

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



# **LIVTENCITY (MARIBAWIR) W LECZENIU ZAKAŻENIA WIRUSEM CYTOMEGALII U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDU LITEGO LUB KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH**

Wersja 2.0



## HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 27.10.2023

Analiza została zaktualizowana do zapisów uzgodnionych przez Zamawiającego z MZ w finalnym projekcie programu lekowego. Aktualizację zakończono dnia 28 maja 2024 roku.

W dniu 2 sierpnia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.40.2024.11.DR dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

problem zdrowotny, definiowanie problemu decyzyjnego

[REDACTED]

opis wytycznych praktyki klinicznej, charakterystyka interwencji i komparatorów

[REDACTED]

problem zdrowotny, opis wytycznych praktyki klinicznej, finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych, rekomendacje finansowe, charakterystyka interwencji i komparatorów

[REDACTED]

koordynowanie i nadzorowanie prac, problem zdrowotny

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM 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:

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:

### **Takeda Pharma sp. z o.o.**

ul. Prosta 68  
00-838 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>1. HISTORIA WNIOSKU .....</b>	<b>7</b>
<b>2. WSTĘP .....</b>	<b>8</b>
2.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	8
2.2. Uzasadnienie celu analizy .....	8
<b>3. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
3.1. Definicja i klasyfikacja.....	9
3.2. Etiologia i patogenezę .....	9
3.3. Czynniki ryzyka.....	10
3.4. Obraz kliniczny, powikłania i rokowanie .....	12
3.5. Rozpoznanie.....	14
3.6. Leczenie i monitorowanie .....	16
3.7. Epidemiologia.....	20
<b>4. WYTICZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....</b>	<b>23</b>
4.1. Populacja pacjentów po SOT .....	24
4.1.1. Definicja choroby CMV niereagującej lub opornej na leczenie.....	24
4.1.2. Leczenie.....	26
4.2. Populacja pacjentów po HSCT .....	34
4.2.1. Definicja choroby CMV niereagującej lub opornej na leczenie.....	34
4.2.2. Leczenie.....	35
<b>5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH.....</b>	<b>41</b>
5.1. Status refundacyjny w Polsce.....	41
5.2. Rekomendacje finansowe .....	43
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>45</b>
6.1. Populacja.....	45
6.2. Interwencja .....	45
6.3. Komparatory .....	45
6.4. Punkty końcowe .....	46
6.5. Metodyka .....	47
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW .....</b>	<b>48</b>
7.1. Maribawir.....	48
7.2. Gancyklowir .....	50
7.3. Walgancyklowir.....	53

7.4. Foskarnet.....	56
7.5. Cydofowir.....	58
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>61</b>
<b>9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>65</b>
<b>ANEKS A. LEKI FINANSOWANE W TERAPII ZAKAŻENIA CMV .....</b>	<b>66</b>

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AIFA</b>	Włoska agencja HTA ( <i>L'Agenzia Italiana del Farmaco</i> )
<b>Allo-HSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BID</b>	Dwa razy dziennie ( <i>fac. Bis in die</i> )
<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>	Wirus cytomegalii ( <i>Cytomegalovirus</i> )
<b>D</b>	Dawca ( <i>Donor</i> )
<b>DNA</b>	Kwas deoksyrybonukleinowy ( <i>Deoxyribonucleic acid</i> )
<b>GvHD</b>	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi ( <i>Graft-versus-Host Disease</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HSCT</b>	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IAT</b>	Terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir) ( <i>Investigator-assigned therapy</i> )

<b>INESSS</b>	Kanadyjska agencja HTA ( <i>l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecka agencja HTA ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat Analysis</i> )
<b>IV</b>	Podanie leku drogą dożylną ( <i>fac. intravenosa</i> )
<b>MBV</b>	Maribawir
<b>NICE</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii ( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )
<b>NZA</b>	Holenderska agencja HTA ( <i>De Nederlandse Zorgautoriteit</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>p.o.</b>	Podanie leku drogą doustną ( <i>per os</i> )
<b>R</b>	Biorca ( <i>Recipient</i> )
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją ( <i>Randomised controlled trial</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>SOT</b>	Przeszczepienie narządu litego ( <i>Solid Organ Transplantation</i> )
<b>TLV</b>	Szwedzka agencja HTA ( <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i> )

# 1. Historia wniosku

Złożone pierwotnie wersje analiz (wersja 1.0) przygotowano w październiku 2023 roku. Odpowiadały one treściom programu lekowego ustalonym z klinicystami w czerwcu 2023 roku. Ostateczna wersja programu lekowego zaakceptowana została przez wszystkie strony, w tym Ministerstwo Zdrowia, w maju 2024 roku (Znak pisma PLR.4500.2177.2023.20.DGO z dnia 21.05.2024 r.). Zmiana treści programu lekowego wiązała się z koniecznością aktualizacji analiz do wersji 2.0 w zakresie kosztów diagnostyki i monitorowania, czasu trwania terapii oraz postępowania w przypadku nawrotu choroby.

## 2. Wstęp

### 2.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie leku sierocznego, którego substancją czynną jest maribawir (produkt leczniczy Livtency®) stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. Opis problemu zdrowotnego;
2. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*);
3. Prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce;
4. Przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego maribawiru (MBV) w Polsce;
5. Analizę rekomendacji dotyczących finansowania MBV wydanych przez agencje HTA;
6. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać MBV w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem;
7. Proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie MBV ze środków publicznych.

