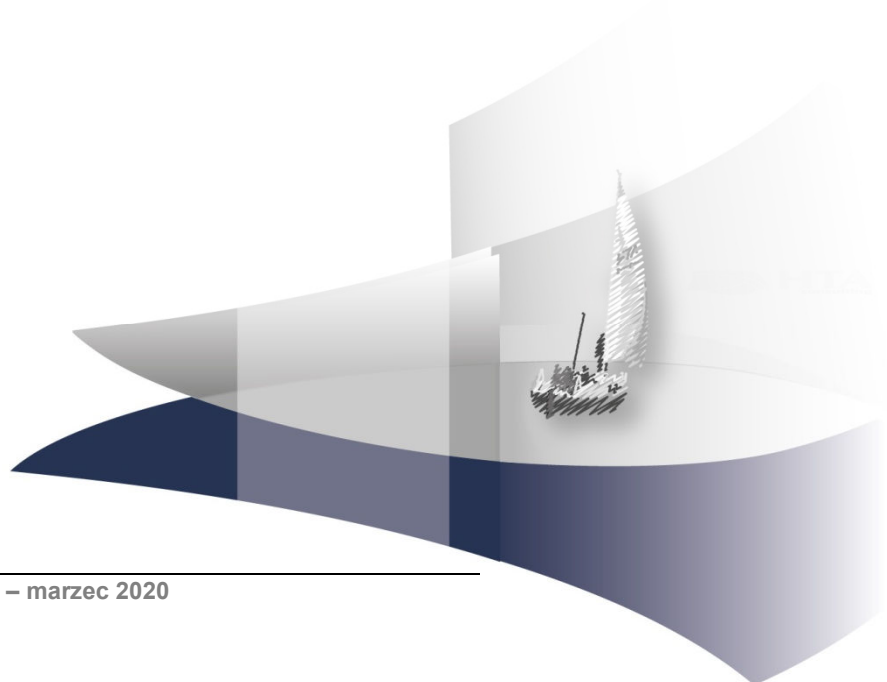


**LETERMOWIR W PROFILAKTYCE REAKTYWACJI  
CYTOMEGALOWIRUSA U PACJENTÓW PO  
ALLOGENICZNYM PRZESZCZEPIE  
KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Wersja 2.0



## 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: 03 marca 2020 r.(wersja 2.0)

Niniejsza analiza stanowi aktualizację dokumentu przygotowanego wcześniej na potrzeby zlecenia 213/2018 – „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych – Analiza problemu decyzyjnego” wersja 1.0 z dnia 28.09.2018r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja i nadzorowanie prac, formułowanie treści analizy, aktualizacja opracowania

[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

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>8</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	8
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
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.....	18
<b>3. ANALIZA WYTYCZNYCH .....</b>	<b>21</b>
3.1. Monitorowanie.....	21
3.2. Profilaktyka reaktywacji CMV.....	21
3.2.1. Kwalifikacja .....	21
3.2.2. Postępowanie .....	22
3.3. Leczenie aktywnego zakażenia CMV .....	23
<b>4. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....</b>	<b>26</b>
<b>5. FINANSOWANIE OCENIANEJ TECHNOLOGII W POLSCE I KRAJACH UE /EFTA .....</b>	<b>27</b>
5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	27
5.2. Aktualny status refundacyjny w krajach UE/EFTA.....	27
5.3. Rekomendacje finansowe .....	28
<b>6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW.....</b>	<b>30</b>
6.1. INTERWENCJA OCENIANA: Letermowir (Prevymis).....	30
6.2. KOMPparator: aktualna praktyka kliniczna – brak profilaktyki CMV .....	33
<b>7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....</b>	<b>34</b>
<b>8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW .....</b>	<b>36</b>
<b>9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO.....</b>	<b>39</b>
9.1. Populacja docelowa .....	39

9.2. Interwencja .....	39
9.3. Komparator/y .....	39
9.4. Punkty końcowe .....	39
9.5. Metodyka .....	40
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>41</b>
<b>11. SPIS TABEL .....</b>	<b>44</b>
<b>12. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>46</b>
<b>ANEKS A. WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO – MAJ 2018 R. ....</b>	<b>47</b>
A.1. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) .....	47
A.2. Profilaktyka reaktywacji CMV .....	50
A.3. Terapia wyprzedzająca .....	54
<b>ANEKS B. WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO – STYCZEŃ 2020 R. ....</b>	<b>58</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

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

<b>LTV</b>	Letermowir ( <i>Letermovir</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS Scotland</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>nRCT</b>	Badanie nierandomizowane ( <i>Non-randomized controlled trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie ( <i>Statistically insignificant</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PCR</b>	Reakcja łańcuchowa polimerazy ( <i>polymerase chain reaction</i> )
<b>PET</b>	Leczenie wyprzedzające objawy ( <i>Pre-emptive therapy</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>qPCR</b>	Ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy ( <i>quantitative polymerase chain reaction</i> )
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk difference</i> )
<b>RR</b>	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 przygotowania analiz 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. prezentację aktualnej praktyki klinicznej w Polsce,
3. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego letermowiru w Polsce i krajach UE/EFTA
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania letermowiru wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór komparatorów dla letermowiru w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. 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 patogeneza

**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	
<b>Kombinacja serologiczna biorcy względem dawcy</b>	<p>Ryzyko rozwoju aktywnej infekcji CMV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biorca seropozytywny / dawca seronegatywny – 35,8%</li> <li>• Biorca seropozytywny / dawca seropozytywny – 32,1%</li> <li>• Biorca seronegatywny / dawca seropozytywny – 12,9%</li> <li>• Biorca seronegatywny / dawca seronegatywny – 3,1%</li> </ul> <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 &lt; 0,0001). 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 &lt; 0,0001). w stosunku do sytuacji gdy obie strony są seropoztywne.</p>
<b>Zgodność w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA) pomiędzy dawcą a biorcą</b>	<p>Wyższe ryzyko niesie za sobą przeszczep od dawcy niespokrewnionego lub niezgodnego w zakresie antygenów HLA; 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 &lt; 0,0001).</p>
<b>Rodzaj i czas utrzymywania terapii immunosupresyjnej</b>	<p>Głęboka immunosupresja (np. terapia steroidowa w wysokich dawkach) prowadzi do opóźnienia rekonstrukcji immunologicznej.</p>
<b>Deplecja limfocytów T <i>in vivo</i> lub <i>in vitro</i></b>	<p>Usunięcie limfocytów T z przeszczepianego materiału (T-deplecja) przeprowadzane jako strategię zapobiegania GVHD, prowadzą do opóźnienia rekonstrukcji immunologicznej.</p>
<b>Pochodzenie materiału przeszczepowego</b>	<p>Komórki macierzyste pochodzące z krwi pępowinowej mogą opóźnić rekonstrukcję CMV-swoistej odporności.</p>
<b>Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>ang. graft versus host disease; GVHD</i>)</b>	<p>Rozwój GVHD sprzyja reaktywacji CMV w wyniku uwalniania mediatorów zapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu <math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>), 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). 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 &lt; 0,0001).</p>
<b>Pozostałe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogólny stan zdrowia</li> <li>• Wiek</li> <li>• Inne stany zapalne/infekcje</li> <li>• Niektóre polimorfizmy genów</li> </ul>

