786–792.
33. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, i in. (2015) Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant* 50(4):476–482.
34. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Halter J, Kröger N, Lanza F, Marsh J, Mohty M, i in. (2014) Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 49(6):744–750.
35. Korndewal MJ, Mollema L, Tchernaieva I, Klis F van der, Kroes ACM, Oudesluys-Murphy AM, Vossen ACTM, Melker HE de. (2015) Cytomegalovirus infection in the Netherlands: Seroprevalence, risk factors, and implications. *Journal of Clinical Virology* 63:53–58.
36. Ljungman P, Brand R. (2007) Factors influencing CMV seropositivity in stem cell transplant patients and donors. *Haematologica* 92(8):1139–1142.
37. Jaskula E, Lange A, Kyrz-Krzemien S, Markiewicz M, Dzierzak-Mietla M, Jedrzejczak WW, Czajka P, Mordak-Domagala M, Lange J, Gronkowska A, Nowak J, Warzocha K, Hellmann A, Kowalczyk J, Drabko K, i in. (2014) NOD2/CARD15 single nucleotide polymorphism 13 (3020insC) is associated with risk of sepsis and single nucleotide polymorphism 8 (2104C>T) with herpes viruses reactivation in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 20(3):409–414.
38. Webb BJ, Harrington R, Schwartz J, Kammerer J, Spalding J, Lee E, Dodds B, Kaufusi S, Goodman BE, Firth SD, Martin G, Sorensen J, Hoda D. (2018) The Clinical and Economic Impact of Cytomegalovirus Infection in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transpl Infect Dis* 12961.
39. Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. (2017) Humanes Cytomegalievirus (HCMV). Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. Dostęp: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/stHCMV_2017.pdf?__blob=publicationFile.
40. (2017) CMV update - 7. Europejska Konferencja dot. Infekcji w Białacze. Dostęp: <http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements/ECIL%207%20CMV%20final%20slides.pdf>.
41. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G, Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation). (2016) Infectious diseases in allogeneic

- haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann. Hematol.* 95(9):1435–1455.
42. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, Potter M, Peggs K, Clark A, British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation, UK Virology Network. (2013) Management of cytomegalovirus infection in haematopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 162(1):25–39.
 43. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young J-AH, Boeckh MA. (2009) Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15(10):1143–1238.
 44. CADTH. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Letermowir. Dostęp: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0545_cdr_complete_Prevymis_June_22_2018.pdf.
 45. National Institute for Health and Care Excellence. Letermowir prophylaxis for cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplant [ID1153]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10195> (8.3.2018).
 46. Scottish Medicines Consortium. Prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) reactivation and disease in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic haematopoietic stem cell transplant. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/letermowir-prevymis-fullsubmission/> (28.3.2018).
 47. Haute Autorite de Sante. Décision n° 2018.0025/DC/SEESP du 21 février 2018 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit PREVYMIS 240 - 280 mg sur les dépenses de l'assurance maladie. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2831731/fr/decision-n-2018-0025/dc/seesp-du-21-fevrier-2018-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-absence-d-impact-significatif-du-produit-prevymis-240-280-mg-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie (8.3.2018).
 48. (2018) Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. (poz. 51) Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/search?year=2018&actTypeId=2> (28.2.2018).
 49. ChPL Acix - Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAxADMALQAxADIALQAwADkAXwBhAGMAaQB4AF8AYwBoAHAAbABfADIAMAAuADEAMQAUADEAMwBfACgAcgBIAG4AZQB3AGEAbAArAGMAZABzACKAXwBvAHMAAdAAuAHAZABmAA==> (20.3.2018).
 50. Willak-Janc E, Wójcik I. (2006) Powikłania płucne po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych. *Alergia Astma Immunologia* 11(2):87–92.
 51. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. NFZ Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>.
 52. Informator o zawartych umowach NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>.
 53. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant”. Archiwum Biuletynów. Dostęp: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.
 54. Konkurs ofert na realizację świadczeń zdrowotnych w okresie 1.01.2018 - 30.06.2018r. w zakresie: Poszukiwanie i Dobór Niespokrewnionych Dawców Komórek Krwiotwórczych. Dostęp: <http://bip.poltransplant.org.pl/index.php?id=148&p=55>.
 55. Konkurs na realizację świadczeń zdrowotnych w okresie do 30 czerwca 2018 r. w zakresie: Poszukiwania i Doboru Haploidentycznych Dawców Komórek Krwiotwórczych. Dostęp: <http://bip.poltransplant.org.pl/index.php?id=148&p=60>.
 56. Dudkiewicz M. (2009) Wyniki przeszczepienia komórek hematopoetycznych od dawcy niespokrewnionego. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny* 69–73.
 57. Yoon J-H, Lee S, Kim H-J, Jeon Y-W, Lee S-E, Cho B-S, Lee D-G, Eom K-S, Kim Y-J, Min C-K, Cho S-G, Min W-S, Lee JW. (2016) Impact of cytomegalovirus reactivation on relapse and survival in patients with acute leukemia who received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission. *Oncotarget* 7(13):17230–17241.
 58. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
 59. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388>.

11. SPIS TABEL

Tabela 1.	Najważniejsze czynniki wpływające na ryzyko rozwoju aktywnej infekcji CMV po allo-HSCT [3, 4, 7–9]	11
Tabela 2.	Liczba przeprowadzonych allo-HSCT w Europie i Polsce w latach 2012-2016	19
Tabela 3.	Odsetek pacjentów CMV-seropozytywnych poddawanych allo-HSCT w wybranych krajach europejskich [36, 37]	19
Tabela 4.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce zakażenia CMV u pacjentów CMV-seropozytywnych po allo-HSCT	21
Tabela 5.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce zakażenia CMV u pacjentów po allo-HSCT	22
Tabela 6.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu aktywnego zakażenia CMV u pacjentów po allo-HSCT	24
	26
Tabela 8.	Status refundacyjny w Polsce opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie	27
Tabela 9.	Podsumowanie rekomendacji finansowych dotyczących finansowania profilaktyki reaktywacji CMV	28
	46
	46
	47
	47
	48
	48
	49
	49
	50
	50
	50
	50
	51
	51
	52
	52
	52
	52
	53
	53
	54
	54
	55

[REDACTED]	[REDACTED]	55
[REDACTED]	[REDACTED]	56
[REDACTED]	[REDACTED]	56
[REDACTED]	[REDACTED]	56

12. SPIS RYSUNÓW

Rysunek 1. Reaktywacja CMV i jej konsekwencje (w oparciu o [3, 7, 8, 16]).....	13
Rysunek 2. Umieszczenie etapów diagnozy w zależności od rozwoju infekcji (opracowanie własne)	15
Rysunek 3. Schematy postępowania wobec ryzyka zakażenia CMV.....	17
Rysunek 4. Przeszczypty allo-HSCT w Europie i krajach stowarzyszonych w 2015 roku wg wskazań [29].....	18
Rysunek 5. Liczba przeprowadzanych auto- i allo-HSCT w Europie w latach 1990-2015 [29].....	18

A.1. Wyniki badania ankietowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

	[REDACTED]						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							

[REDACTED]

	[REDACTED]						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							
[REDACTED]							

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■			■			■
[Redacted]							
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]				

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]							