### 2.2. Uzasadnienie celu analizy

W populacji pacjentów po przeszczepieniu narządu lub szpiku, u których rozwinęło się zakażenie CMV i którzy nie reagują na standardową terapię (wal)gancyklowirem, cydofowirem lub foskarnetem, dostępne opcje terapeutyczne są znacząco ograniczone. Co więcej, działania niepożądane związane z tymi lekami dodatkowo komplikują ich kliniczne zastosowanie.

Istnieje zatem potrzeba wdrożenia terapii charakteryzującej się skutecznością w mechanizmie pozwalającym na ominięcie oporności – związanej z mutacją genu UL54, kodującego wirusową polimerazę DNA, przeciwko której, skierowane są wszystkie aktualnie stosowane leki ukierunkowane na eliminację wirusa CMV. Istotne jest również poszerzenie arsenału terapeutycznego o leki o zoptymalizowanym profilu bezpieczeństwa. MBV stanowi zatem odpowiedź na te niezaspokojone potrzeby medyczne.



## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Definicja i klasyfikacja

Zakażenia wirusowe stanowią częste powikłanie u pacjentów po przeszczepach, co jest konsekwencją immunosupresji. Jednym z czynników infekcyjnych, na które szczególnie narażeni są pacjenci po transplantacji, jest wirus cytomegalii (CMV).

Zakażenie CMV może manifestować się jako bezobjawowa wiremia, która zwykle poprzedza rozwój postaci narządowej choroby [1]. Dlatego **zakażenie CMV** jest definiowane jako obecność replikacji DNA wirusa, niezależnie od objawów klinicznych. **Choroba CMV** odnosi się do sytuacji, gdy stwierdzona replikacja DNA wirusa CMV jest powiązana z objawami klinicznymi, takimi jak apatia, gorączka, leukopenia i/lub trombocytopenia, lub z zajęciem narządów [2]. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, choroba wywołana przez CMV opisana jest kodem B25 [3].

Zwiększenie poziomu DNA CMV lub antygenów  $>1 \log_{10}$  we krwi (lub niepowodzenie w osiągnięciu zmniejszenia ilości DNA wirusowego) pomiędzy szczytową wartością wiremii w 1. tygodniu leczenia, a szczytową wiremią po upływie  $\geq 2$  tygodni leczenia przeciwwirusowego w odpowiednich dawkach, niezależnie od identyfikacji mutacji w genomie wirusa, definiowane jest jako **zakażenie CMV nieodpowiadające na leczenie przeciwwirusowe** (ang. *refractory*). Węższy zakres obejmuje pojęcie – **zakażenie CMV odporne na leczenie przeciwwirusowe** (ang. *resistant*), które dotyczy pacjentów z potwierdzoną mutacją w genomie wirusa [4].

### 3.2. Etiologia i patogenez

CMV to dwuniciowy wirus DNA należący do rodziny *Herpesviridae*. Rezerwuarem wirusa jest człowiek – do przeniesienia wirusa dochodzi poprzez kontakt bezpośredni z osobą zakażoną lub jej wydzielinami (mlekiem, śliną, moczem), drogą płciową, po przetoczeniu zakażonej krwi lub przeszczepieniu zakażonych narządów [5].

Na cykl życiowy CMV, podobnie jak u wszystkich wirusów z rodziny *Herpesviridae*, składa się faza lityczna, w której dochodzi do namnożenia i produkcji nowych cząsteczek wirusa oraz faza latentna, w której wirus utrzymuje się w komórce w formie utajonej. CMV posiada długi cykl replikacyjny, wynoszący około 96 dni, na który składają się następujące etapy:

- przyłączenie wirusa do komórki gospodarza;
- penetracja – następuje fuzja z błoną komórkową i uwolnienie wirusa z powłoki;

- migracja nukleokapsydu do jądra komórkowego;
- replikacja wirusowego DNA;
- dojrzewanie i enkapsydacja;
- uwolnienie kapsydów w procesie egzocytozy;
- zainfekowanie innych komórek [6].

W fazie latentnej, genom wirusa utrzymuje się w formie kolistej w makrofagach, w subpopulacji CD8 limfocytów T oraz w komórkach gruczołów wydzielania wewnętrznego. Będąc w fazie latentnej wirus posiada możliwość okresowej reaktywacji. Za reaktywację zakażenia odpowiada m.in. czynnik martwicy nowotworów (TNF) wyzwalany np. w odpowiedzi na alloantygeny przeszczepu (tj. antygeny obecne na powierzchni komórek dawcy przeszczepu, które są rozpoznawane jako obce przez układ odpornościowy biorcy). TNF uruchamia mechanizmy prowadzące do rozpoczęcia replikacji CMV. W normalnych warunkach, odpowiedź immunologiczna organizmu skutecznie eliminuje zakażenie, głównie dzięki limfocytom T CD4+ i CD8+. Limfocyty T CD4+ stymulują produkcję czynników hamujących rozwój wirusa, podczas gdy limfocyty T CD8+ atakują bezpośrednio zakażone komórki. Jednak u pacjentów poddanych immunosupresji, naturalna odpowiedź organizmu jest hamowana, co sprzyja namnażaniu się wirusa i rozwojowi choroby CMV [7, 8].