## 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].

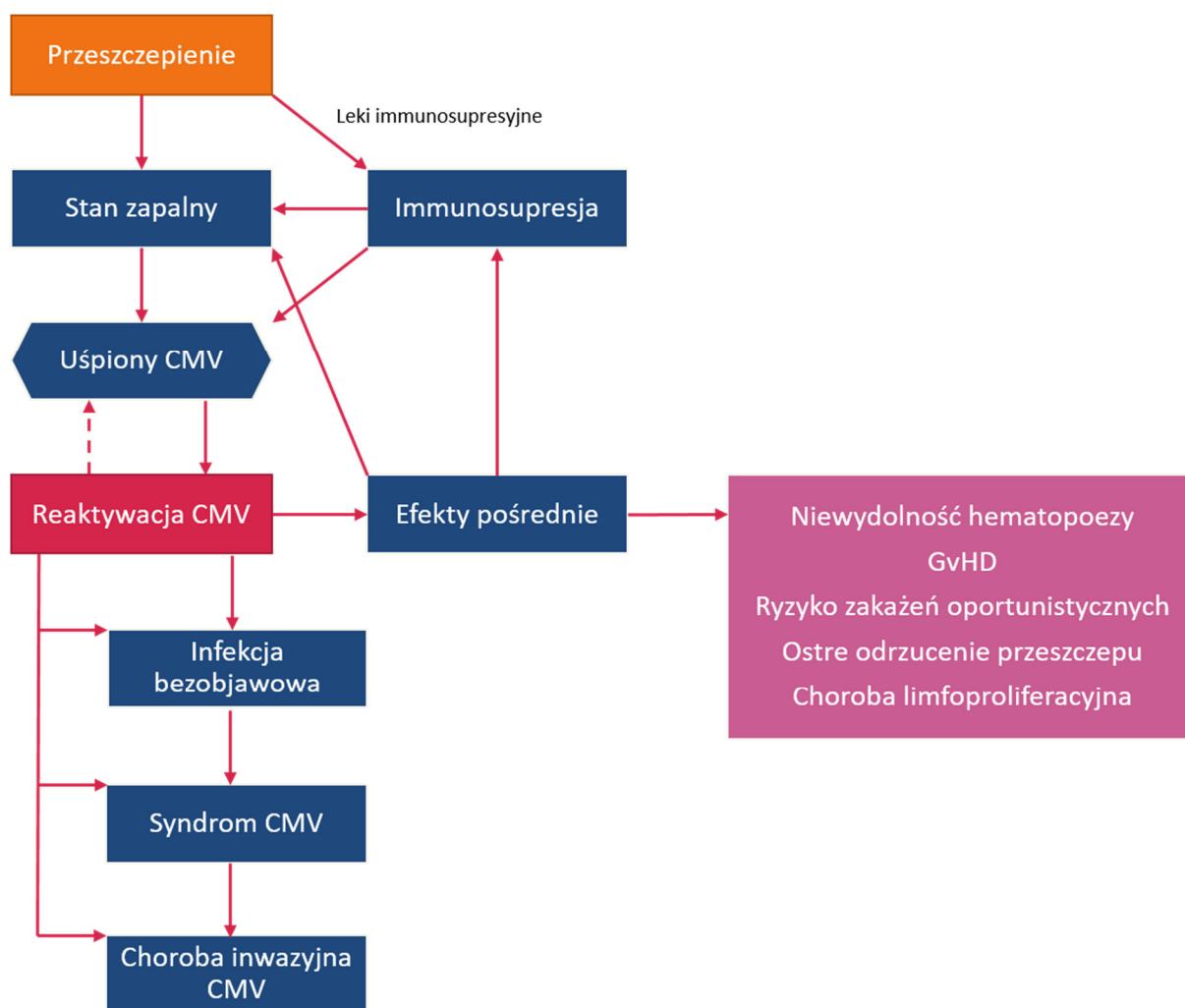
Zakażenia CMV mogą być również związane z **centralnym układem nerwowym**. Cechują się bardzo ciężkim przebiegiem i wiążą się ze śmiertelnością przekraczającą 90% [13]. Rozwijają się najczęściej 155-285 dni po zabiegu [12]. Zalicza się do nich zapalenie mózgu, rdzenia kręgowego oraz poliradikulopatię [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 wirerii na poziomie  $\geq 250$  IU/ml związane jest z niemal 20-krotnym wzrostem ryzyka 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].