W przypadku transplantacji, istnieją różne scenariusze związane z zakażeniem CMV:

- Pierwotna infekcja CMV: Gdy seronegatywny biorca (czyli osoba, która wcześniej nie miała kontaktu z wirusem CMV i nie posiada przeciwciał przeciwko niemu) otrzymuje narząd od seropozytywnego dawcy (osoby, która miała kontakt z wirusem i posiada przeciwciała). Może też dojść do pierwotnej infekcji, jeśli biorca zostanie zakażony wirusem CMV po transplantacji z innego źródła niż przeszczep.
- Reaktywacja CMV: Gdy seropozytywny biorca (osoba, która wcześniej miała kontakt z wirusem CMV) doświadcza reaktywacji latentnego wirusa w jego organizmie, co może być spowodowane immunosupresją po transplantacji.
- Superinfekcja (nadkażenie) CMV: Gdy seropozytywny biorca zostaje zakażony innym szczepem CMV, który może pochodzić od dawcy lub z innego źródła [7, 8].

### 3.3. Czynniki ryzyka

Wśród pacjentów po SOT, ryzyko reaktywacji CMV wzrasta, gdy seronegatywny biorca przyjmuje narząd od seropozytywnego dawcy. Odwrotnie z kolei, po HSCT – podwyższone ryzyko reaktywacji CMV występuje, gdy seropozytywny biorca otrzymuje przeszczep od seronegatywnego dawcy [1].

Oprócz stanu serologicznego biorcy (R) i dawcy (D), do czynników ryzyka zakażenia CMV u pacjentów po przeszczepie należą:

- ładunek wirusa i wirulencja;

- polimorfizm genetyczny w zakresie wrodzonej i nabytej odporności;
- brak CMV specyficznych CD4+ i CD8+ limfocytów T;
- rodzaj stosowanej immunosupresji (Tabela 1);
- niezgodność w układzie HLA D/R;
- współtowarzyszące infekcje, stany zapalne, wystąpienie procesu odrzucania;
- rodzaj przeszczepionego narządu – największe ryzyko zakażenia mają biorcy płuca, jelita cienkiego, trzustki, allo-HSCT;
- choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) – w przypadku allo-HSCT;
- wiek biorcy przeszczepu – dzieci charakteryzują się zwiększonym ryzykiem pierwotnego zakażenia CMV [7, 9].

**Tabela 1.**  
Wpływ stosowanej terapii immunosupresyjnej na reaktywację / replikację CMV [10]

Cecha	Leki immunosupresyjne
Silny wpływ na reaktywację CMV	Przeciwciała poliklonalne – ATG, tymoglobulina Przeciwciała monoklonalne – OKT3, alemtuzumab
Słabszy wpływ na reaktywację CMV	Azatiopryna, kwas mykofenolowy
Nasilenie replikacji CMV (bez wpływu na formę latentną)	Glikokortykosteroidy, cyklosporyna A, takrolimus, sirolimus, ewrolimus, basiliksymab, daklizumab

ATG – globulina antytymocytowa

Opisano także kilka czynników ryzyka, które mogą zwiększyć prawdopodobieństwo, że zakażenie CMV stanie się niereagujące na leczenie lub oporne:

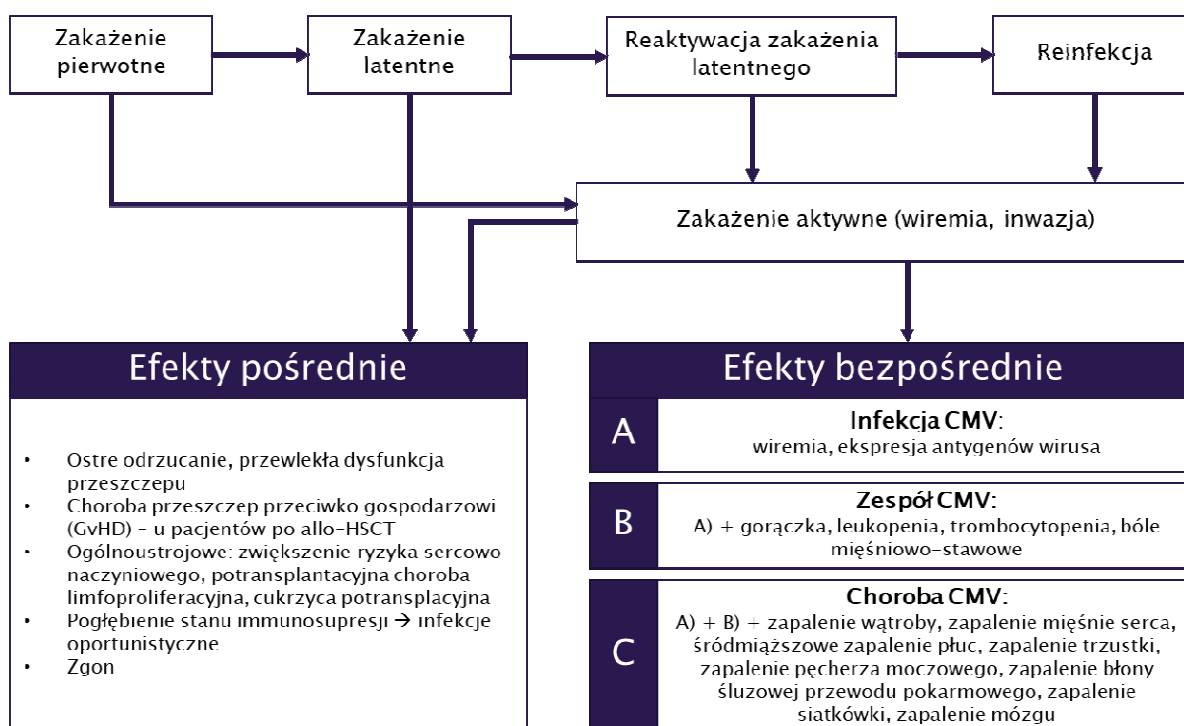
- Długotrwałe leczenie przeciwwirusowe: Długotrwałe stosowanie leków przeciwwirusowych, zwłaszcza w niewłaściwych dawkach, może prowadzić do selekcji szczepów wirusa opornych na leczenie.
- Niewłaściwe przestrzeganie zaleceń terapeutycznych: Nieregularne przyjmowanie leków lub nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania może prowadzić do niewystarczającego stężenia leku w organizmie, co z kolei może sprzyjać rozwijaniu się oporności.
- Wysoki początkowy poziom wirerii: Wysokie stężenie wirusa w momencie rozpoczęcia leczenia może zwiększyć ryzyko oporności.
- Mutacje w genie UL97 lub UL54: Te geny kodują odpowiednio kinazę fosfotransferazową i polimerazę DNA wirusa CMV. Mutacje w tych genach mogą prowadzić do oporności na niektóre leki przeciwwirusowe.
- Wcześniejsze leczenie lekami przeciwwirusowymi: Pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni lekami przeciwwirusowymi, mogą mieć większe ryzyko rozwoju oporności, zwłaszcza jeśli leczenie było długotrwałe lub nieprawidłowe.

- Stan immunosupresji: Głęboka immunosupresja, zwłaszcza u pacjentów po przeszczepieniu, może utrudniać skuteczne zwalczanie wirusa przez układ odpornościowy, co z kolei może prowadzić do rozwijania się oporności [11–14].

### 3.4. Obraz kliniczny, powikłania i rokowanie

Patogenność CMV uwarunkowana jest odpowiedzią immunologiczną osoby zakażonej. U większości osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym zakażenie ma przebieg bezobjawowy lub z łagodnymi objawami grypopodobnymi – tzw. zespół mononukleozopodobny. U osób z obniżoną odpornością lub poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu – jak w przypadku pacjentów po przeszczepieniu – zakażenie CMV może prowadzić do zespołu CMV (postać wiremiczna) i zmian narządowych nazywanych chorobą CMV (Rysunek 1) [7].

**Rysunek 1.**  
Zakażenie CMV – etapy oraz efekty kliniczne [10]



U pacjentów niepoddanych profilaktyce przeciwwirusowej objawy kliniczne zakażenia pojawiają się zwykle pomiędzy 2. a 4. miesiącem od przeszczepienia. Mogą mieć różne nasilenie – od łagodnych do bardzo ciężkich, zakończonych zgonem włączenie. W przypadku postaci wiremicznej – zespołu CMV – do najczęstszych objawów należą: gorączka, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie, leukopenia i trombocytopenia. W postaci inwazyjnej, narządowej, dochodzi do stanów zapalnych różnych układów i narządów, w tym:

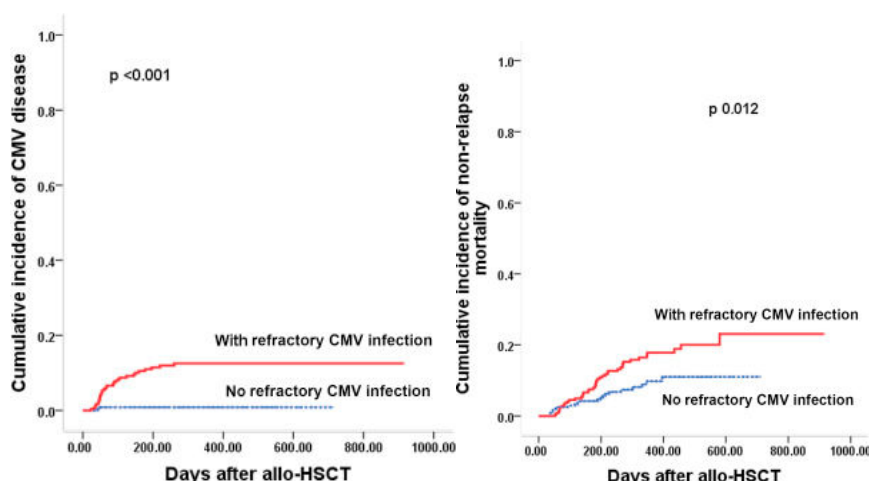
- przewodu pokarmowego – obserwuje się gorączkę, dysfagię, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunkę, krwawienie, perforację;
- wątroby – występuje wzrost aktywności GGTP, ALP, ALT, AST, niewielki wzrost stężenia bilirubiny;
- trzustki;
- płuc – występują gorączka, duszności, suchy kaszel, hipoksemia, zmiany śródmiąższowe w radiogramie (RTG);
- serca;
- mózgu (zaburzenia neurologiczne, drgawki, śpiączka);
- siatkówki (późna postać występująca po 6 mies. od transplantacji, zmniejszenie ostrości wzroku, ślepota) [7].