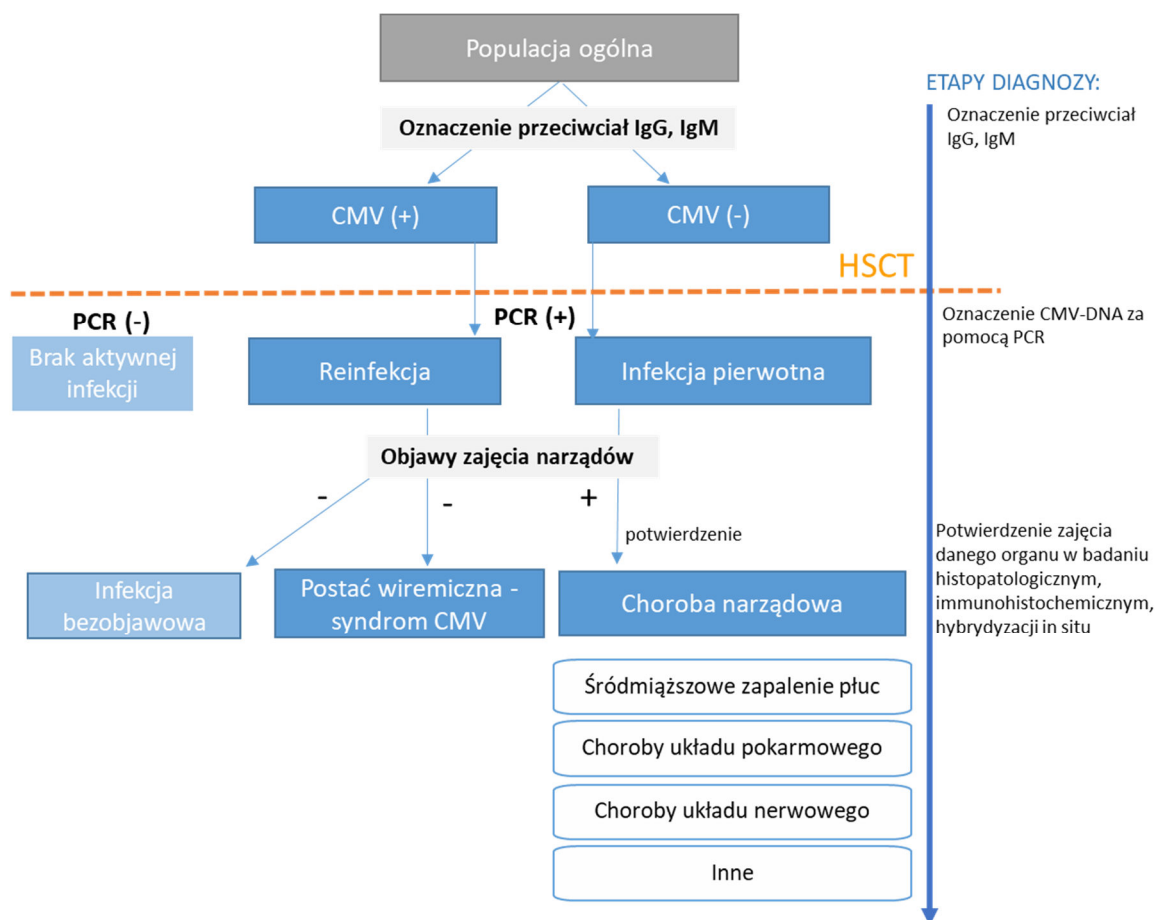
## 2.5. Diagnostyka i monitorowanie

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 wirerii 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 wirerii 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 pierwotnej **profilaktyki przeciwwirusowej** lub **leczenia wyprzedzającego (PET)** w przypadku stwierdzenia wiremii oraz **leczenia objawowego jeśli dojdzie do rozwinięcia 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. Działania profilaktyczne podejmuje się we wczesnej fazie po przeszczepie (do 100 dni po zabiegu) z uwagi na fakt najsilniejszej immunosupresji w tym okresie [10, 20, 21]. **Prevymis (letermovir, LTV) to jedyny preparat zarejestrowany w profilaktyce CMV u pacjentów po allo-HSCT.** Jest to wysoce specyficzny lek przeciwwirusowy, który działa poprzez hamowanie terminazy CMV. Ze względu na specyficzny mechanizm działania, nie wykazuje oporności krzyżowej z innymi lekami przeciwwirusowymi; nie wykazuje także działania mielotoksycznego, co sprawia, że **może być stosowany rutynowo**, umożliwiając bezpieczne prowadzenie profilaktyki reaktywacji CMV u wszystkich pacjentów CMV(+) po allo-HSCT [22]. Potwierdzenie tego stanowi fakt, że LTV posiada najwyższą klasę zaleceń (AI) według opublikowanych w 2019 r. wytycznych ECIL7, dotyczących profilaktyki zakażeń CMV po allo-HSCT [23].

Należy pamiętać, iż wszystkie inne dostępne leki przeciwwirusowe zgodnie z ich wskazaniami rejestracyjnymi mogą być stosowane u pacjentów po allo-HSCT jedynie w celu leczenia infekcji, która już wystąpiła – w tzw. leczeniu wyprzedzającym (PET; patrz niżej). Leki te nie zapobiegają negatywnym konsekwencjom wystąpienia zakażenia CMV a mogą jedynie minimalizować jego skutki.

**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. Nasiloną replikacją wirusa, wiremii i pojawieniem 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, 24]. PET należy stosować przez 2 tyg. lub dłużej (jeśli wirus jest nadal wykrywalny w badaniach diagnostycznych) [3].

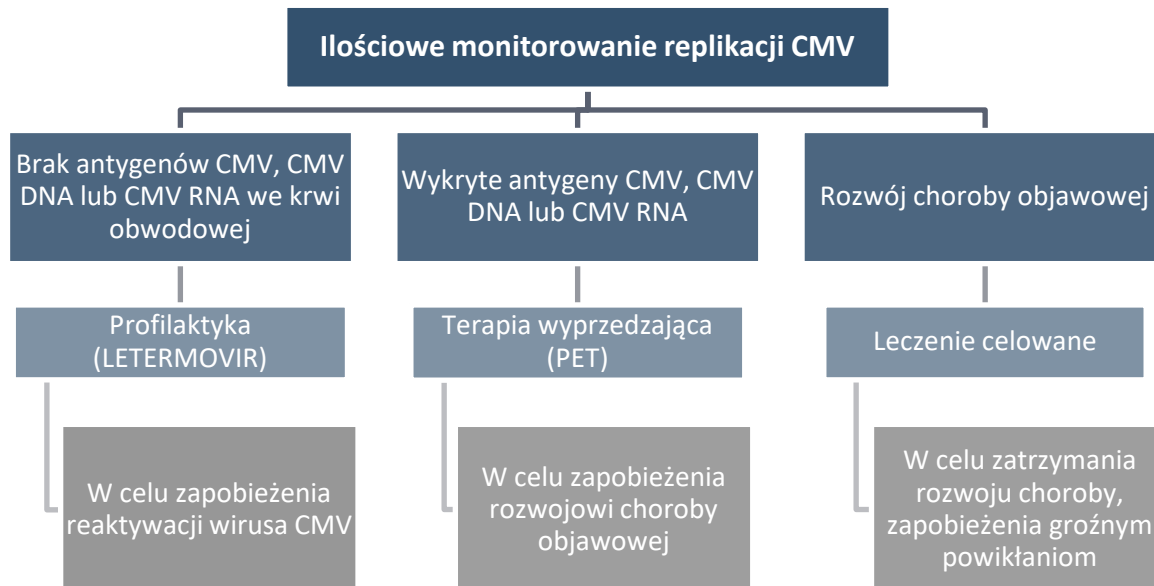


W przypadku **wystąpienia choroby objawowej** stosuje się terapie celowane, ukierunkowane na zatrzymanie rozwoju choroby i niedopuszczenie do wystąpienia groźnych powikłań. Leczenie trwa zwykle 21–28 dni (terapia indukcyjna), a następnie przez 4 tygodnie jako terapia podtrzymująca [25].

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).

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. Wielokrotne wznowy wiremii obserwowane są nawet u 20-30% pacjentów a u 50% chorych poddanych PET wiremia utrzymuje się >2 tyg. [7, 26–29].

**Rysunek 3.**  
**Schematy postępowania wobec ryzyka zakażenia CMV**

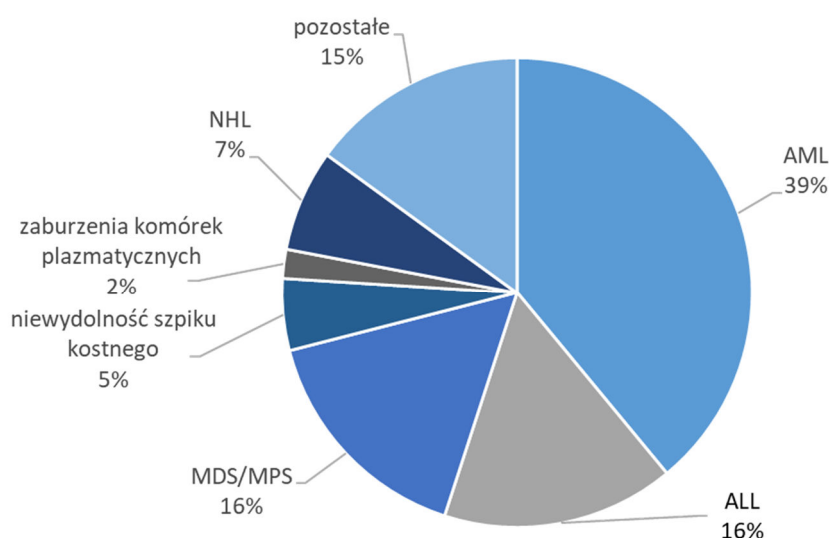


## 2.7. Epidemiologia

### Przeszczypty allo-HSCT

Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych jest uznaną metodą leczenia wielu schorzeń układu krwiotwórczego. Wg. danych z 2017 r. pochodzących z badania ankietowego przeprowadzonego przez *European Society for Blood and Marrow Transplant* (EBMT), które obejmowało 683 ośrodki, najczęstsze wskazania do allo-HSCT to: ostra białaczka szpikowa (ok. 39% przypadków), ostra białaczka limfoblastyczna (ok. 16% przypadków) oraz zespoły mielodysplastyczne stanowiące ok. 16% przypadków (Rysunek 4) [30].