Zapalenie narządów może prowadzić do ich uszkodzenia, niewydolności, a w konsekwencji do zgonu. W przypadku chorych poddanych allo-HSCT najczęstszą kliniczną postacią zakażenia CMV jest zapalenie płuc (często o ciężkim przebiegu), ale również zapalenie wątroby, supresja szpiku i zapalenie siatkówki. Ponadto coraz częściej obserwuje się zapalenie jelit, które w przebiegu przypomina jelitową postać GvHD. W przypadku chorych po SOT do klinicznej manifestacji infekcji najczęściej dochodzi w obrębie przeszczepionego narządu [5, 15].

Zakażenie CMV, oprócz bezpośrednich skutków, może prowadzić do pośrednich powikłań związanych z jego zdolnością do modulacji układu odpornościowego. Wirus ten jest skorelowany ze zwiększonym ryzykiem innych powikłań zakaźnych, w tym bakteriemii, inwazyjnych chorób grzybiczych oraz potransplantacyjnych zaburzeń limfoproliferacyjnych. Dodatkowo, zakażenie CMV może przyczynić się do ostrego odrzucenia przeszczepu oraz przewlekłych powikłań po przeszczepie, takich jak przewlekła nefropatia u biorców nerki, zarostowe zapalenie oskrzelików u biorców płuc czy waskulopatia wieńcowa u biorców serca [15].

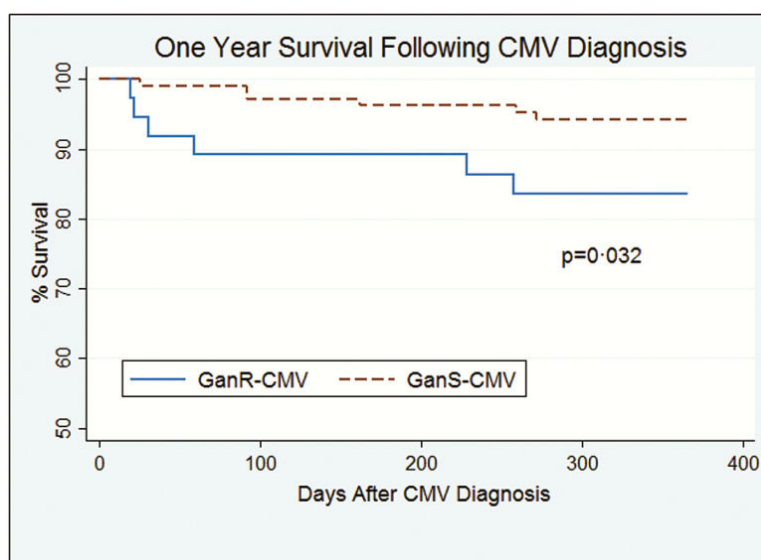
Zwiększone ryzyko chorobowości i zgonu obserwowane jest ponadto, w przypadku wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub oporności wirusa na leki anty-CMV. W pracy Liu 2015 [16], analiza wieloczynnikowa wykazała, że pacjenci, u których leczenie anty-CMV nie przynosiło oczekiwanych efektów (ang. *refractory* CMV) 100 dni po allo-HSCT, w porównaniu z pacjentami reagującymi na terapię, mieli znacznie wyższe ryzyko rozwoju choroby CMV (HR = 10,54 [2,47; 45,02]) oraz zgonu (HR = 8,44 [1,51; 47,10]); patrz Rysunek 2.

**Rysunek 2.**  
Ocena ryzyka rozwoju choroby CMV i zgonu u pacjentów niepoddających się leczeniu anty-CMV (Liu 2015 [16])



W badaniu Fisher 2018 [17], tym razem w grupie pacjentów po przeszczepieniu narządu, u których stwierdzono oporność na gancyklowir, stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu (11% vs 1%,  $p = 0,004$ ) w porównaniu z grupą bez oporności (Rysunek 3). Dodatkowo, w tej samej grupie pacjentów z opornością na gancyklowir, stwierdzono wzrost chorobowości, co objawiało się krótszym czasem bez hospitalizacji, częstszym występowaniem dysfunkcji nerek oraz podwyższonym ryzykiem odrzucenia przeszczepu wśród biorców nerki.

**Rysunek 3.**  
Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów po SOT z opornością i bez oporności na gancyklowir (Fisher 2018 [17])



GanR-CMV – oporność na gancyklowir; GanS-CMV – brak oporności na gancyklowir

### 3.5. Rozpoznanie

Aktywne zakażenie CMV rozpoznaje się na podstawie obecności CMV w narządzie lub po oznaczeniu wirerii. Z kolei chorobę CMV diagnozuje się na podstawie dowodów na obecność wirusa

w badaniach laboratoryjnych – w przypadku choroby inwazyjnej również w badaniach histopatologicznych, którym towarzyszą objawy kliniczne [9].

Przed transplantacją przeprowadza się badanie, którego celem jest określenie statusu serologicznego dawcy i biorcy oraz określenie ryzyka rozwoju CMV. W badaniu tym, wykrywane są przeciwciała anty-CMV: IgG i IgM. Obecność przeciwciał IgG świadczy o przebytej w przeszłości infekcji, zaś IgM – o aktualnej lub niedawno przebytej infekcji. Badanie to nie ma jednak zastosowania do wykrywania aktywnego zakażenia CMV [7].

Do metod laboratoryjnego wykrywania aktywnego zakażenia CMV należą:

- testy molekularne z wykorzystaniem ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (qPCR),
- testy na antygenemii pp65,
- badania histopatologiczne – w przypadku wystąpienia objawów choroby narządowej [9].

**Testy molekularne**, wykrywające DNA lub RNA wirusa (ogólnie określane jako NAT) stanowią preferowaną metodę wykrywania replikacji CMV w próbkach klinicznych (osocze lub krew pełna). Pozwalają na szybką diagnozę zakażenia i choroby CMV, skracając tym samym czas do rozpoczęcia odpowiedniego leczenia. Wykrycie RNA CMV jest wysoce swoistym wskaźnikiem replikacji CMV (aczkolwiek brak jest aktualnie dostępu do komercyjnego testu), z kolei DNA CMV nie zawsze odzwierciedla replikację wirusa – wysoce wrażliwe testy mogą amplifikować latentne formy wirusa. Z tego powodu metody ilościowe (QNAT) są preferowane w stosunku do metod jakościowych. Testy molekularne pozwalają ponadto na określenie kinetyki replikacji wirusa mierzonej na podstawie szybkości wzrostu wirerii – im szybszy wzrost, tym większe ryzyko choroby CMV. Testy molekularne są przeprowadzane przy użyciu techniki PCR w czasie rzeczywistym (RT-PCR), która zapewnia lepszą dokładność, krótszy czas odpowiedzi, wyższą wydajność i mniejsze ryzyko kontaminacji w porównaniu z konwencjonalnym PCR. Zalecane jest oznaczanie DNA CMV w krwi pełnej, ze względu na większą czułość w stosunku do oznaczenia z osocza [7, 9].

W teście **antygenemii** wykrywa się antygeny pp65 w zainfekowanych CMV leukocytach z krwi obwodowej. Jest to metoda fluorescencyjna, półilościowa. Wymaga szybkiego przeprowadzenia oznaczenia, ze względu na krótki czas życia neutrofilów. W przypadku tego testu występują też problemy ze standaryzacją metody, przez co istnieją ograniczenia w możliwości porównywania wyników uzyskanych w różnych laboratoriach. Obecnie metoda ta jest rzadziej wykorzystywana i zastępowana metodami molekularnymi [7, 9].

**Badanie histopatologiczne** stanowi złoty standard w ostatecznym rozpoznaniu narządowej choroby CMV. Jedynym wyjątkiem jest zapalenie siatkówki, przy którym badania okulistyczne jest wystarczające do potwierdzenia diagnozy. Chorobę narządową można stwierdzić zarówno na podstawie obecności inkluzji wewnątrzkomórkowych wirusa, jak i wykrycia antygenów CMV metodą immunohistochemiczną czy hybrydyzacji DNA w połączeniu z odpowiedzią zapalną. Niemniej ze względu na inwazyjność procedury (konieczność pobrania materiału biologicznego do badania), w ostatnim czasie, na znaczeniu zyskują mniej inwazyjne metody wykrywania replikacji CMV z krwi

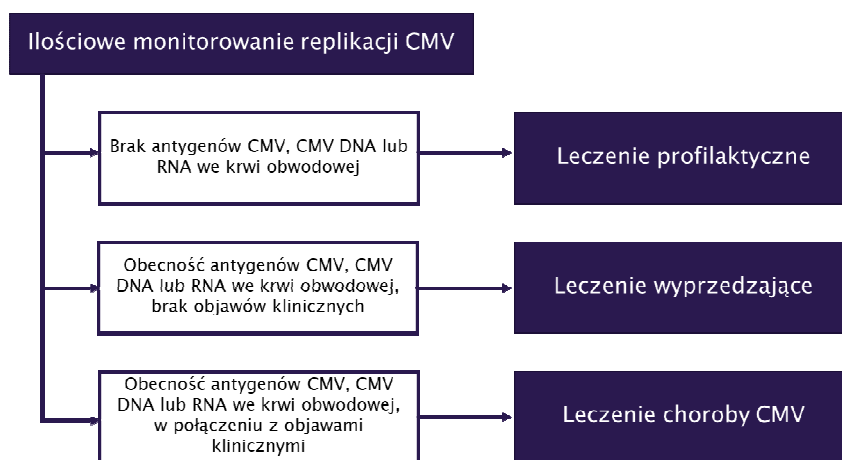
lub innych płynów ustrojowych, w tym płynu mózgowo-rdzeniowego czy popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelikowych. Badanie histopatologiczne jest zalecane w przypadku pacjentów z ostrym odrzuceniem przeszczepu lub u chorych z nieodpowiednią odpowiedzią na leczenie anty-CMV [9].

### 3.6. Leczenie i monitorowanie

Postępowanie u pacjentów z ryzykiem zakażenia CMV obejmuje:

- chemioprolaktykę u biorców wysokiego ryzyka (np. dawca CMV pozytywny, biorca CMV negatywny, przeszczepienie płuca, pacjenci poddani immunosupresji o silnym wpływie na reaktywację CMV);
- leczenie wyprzedzające (ang. *pre-emptive*) – rozpoczęcie leczenia po stwierdzeniu wiremii i przed wystąpieniem objawów klinicznych, wymaga regularnego monitorowania wiremii, celem jest uniknięcie progresji do choroby inwazyjnej;
- leczenie objawowego zakażenia lub choroby CMV oraz modyfikację terapii immunosupresyjnej (Rysunek 4) [18].