**Rysunek 4.**  
Przeszczypty allo-HSCT w Europie i krajach stowarzyszonych w 2017 roku wg wskazań [30]



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

Dane z wspomnianego wyżej badania wskazują także, iż w Europie w 2017 r. przeprowadzono łącznie 45 418 HSCT u 41 100 pacjentów, z czego 18 281 zabiegów (40%) dotyczyło allo-HSCT [31].

W Polsce liczba przeprowadzanych procedur allo-HSCT, w populacji pediatrycznej oraz dorosłych, wykazuje nieznaczny trend wzrostowy. Zgodnie z danymi publikowanymi przez Poltransplant w 2018 r. wykonano 696 tego typu zabiegów (670, wg danych NFZ JGP), co stanowi liczbę o 9% wyższą w porównaniu z rokiem poprzednim (Tabela 2) [32, 33].

**Tabela 2.**  
Liczba przeprowadzonych allo-HSCT w populacji pediatrycznej oraz dorosłych w Europie i Polsce w latach 2012-2018

Rok	Europa (rejestr EBMT) [31, 34–36]	Polska	
		Poltransplant [32]	NFZ JGP [33]
2012	14 165	449	433
2013	14 950	493	480
2014	16 946	572	553
2015	17 302	605	586
2016	bd	629	628
2017	bd	639	607
2018	bd	696	670

### 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 [37].

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 [38].

**Tabela 3.**  
Odsetek pacjentów CMV-seropozytywnych poddawanych allo-HSCT w wybranych krajach europejskich [38, 39]

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 [39].



### 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 5).

**Tabela 5.**  
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	[25]
PTT	Polska	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV	2007	[21]
ECIL 7	Europa	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych szpiku	2019	[23]
BMG	Niemcy	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV	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]

#### 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, 25, 41–43].

#### 3.2. Profilaktyka reaktywacji CMV

##### 3.2.1. Kwalifikacja

Wytyczne, wydane przed wprowadzeniem LTV do obrotu, wskazują na brak zasadności rutynowej profilaktyki przeciwwirusowej u pacjentów po allo-HSCT z zastosowaniem dostępnych leków

przeciwwirusowych, z uwagi na wysokie ryzyko działań niepożądanych. [21, 25, 40–42]. 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, 41].

### 3.2.2. Postępowanie

Większość wytycznych praktyki klinicznej wydanych przed zarejestrowaniem LTV w profilaktyce CMV wskazuje na możliwość zastosowania gancyklowiru i walgancyklowiru jako profilaktyki przeciwwirusowej w wyselekcjonowanych grupach wysokiego ryzyka reaktywacji CMV [21, 25, 40–42]. Część starszych wytycznych (z lat 2013-2016), w tej grupie pacjentów, dopuszcza również profilaktykę z wykorzystaniem walacyklowiru, acyklowiru lub foskarnetu [42, 43] (Tabela 6). Żaden z tych leków nie posiada jednak zarejestrowanych wskazań do stosowania w profilaktyce CMV u pacjentów po allo-HSCT. Umieszczenie tych leków w starszych zaleceniach było rezultatem braku innych opcji, które można byłoby zastosować w populacji pacjentów wysokiego ryzyka.

**Najbardziej aktualne wytyczne ECIL 7 o zasięgu europejskim, uwzględniające pełny zakres doniesień zebranych z zachowaniem zasad EBM, zalecają LTV do profilaktycznego stosowania w szerokiej grupie pacjentów, a rekomendacji tej nadano najwyższą klasę zaleceń (A1) [23].**

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

Towarzystwo (zasięg)	Rok	Wytyczne
<b>Wytyczne polskie</b>		
PTEILCHZ (Polska)	2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>rutynowe postępowanie profilaktyczne nie jest rekomendowane;</li> <li>do rozważenia wdrożenie profilaktyki u pacjentów o wysokim ryzyku zakażenia (<b>gancyklowirem</b>) oraz u pacjentów leczonych alemtuzumabem (<b>walgancyklowirem</b>);</li> <li>brak dostępności w Polsce nowoczesnych leków stosowanych w profilaktyce reaktywacji CMV tj. <b>letermowir</b>.</li> </ul>
PTT (Polska)	2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>do rozważenia zastosowanie profilaktyki u pacjentów z GvHD, po intensywnej terapii GKS lub po usunięciu komórek T z przeszczepu.</li> <li>Dostępne terapie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li><b>gancyklowir</b> (w dawce 5 mg/kg/dobę iv)</li> <li><b>foskarnet</b> (w przypadku oporności lub nietolerancji na gancyklowir)</li> <li><b>walgancyklowir</b> (lek w trakcie badań klinicznych na moment publikacji wytycznych)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>		
ECIL 7 (Europa)	2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>w profilaktyce zakażenia CMV zaleca się zastosowanie <b>LTV</b> (klasa A1);</li> <li>możliwość stosowania <b>walacyklowiru</b> (klasa B);</li> <li>możliwość stosowania <b>gancyklowiru, acyklowiru, walgancyklowiru</b> (klasa C);</li> <li>nie zaleca się terapii przy użyciu <b>foskarnetu</b> czy <b>IVIg</b> (klasa D).</li> </ul>
BMG (Niemcy)	2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>do rozważenia profilaktyka zakażenia CMV za pomocą: <b>gancyklowiru, walgancyklowiru, cydofowiru</b> lub <b>foskarnetu</b> w wybranych grupach pacjentów;</li> <li>profilaktyka za pomocą <b>IVIg</b> w przypadku pacjentów po HCST nie jest zalecana;</li> <li>zwrócono uwagę na <b>LTV</b>, który w momencie publikacji wytycznych, był przedmiotem badań klinicznych.</li> </ul>

Towarzystwo (zasięg)	Rok	Wytyczne
AGIHO/DGHO (Niemcy)	2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>do rozważenia wdrożenie profilaktyki CMV;</li> <li>długotrwała terapia <b>gancyklowirem</b> może być obciążona działaniami niepożądanymi;</li> <li>wskazano na brak rejestracji <b>walgancyklowiru</b> 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;</li> <li>zwrócono uwagę na <b>LTV</b>, który na moment publikacji wytycznych znajdował się w trakcie badań III fazy.</li> </ul>
BSH (Wielka Brytania)	2013	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>gancyklowir</b> 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;</li> <li>możliwość włączenia <b>acyklowiru</b> bądź <b>walacyklowiru</b> w wybranych grupach pacjentów (1C);</li> <li>do rozważenia terapia <b>walacyklowirem</b> lub <b>walgancyklowirem</b> u chorych z chorobą CMV przed przeszczepem lub z nawracającymi zakażeniami CMV (1C);</li> <li>nie zaleca się stosowania <b>IVlg</b> w profilaktyce (1A);</li> <li>ze względu na trwające badania kliniczne dla <b>LTV</b> nie wydano rekomendacji dla tego leku.</li> </ul>
CIBMTR, NMDP, EBMT, ASBMT, CBMTG, IDSA, SHEA, AMMI, CDC, HRSA (międzynarodowy)	2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci obciążeni ryzykiem reaktywacji CMV powinni być włączeni do programu profilaktycznego na co najmniej 100 dni;</li> <li>możliwość zastosowania w profilaktyce: <b>gancyklowiru</b>, <b>walacyklowiru</b>, wysokich dawek <b>acyklowiru</b>.</li> </ul>

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,

### 3.3. 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.

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 7).