**Rysunek 4.**  
Postępowanie u pacjentów z ryzykiem zakażenia / aktywnym zakażeniem CMV [18]



W leczeniu profilaktycznym oraz w terapii aktywnego zakażenia CMV wykorzystuje się najczęściej: gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet i cydofowir (Tabela 2).



Tabela 2.  
Opis leków najczęściej wykorzystywanych w leczeniu zakażenia/choroby CMV

Substancja czynna (produkt leczniczy)	Opis	Wskazania rejestracyjne	Pierwsza rejestracja (procedura)
<b>Gancyklowir (Cymevene, Ganciclovir Accord, Ganciclovir Delfarma) [19–22]</b>	Gancyklowir jest analogiem nukleozydowym, hamuje wirusową polimerazę DNA (UL54), powoduje zahamowanie replikacji wszystkich wirusów z rodziny <i>Herpesviridae</i> . Podawany jest w postaci IV.	<p><u>U dorosłych i młodzieży w wieku <math>\geq 12</math> r.ż.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu choroby cytomegalowirusowej (wywołanej wirusem CMV) u pacjentów z obniżoną odpornością;</li> <li>w zapobieganiu chorobie CMV wg schematu leczenia wyprzedzającego u pacjentów z immunosupresją spowodowaną lekami (np. po przeszczepieniu narządu lub chemioterapii nowotworu).</li> </ul> <p><u>U dorosłych i dzieci od urodzenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w zapobieganiu chorobie CMV wg schematu profilaktyki uniwersalnej u pacjentów z immunosupresją spowodowaną lekami (np. po przeszczepieniu narządu lub chemioterapii nowotworu).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cymevene: 16.11.1995 r. (IR/MRP)</li> <li>Ganciclovir Accord: 28.01.2020 r. (DCP)</li> <li>Ganciclovir Delfarma: 26.04.2023 r. (NAR)</li> </ul>
<b>Walgancyklowir (Ceglar, Valcycox, Valcyte, Valhit) [23–26]</b>	Jest prekursorem gancyklowiru, ulega hydrolizie do gancyklowiru, hamuje wirusową polimerazę DNA (UL54). Podawany jest doustnie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Początkowe i podtrzymujące leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS)</li> <li>Zapobieganie chorobie CMV u pacjentów niezakażonych CMV, którzy otrzymali przeszczepiany narząd miąższowy od dawcy zakażonego CMV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceglar: 10.02.2015 r. (DCP/IR)</li> <li>Valcycox: 06.07.2015 r. (DCP)</li> <li>Valcyte: 03.09.2014 r. (MRP)</li> <li>Valhit: 18.07.2016 r. (DCP)</li> </ul>
<b>Foscarnet (Foscarnet Tillomed) [27]</b>	Jest analogiem pirofosforanowym hamującym polimerazę DNA wirusa. Cechuje się dużą nefrotoksycznością i neurotoksycznością. Podawany jest IV.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba zagrażająca życiu lub wzrokowi wywołana przez CMV u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS)</li> <li>Leczenie ostrych zakażeń śluzówkowo-skórnych wirusem opryszczki pospolitej (HSV), opornych na acyklowir – jeśli nie ma medycznie akceptowalnych alternatyw terapeutycznych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Foscarnet Tillomed 31.10.2022 r. (DCP)</li> </ul>
<b>Cydofowir (Vistide) [28]</b>	Jest analogiem nukleotydom, hamuje polimerazę wirusową. Cechuje się nefrotoksycznością. Podawany jest IV.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie zapalenia siatkówki wywołanego CMV u dorosłych z nabytym zespołem upośledzenia odporności (AIDS) bez niewydolności nerek. Vistide może być stosowany jedynie w przypadkach, kiedy nie można zastosować innego leku.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vistide: 23.04.1997 r. (CEN)</li> </ul>
<b>Maribawir (Livtency) [29]</b>	MBV jest konkurencyjnym inhibitorem kinazy białkowej UL97 – hamuje kilka etapów cyklu życiowego wirusa, w tym replikację i dojrzewanie DNA CMV, enkapsydację oraz wydostawanie się DNA CMV z jądra komórkowego. Podawany jest doustnie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie zakażenia CMV i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foscarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli HSCT lub SOT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Livtency: 09.11.2022 r. (CEN)</li> </ul>

CEN – procedura centralna; DCP – procedura zdecentralizowana; IR – import równoległy; MRP – procedura wzajemnego uznania; NAR – procedura narodowa.

Podczas terapii anty-CMV może dojść do rozwinięcia oporności na stosowane leki. Wyróżnia się przy tym oporność kliniczną, związaną z kondycją pacjenta, oraz oporność wirusową, wynikającą z mutacji

w genomie wirusa. Najczęściej oporność jest spowodowana mutacją w *locus* UL97 kinazy wirusowej, lub dotyczy genu UL54, który koduje wirusową polimerazę DNA – cel wszystkich dotychczas stosowanych leków anty-CMV (Tabela 4) [30].