**Tabela 7.**  
**Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu aktywnego zakażenia CMV u pacjentów po allo-HSCT**

Towarzystwo (zasięg)	Rok	Wytyczne	
		Leczenie wyprzedzające (PET)	Leczenie choroby CMV
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>PTEILCHZ (Polska)</b>	2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PET należy włączyć po wykryciu zakażenia CMV</li> <li>• W I linii leczenia rekomendowane są: gancyklowir i walgancyklowir</li> <li>• W II linii leczenia: foscarnet, cidofovir oraz kombinacja gancyklowiru i foscarnetu</li> <li>• 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór leku zależy od sytuacji klinicznej indywidualnego pacjenta, ryzyka progresji choroby CMV oraz ryzyka działań niepożądanych wybranego leku</li> <li>• Lekiem z wyboru jest dożylny gancyklowir lub foscarnet</li> <li>• Cidofovir lub kombinacja dożylnego gancyklowiru i foscarnetu mogą być zastosowane w ramach terapii II linii</li> <li>• Można rozważyć terapię skojarzoną z IVIG (brak wiarygodnych badań)</li> <li>• Nie ma ustalonego czasu trwania leczenia, ale zazwyczaj przez 21-28 dni stosuje się terapię indukcyjną, a następnie przez 4 tyg. terapię podtrzymującą</li> </ul>
<b>PTT (Polska)</b>	2007	<p>Dostępne terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gancyklowir (w dawce 5 mg/kg/dobę iv)</li> <li>• foscarnet (w przypadku oporności lub nietolerancji na gancyklowir)</li> <li>• walgancyklowir (lek w trakcie badań klinicznych na moment publikacji wytycznych)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania terapii min. 2 tyg. + 2 tyg. terapii podtrzymującej</li> <li>• Zakończenie terapii powinno być określone nieobecnością CMV we krwi</li> <li>• W nawrocie wiremii ponownie stosuje się gancyklowir, lub w przypadku podejrzenia oporności foscarnet (który związany jest nefrotoksycznością)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ND</li> </ul>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>BMG (Niemcy)</b>	2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostępne terapie to gancyklowir, walgancyklowir, cidofovir</li> <li>• Nie udowodniono skuteczności dodatkowego podawania IVIG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ND</li> </ul>
<b>ECIL 7 (Europa)</b>	2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PET należy włączyć po wykryciu zakażenia CMV</li> <li>• W I linii leczenia rekomendowane są: dożylny gancyklowir lub foscarnet (AI), alternatywnie można rozważyć walgancyklowir (AIIu); połączenie gancyklowiru i foscarnetu nie jest zalecane (DIII)</li> <li>• Wybór leku zależy od czasu jaki upłynął od przeszczepu, ryzyka działań niepożądanych, wcześniejszego leczenia</li> <li>• 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)</li> <li>• U pacjentów z opornością/nawrotami wiremii można rozważyć podanie leflunomidu lub artesunatu (CIII)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekiem z wyboru jest dożylny gancyklowir (AIIu) lub foscarnet (AIII)</li> <li>• Cidofovir lub kombinacja dożylnego gancyklowiru i foscarnetu może być zastosowana jako terapia II linii (BIIu)</li> <li>• Można rozważyć terapię skojarzoną z IVIG (CIII)</li> <li>• Nie ma ustalonego czasu trwania leczenia, minimum to 21 dni</li> </ul>



Towarzystwo (zasięg)	Rok	Wytczne	
		Leczenie wyprzedzające (PET)	Leczenie choroby CMV
<b>AGIHO/DGHO (Niemcy)</b>	2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostępne terapie: gancyklowir, foscarnet, walgancyklowir (A1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ND</li> </ul>
<b>BSH (Wielka Brytania)</b>	2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PET należy włączyć u pacjentów, u których miano wirusa (CMV DNA) wzrosło o 1 log<sub>10</sub> w okresie 2 tyg. (C2)</li> <li>• 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)</li> <li>• W II linii można zastosować foscarnet (A1)</li> <li>• W III linii cidofowir (B2), lek ten może być także stosowany w przypadku nietolerancji w/w substancji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku wystąpienia choroby narządowej wymagana jest współpraca wielu specjalistów (C2)</li> <li>• Wystąpienie choroby narządowej należy leczyć z zastosowaniem gancyklowiru lub foscarnetu w monoterapii lub w skojarzeniu z IVIG (B1)</li> <li>• Choroba narządowa, która rozwinęła się w wyniku nieskutecznej terapii PET, wymaga zindywidualizowanego schematu leczenia wraz z badaniem oporności CMV na wcześniej stosowane substancje (B1)</li> </ul>
<b>CIBMTR, NMDP, EBMT, ASBMT, CBMTG, IDSA, SHEA, AMMI, CDC, HRSA (międzynarodowy)</b>	2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PET należy włączyć po wykryciu zakażenia CMV</li> <li>• W I linii leczenia rekomendowane: dożylny gancyklowir lub foscarnet (A1), alternatywnie walgancyklowir</li> <li>• W II linii leczenia można rozważyć cidofowir (B1)</li> <li>• 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ND</li> </ul>

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

Dane na temat aktualnej praktyki klinicznej w Polsce uzyskano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w maju 2018 roku w 6 polskich ośrodkach wykonujących allo-HSCT. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 8.  
Leki stosowane w terapii PET w polskiej praktyce klinicznej w ramach leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnego

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[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 OCENIANEJ TECHNOLOGII W POLSCE I KRAJACH UE /EFTA

### 5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. produkt leczniczy LTV nie jest refundowany [44].

### 5.2. Aktualny status refundacyjny w krajach UE/EFTA

Obecnie LTV jest refundowany w 19 krajach UE/EFTA (na 31 wskazanych). We wszystkich wskazanych poniżej krajach nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka (Tabela 9).

Tabela 9.  
Status refundacyjny LTV w krajach UE/EFTA

Państwo	Refundacja Tak / Nie
Austria	Tak
Belgia	Tak
Bułgaria	Nie
Chorwacja	Tak
Cypr	Nie
Czechy	Tak
Dania	Tak
Estonia	Nie
Finlandia	Tak
Francja	Tak
Grecja	Tak
Hiszpania	Tak
Holandia	Tak
Irlandia	Nie
Islandia	Nie
Lichtenstein	Nie
Litwa	Nie
Luksemburg	Nie
Łotwa	Tak

<b>Państwo</b>	<b>Refundacja Tak / Nie</b>
<b>Malta</b>	Nie
<b>Niemcy</b>	<b>Tak</b>
<b>Norwegia</b>	<b>Tak</b>
<b>Portugalia</b>	<b>Tak</b>
<b>Rumunia</b>	Nie
<b>Słowacja</b>	Nie
<b>Słowenia</b>	<b>Tak</b>
<b>Szwajcaria</b>	<b>Tak</b>
<b>Szwecja</b>	<b>Tak</b>
<b>Węgry</b>	Nie
<b>Wielka Brytania</b>	<b>Tak</b>
<b>Włochy</b>	<b>Tak</b>

### 5.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania LTV 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), Francji (HAS), Irlandii (NCPE), Niemiec (IQWiG) oraz Australii (PBAC).

Zastosowanie leku Prevymis (LTV) w warunkach polskich jest kosztowo-efektywne, co wykazano w analizach oceny technologii medycznej, na podstawie których Prezes AOTMiT, w dniu 15 lutego 2019 r., zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Prevymis w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika [45]. Dodatkowo Prezes AOTMiT, w dniu 7 sierpnia 2019 r., wydał pozytywną rekomendację w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prevymis (letermovir) we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [46]. Co więcej agencje zagraniczne z Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (SMC) i Kanady (CADTH) rekomendują refundację LTV w ramach profilaktyki infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT. Organizacje te spójnie podkreślają skuteczność kliniczną leku, oraz wskazują, iż terapia LTV jest opcją znacznie bezpieczniejszą niż leczenie wyprzedzające.

**Tabela 10.**  
**Rekomendacje refundacyjne dla letermowiru**

Organizacja, rok	Rekomendacja
<b>AOTMiT 2019 (Polska)</b>	Prezes Agencji wydał 15 lutego 2019 r. <b>pozytywną rekomendację</b> dotyczącą finansowania LTV w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika [45]. Dodatkowo 5 sierpnia 2019 r. Rada Przejrzystości wskazała <b>zasadność finansowania</b> ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) LTV we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego, pod warunkiem, że pacjent nie może otrzymywać walgancyklowiru lub okazał się on nieskuteczny [46].
<b>NICE 2019 (Wielka Brytania)</b>	Agencja NICE wydała 30 maja 2019 r. <b>pozytywną rekomendację</b> dotyczącą finansowania LTV. Agencja zaleca refundację leku w ramach profilaktyki infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT. Ponadto Agencja wskazuje, że profilaktyka LTV jest opcją bezpieczniejszą niż terapia wyprzedzająca (PET) [47].
<b>SMC 2019 (Szkocja)</b>	Agencja SMC wydała 8 lutego 2019 r. <b>pozytywną rekomendację</b> dotyczącą finansowania LTV. Agencja zaleca refundację leku w ramach profilaktyki infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT. Dodatkowo SMC w swojej rekomendacji podkreśla wysoką efektywność kosztową leku [48].
<b>CADTH 2018 (Kanada)</b>	Agencja CADTH wydała w czerwcu 2018 r. <b>pozytywną rekomendację</b> dotyczącą finansowania LTV [49]. Agencja zaleca refundację leku w ramach profilaktyki infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT, pod warunkiem spełnienia następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie odbywać się będzie pod kontrolą ekspertów w dziedzinie przeszczepów allo-HSCT,</li> <li>• cena leku zostanie zredukowana.</li> </ul> W rekomendacji dodatkowo podkreślono, iż wg ekspertów LTV będzie stosowany głównie u pacjentów z wysokim ryzykiem reaktywacji CMV, w tym u: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów po przeszczepieniu krwi pępowinowej,</li> <li>• pacjentów po przeszczepie haploidentycznym,</li> <li>• biorców przeszczepów po usunięciu komórek T,</li> <li>• pacjentów, u których rozwinęła się GVHD, wymagających stosowania dużych dawek sterydów lub środków immunosupresyjnych.</li> </ul>
<b>HAS (Francja)</b>	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 [50].
<b>NCPE (Irlandia)</b>	W trakcie oceny zasadności finansowania LTV w profilaktyce zakażenia CMV po przeszczepie allo-HSCT [51].
<b>IQWiG (Niemcy)</b>	W trakcie oceny zasadności finansowania LTV w profilaktyce zakażenia CMV po przeszczepie allo-HSCT. Planowane zakończenie oceny na początku 2020 r. [52].
<b>PBAC (Australia)</b>	Brak rekomendacji

## 6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów

### 6.1. INTERWENCJA OCENIANA: Letermowir (Prevymis)

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX18 [22].

#### 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 [22].

#### 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) [22].

#### Dawkowanie

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów po allo-HSCT. [22].

Zalecana dawka to jedna tabletką 480 mg na dobę przyjmowana w trakcie lub niezależnie od posiłku. [22].

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 [22].

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 [22].

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 [22].

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 [22].

### **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 [22].

### **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 [22].

### **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 [22].

#### 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 [22].

#### 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 [22].

#### 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 [22].

#### Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Preparat Prevymis może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn [22].

#### **Status rejestracyjny**

Letermowir (Prevymis®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską dnia 8 stycznia 2018 r. [22].

#### **Status refundacyjny w Polsce**

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

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Merck Sharp & Dohme Limited [22].



## **6.2. KOMPparator: aktualna praktyka kliniczna – brak profilaktyki CMV**

Opis patrz Rozdz. 4.

## 7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA [55] 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 [56].

### Standardy i wytyczne postępowania

Jedyna rekomendacja o wysokiej klasie zaleceń dotycząca stosowania profilaktyki CMV pochodzi z europejskich wytycznych ECIL z 2019 r. i odnosi się do ocenianej interwencji. LTV, zgodnie z tymi zaleceniami, można stosować w grupie wszystkich CMV(+) biorców przeszczepów allo-HSCT (siła A1).

Stosowanie alternatywnych form profilaktyki (m.in. gancyklowir, walgancyklowir, acyklowir – wszystkie poza wskazaniem), w odnalezionych opracowaniach nie jest powszechnie rekomendowane, ze względu na ich niekorzystny profil bezpieczeństwa a w szczególności działanie mielotoksyczne i nefrotoksyczne (za wyjątkiem pacjentów wysokiego ryzyka, np. rozwijających GVHD).

Tym samym dostępne leki przeciwwirusowe nie będą stanowić komparatora dla zastosowania LTV w docelowej populacji pacjentów.

### Interwencje, które w warunkach praktyki klinicznej w Polsce mogą zostać zastąpione przez LTV

Żaden z leków stosowanych aktualnie w terapii wyprzedzającej (tj. gancyklowir, walgancyklowir, czy acyklowir) nie jest zarejestrowany do stosowania w profilaktyce reaktywacji CMV u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych [57–59], dlatego też leki te nie są w praktyce stosowane w populacji pacjentów stanowiącej populację docelową dla LTV.

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego w ośrodkach prowadzących przeszczepienia ustalono, że leki stosowane w PET były stosowane jedynie u 5% pacjentów z potencjalnej populacji docelowej dla LTV. Pacjenci ci stanowili wyselekcjonowaną grupę chorych, u których zidentyfikowano dodatkowe czynniki wysokiego ryzyka reaktywacji CMV.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy przyjąć, że w aktualnej codziennej praktyce klinicznej nie istnieje (nie jest stosowana) interwencja, która mogłaby zostać zastąpiona przez LTV, ponieważ LTV jest lekiem innowacyjnym, który nie ma odpowiednika w dotychczasowym postępowaniu i stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Tym samym komparator dla zastosowania LTV w docelowej populacji pacjentów stanowi aktualna praktyka kliniczna – brak profilaktyki CMV.

### **Refundowana technologia opcjonalna**

Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna interwencja opcjonalna, która może być stosowana zamiast LTV w profilaktyce reaktywacji CMV w przedmiotowej populacji pacjentów.

Z uwagi na powyższe LTV w ramach analiz HTA zostanie porównany z brakiem aktywnej profilaktyki CMV, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT. Podejście takie stanowi odzwierciedlenie zarówno wytycznych, jak również rzeczywistej praktyki klinicznej.

## 8. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW

W ostatnim dziesięcioleciu procedura allo-HSCT stała się powszechnie dostępną i najskuteczniejszą metodą leczenia schorzeń hematologicznych oraz wybranych postaci innych nowotworów [53]. Średni koszt allo-HSCT z uwzględnieniem procesu doboru dawcy i badania zgodności tkankowej ponoszony przez płatnika publicznego wynosi średnio 260 tys. zł w zależności od spokrewnienia dawcy i biorcy [33]. Kluczowe jest, aby poprzez dostępne działania profilaktyczne ograniczyć występowanie czynników ryzyka, które mogą prowadzić do niepowodzenia tej kosztownej procedury. Najczęstszym powikłaniem po allo-HSCT wpływającym na przeżycie biorców i występowanie powikłań jest wysoce niepożądana reaktywacja CMV u biorców CMV(+), którzy stanowią według danych EBMT 51% - 88% pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu w zależności od kraju [38, 39].

Wyniki badania ankietowego oceniającego rzeczywistą praktykę kliniczną, przeprowadzonego w dwóch wiodących ośrodkach prowadzących przeszczepienia allogeniczne szpiku u pacjentów dorosłych w Polsce, zawierającego opinie ekspertów przygotowane w oparciu o rzeczywiste dane z 2018 r, wskazują, że w polskich realiach odsetek seropozytywnych biorców allo-HSCT wynosi 82%.

Pomimo algorytmu optymalnego doboru kombinacji serologicznej biorcy względem dawcy oraz coraz lepszych i nowocześniejszych procedur, reaktywacja wirusa CMV u biorców seropozytywnych, dotyczy zgodnie z danymi EBMT od 30 do nawet 80% przypadków [7, 9, 10, 26, 54].

Wyniki wspomnianego wyżej badania ankietowego wskazują, że w Polsce reaktywacja wirusa CMV dotyczy 56% seropozytywnych biorców allo-HSCT, spośród których 30% umiera w ciągu roku od przeszczepienia a 68% tych zgonów jest związana bezpośrednio lub pośrednio z zakażeniem CMV.

Reaktywacja CMV, nawet ta, która przebiega bezobjawowo, w sposób bezpośredni jak i pośredni, 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  $\geq 250$  IU/ml) ryzyko 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 równocześnie główną przyczyną zgonu pacjentów po przeszczepieniu [7, 55]. 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, 55].

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. Ponadto z punktu widzenia biorcy przeszczepu allo-HSCT do najpoważniejszych działań niepożądanych należą mielotoksyczność oraz nefrotoksyczność. W związku z powyższym w większości ośrodków na świecie nie stosuje się tych leków rutynowo w ramach wczesnej profilaktyki CMV, aby dodatkowo nie narażać pacjenta w okresie największego osłabienia organizmu. Nie stosuje się ich również w 95% przypadków pacjentów w Polsce (zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego w 6 ośrodkach prowadzących allo-HSCT w Polsce (Rozdz. 4)). Leki te podawane są wyłącznie wąskiej grupie chorych, u których potencjalna korzyść przewyższa ryzyko [21, 23, 25, 40–42], 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 wiramię CMV, przy czym należy pamiętać, iż wielokrotne wznowy wirēmii lub wirēmia utrzymująca się >2 tyg. obserwowane są nawet u 50% biorców allo-HSCT poddanych PET, stąd u znacznej części chorych, u których PET będzie stosowany wielokrotnie i/lub w dłuższych niż optymalnie kursach, będzie to się wiązało ze złym rokowaniem [7, 26–29]. 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, 56].

Jak wykazano, rozwój zakażenia CMV u pacjentów po allo-HSCT zwiększa ryzyko zgonu, obciąża układ immunologiczny pacjenta, zwiększa ryzyko innych zakażeń m.in. grzybiczych i oportunistycznych, a tym samym wydłuża czas hospitalizacji, podnosi koszty leczenia, w końcowym efekcie wpływając na efektywność wykonywania procedury przeszczepowej i jej powodzenie. Biorąc pod uwagę liczbę przeprowadzonych procedur allo-HSCT, która, zgodnie z danymi publikowanymi przez POLTSRANSPLANT w ostatnich latach wykazuje tendencję wzrostową [32], oraz średni wiek pacjentów poddawanych allo-HSCT [33] należy wyraźnie podkreślić, iż zastosowanej profilaktyki pierwotnej z pomocą LTV może istotnie zmniejszyć bezpośrednie koszty medyczne leczenia powikłań CMV, koszty pośrednie, tj. koszty absenteizmu, koszty, trwałej lub okresowej niezdolności do pracy oraz koszty przedwczesnych zgonów. Tym samym może wpłynąć pozytywnie na finanse publiczne oraz budżet Narodowego Funduszu Zdrowia,.

Biorąc pod uwagę powyższe, istnieje dostrzegalna potrzeba, aby rozszerzyć dostępne możliwości profilaktyki reaktywacji CMV o skuteczną profilaktykę pierwotną za pomocą LTV, 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.

## 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 letermowir w postaci tabletek; w schemacie podawania zgodnym z ChPL – tj. w dziennej dawce 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 aktualna praktyka kliniczna - brak profilaktyki CMV, co odpowiada zastosowaniu placebo w randomizowanych badaniach klinicznych.

### 9.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej uwzględnione zostaną punkty końcowe dotyczące:

- Aktywnej infekcji CMV (potwierdzonej wirerii CMV)
- Narządowej choroby CMV
- Odsetka pacjentów, którzy rozpoczęli PET
- Odsetka pacjentów, u których stwierdzono GVHD
- Hospitalizacji
- Zgonów z jakiegokolwiek przyczyny
- Zgonów związanych z klinicznie istotną infekcją CMV
- 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

- Giebel S. (2013) Transplantacja komórek macierzystych. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_15\\_Transplantacja.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf).
- Gajewski P. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. 2017.
- Bocian J, Januszkiewicz-Lewandowska. (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.
- Agnieszka Sobczak-Pluta. Zapobieganie reaktywacji i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) u chorych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Acta Haematologica Polonica*, 34(2):169–180.
- Bulek K. (2005) Ludzki wirus cytomegalii (HCMV) - latencja i strategie ucieczki spod kontroli układu odpornościowego. *Postępy Biologii Komórki* 32(1):77–86.
- Dzieciatkowski T, Wróblewska M. (2015) Zakażenia wirusem cytomegalii oraz ich diagnostyka laboratoryjna u biorców komórek krwiotwórczych. *Diagnostyka laboratoryjna* 51(1):59–62.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. (2011) Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 25:51–169.
- Travi G, Pergam SA. (2014) CYTOMEGALOVIRUS PNEUMONIA IN HEMATOPOIETIC STEM CELL RECIPIENTS. *J Intensive Care Med* 29(4):200–212.
- Ariza-Heredia EJ, Neshler L, Chemaly RF. (2014) Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett.* 342(1):1–8.
- 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.
- Meyding-Lamadé U, Strank C. (2012) Herpesvirus infections of the central nervous system in immunocompromised patients. *Ther Adv Neurol Disord* 5(5):279–296.
- 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.
- 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.
- Cámara R de la. (2016) CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 8(1):.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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):.
- ChPL Prevymis. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004536/WC500241678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004536/WC500241678.pdf) (7.3.2018).

23. Ljungman P, Camara R de la, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN, 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. (2019) Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 19(8):e260–e272.
24. 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.
25. Pokorska-Śpiewak M, Niezgodą 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](http://www.pteilchz.org.pl/data/standardy/rekom_cmv_2016.pdf).
26. Robin C, Hémerly 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:.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Kuball J, Lankester A, Montoto S, Latour RP de, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Arat M, Mohty M, i in. (2019) The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant* 54(10):1575–1585.
31. 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.
32. (2019) Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant”. Archiwum Biuletynów. Dostęp: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (30.12.2019).
33. Statystyka NFZ - Start. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (28.2.2020).
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva 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.
38. Ljungman P, Brand R. (2007) Factors influencing CMV seropositivity in stem cell transplant patients and donors. *Haematologica* 92(8):1139–1142.
39. 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.
40. 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](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/AK_Blut/Stellungnahmen/download/stHCMV_2017.pdf?__blob=publicationFile).

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. (2020) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> (28.2.2020).
45. (2018) 213/2018 ZLC: Prevymis, letermovir, tabletki powlekane, 480 mg, 28 tabletek, EAN: 0191778018899; Prevymis, letermovir, tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabletek, EAN: 0191778018905 w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5796-213-2018-zlc> (7.1.2020).
46. (2019) 146/2019 ZLC: Prevymis (letermovir), tabletki powlekane à 240 mg, we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6158-146-2019-zlc> (7.1.2020).
47. (2019) Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. Technology appraisal guidance [TA591]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta591> (7.1.2020).
48. (2019) Letermovir (Prevymis®) is accepted for use within NHSScotland. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/letermovir-prevymis-fullsubmission-133818> (7.1.2020).
49. CADTH. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Letermovir. Dostęp: [https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0545\\_cdr\\_complete\\_Prevymis\\_June\\_22\\_2018.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0545_cdr_complete_Prevymis_June_22_2018.pdf).
50. Haute Autorité de Santé. (2018) 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](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).
51. (2019) NCPE Letermovir (Prevymis®) Assessment | National Centre for Pharmacoeconomics. Dostęp: <http://www.ncpe.ie/drugs/letermovir-prevymis/> (7.1.2020).
52. (2018) [G18-03] Letermovir (prophylaxis of cytomegalovirus reactivation and disease) - Assessment according to §35a (para. 1., sentence 11) Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g18-03-letermovir-prophylaxis-of-cytomegalovirus-reactivation-and-disease-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.8919.html> (7.1.2020).
53. Willak-Janc E, Wójcik I. (2006) Powikłania płucne po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych. *Alergia Astma Immunologia* 11(2):87–92.
54. 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.
55. Dudkiewicz M. (2009) Wyniki przeszczepienia komórek hematopoetycznych od dawcy niespokrewnionego. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny* 69–73.
56. 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.

## 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 populacji pediatrycznej oraz dorosłych w Europie i Polsce w latach 2012-2018 .....	19
Tabela 3.	Odsetek pacjentów CMV-seropozytywnych poddawanych allo-HSCT w wybranych krajach europejskich [38, 39] .....	19
Tabela 4.	Częstość występowania i konsekwencje reaktywacji CMV u dorosłych pacjentów o allo-HSCT na podstawie danych rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce w 2018 r. (ekstrapolacja do całej populacji dorosłych biorców allo-HSCT) .....	20
Tabela 5.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce zakażenia CMV u pacjentów CMV-seropozytywnych po allo-HSCT .....	21
Tabela 6.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce zakażenia CMV u pacjentów po allo-HSCT .....	22
Tabela 7.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu aktywnego zakażenia CMV u pacjentów po allo-HSCT .....	24
Tabela 8.	Leki stosowane w terapii PET w polskiej praktyce klinicznej w ramach leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnego .....	26
Tabela 9.	Status refundacyjny LTV w krajach UE/EFTA .....	27
Tabela 10.	Rekomendacje refundacyjne dla letermowiru .....	29
Tabela 11.	Wyniki ankiety dotyczące liczby allo-HSCT wśród pacjentów dorosłych .....	47
Tabela 12.	Wyniki ankiety dotyczące liczby allo-HSCT wśród dorosłych CMV-seropozytywnych pacjentów .....	47
Tabela 13.	Wyniki ankiety dotyczące doby hospitalizacji, w której wykonywane jest allo-HSCT .....	48
Tabela 14.	Wyniki ankiety dotyczące odsetka pacjentów na cyklosporynie po allo-HSCT .....	48
Tabela 15.	Wyniki ankiety dotyczące doby, w której włączana jest cyklosporyna w związku z allo-HSCT .....	48
Tabela 16.	Wyniki ankiety dotyczące średniego czasu trwania terapii cyklosporyną .....	49
Tabela 17.	Wyniki ankiety dotyczące częstości występowania czynników definiujących pacjentów z grupy wysokiego ryzyka reaktywacji CMV po allo-HSCT .....	49
Tabela 18.	Wyniki ankiety dotyczące strategii zapobiegania rozwojowi choroby CMV .....	50
Tabela 19.	Wyniki ankiety dotyczące odsetka pacjentów poddawanych profilaktyce reaktywacji CMV .....	50
Tabela 20.	Wyniki ankiety dotyczące czynników kwalifikujących pacjenta do rozpoczęcia profilaktyki .....	50
Tabela 21.	Wyniki ankiety dotyczące odsetka pacjentów z daną cechą, u których faktycznie stosuje się profilaktykę .....	51
Tabela 22.	Wyniki ankiety dotyczące odsetka czasu stosowania profilaktyki reaktywacji CMV w trybie szpitalnym i ambulatoryjnym .....	51
Tabela 23.	Wyniki ankiety dotyczące leków stosowanych w profilaktyce reaktywacji CMV w trybie szpitalnym .....	52
Tabela 24.	Wyniki ankiety dotyczące leków stosowanych w profilaktyce reaktywacji CMV w trybie ambulatoryjnym .....	52
Tabela 25.	Wyniki ankiety dotyczące dawkowania poszczególnych leków w profilaktyce reaktywacji CMV w ramach leczenia szpitalnego .....	53
Tabela 26.	Wyniki ankiety dotyczące długości stosowania leków w profilaktyce reaktywacji CMV w ramach leczenia szpitalnego .....	53
Tabela 27.	Wyniki ankiety dotyczące dawkowania poszczególnych leków w profilaktyce reaktywacji CMV w ramach leczenia ambulatoryjnego .....	53
Tabela 28.	Wyniki ankiety dotyczące długości stosowania leków w profilaktyce reaktywacji CMV w ramach leczenia ambulatoryjnego .....	54
Tabela 29.	Wyniki ankiety dotyczące odsetka czasu stosowania PET w trybie szpitalnym i ambulatoryjnym .....	54
Tabela 30.	Wyniki ankiety dotyczące leków stosowanych w ramach leczenia PET w trybie szpitalnym .....	55

Tabela 31. Wyniki ankiety dotyczące leków stosowanych w ramach leczenia PET w trybie ambulatoryjnym.....	55
Tabela 32. Wyniki ankiety dotyczące dawkowania poszczególnych leków w terapii PET w ramach leczenia szpitalnego.....	56
Tabela 33. Wyniki ankiety dotyczące długości terapii PET w ramach leczenia szpitalnego.....	56
Tabela 34. Wyniki ankiety dotyczące dawkowania poszczególnych leków w terapii PET w ramach leczenia ambulatoryjnego .....	57
Tabela 35. Wyniki ankiety dotyczące długości terapii PET w ramach leczenia ambulatoryjnego.....	57

## 12. SPIS RYSUNKÓW

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 2017 roku wg wskazań [30].....	18

## ANEKS A. WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO – MAJ 2018 R.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[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 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]	[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 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 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 text]

[Redacted text]

[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 text]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[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 text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

	[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 text]

[Redacted text]

	[Redacted]					
	[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]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■			■		■
[REDACTED]						
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]			



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						

## ANEKS B. WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO – STYCZEŃ 2020 R.

[REDAKCE]		[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]