Oporność kliniczna jest częstsza, zwłaszcza u pacjentów z głębokim upośledzeniem odporności lub niewystarczającą ekspozycją na lek. Jej obecność powinna być podejrzewana, gdy wiremia wzrasta lub objawy choroby nasilają się mimo ponad 6-tygodniowej optymalnej terapii. W takich przypadkach możliwości terapeutyczne są ograniczone, a wybór leczenia powinien być oparty na badaniach genotypowania [5, 10].

Tradycyjne leczenie zakażeń CMV, które nie odpowiadają na standardowe leki, stanowi wyzwanie kliniczne. W przypadku oporności lub braku odpowiedzi, często dostosowuje się schemat leczenia poprzez:

- **zmianę leku:** jeśli pacjent nie odpowiada na gancyklowir, można zdecydować o zmianie leku na foscarnet lub cydofowir – tj. leki, które działają na innych etapach replikacji wirusa;
- **zmianę dawkowania:** w niektórych przypadkach zwiększenie dawki leku lub wydłużenie czasu leczenia mogło pomóc w osiągnięciu odpowiedzi terapeutycznej;
- **wprowadzenie kombinacji leków:** w niektórych sytuacjach klinicznych możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej, poprzez połączenie dwóch różnych leków przeciwwirusowych celem zwiększenia skuteczności leczenia;
- **zmniejszenie dawkowania leków immunosupresyjnych:** głównym celem zmniejszenia dawkowania leków immunosupresyjnych jest zwiększenie zdolności organizmu do walki z aktywnym zakażeniem CMV poprzez wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej; jednym z głównych wyzwań związanych ze zmniejszeniem dawkowania leków immunosupresyjnych jest zwiększone ryzyko odrzucenia przeszczepu;
- **leczenie wspomagające:** w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) lub toksyczności związanej z leczeniem, takiej jak nefrotoksyczność foscarnetu, może być konieczna decyzja o przerwaniu terapii lub wdrożeniu dodatkowego leczenia wspomagającego.

Opisane strategie terapeutyczne stosuje się zarówno w przypadku pacjentów z SOT jak i po allo-HSCT oraz bardzo często niezależnie od mechanizmu leżącego u podstaw występowania oporności [2, 17, 31–34]. Jak wskazują eksperci – pomimo wskazań do prowadzenia badań genotypowania CMV nie są one wykonywane rutynowo [34].

Jak podkreślane jest w literaturze przedmiotu, leczenie pacjentów po SOT lub allo-HSCT z zakażeniem CMV, które nie reaguje na standardowo stosowane leki, jest skomplikowane i wymaga indywidualnego podejścia. Czas trwania leczenia lekami anty-CMV określa się na podstawie monitorowania wiremii. Terapię powinno się kontynuować do momentu uzyskania eradykacji wirusa potwierdzonej w dwóch kolejnych oznaczeniach po co najmniej 2 tygodniach terapii. Złożoność problemu obrazują badania prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (Tabela 3), w których czas

leczenia zakażenia CMV i (lub) choroby niereagującej (z potwierdzoną opornością wirusową lub bez) wahał się średnio od około 2 tyg. do 15 tyg. z pojedynczymi przypadkami terapii trwającymi powyżej 25 tyg.

**Tabela 3.**  
Czas trwania terapii anty-CMV w populacji pacjentów niereagujących na dotychczasowe leczenie (z lub bez potwierdzonej oporności) – na podstawie selekcji badań [35]

Badanie	Metodyka	Populacja	N	Czas terapii	Uwagi
<b>Hantz 2010 [33]</b>	Pro, obserwacyjne, wielośrodkowe (Francja)	SOT, allo-HSCT z opornością kliniczną	19	Zróżnicowany: min – 58 dni max – 180 dni <b>średnia – 110 dni</b>	Uwzględniono dane 5 pts, dla których podano czas trwania terapii po rozpoznaniu oporności klinicznej; stosowano różne strategie terapeutyczne
		SOT, allo-HSCT z opornością wirusową	18	Zróżnicowany: min - 21 dni, max – 165 dni <b>średnia – 74 dni</b>	Uwzględniono dane 11 pts, dla których podano czas trwania terapii po oznaczeniu mutacji; stosowano różne strategie terapeutyczne
<b>Fisher 2017 [17]</b>	Retro, kliniczno-kontrolne, jednośrodkowe (USA)	SOT z opornością wirusową na gancyklowir	37	<b>Mediana – 113 dni</b> IQR 50-394	Uwzględniono jedynie pacjentów z potwierdzoną opornością; stosowano różne strategie terapeutyczne
<b>Yin 2022 [36]</b>	Retro, obserwacyjne, jednośrodkowe (Chiny)	allo-HSCT z infekcją CMV po niepowodzeniu terapii I linii	9	Min – 3 dni Max – 39 dni <b>średnia – 15 dni</b>	Pts leczenia cydofowirem
<b>Pierce 2018 [37]</b>	Retro, obserwacyjne, jednośrodkowe (USA)	SOT z opornością kliniczną lub wirusową	31	<b>Mediana – 18 dni</b> IQR 9-71 dni	Pts leczenia foskarnetem
<b>Avery 2016 [38]</b>	Retro, obserwacyjne, jednośrodkowe (USA)	SOT, allo-HSCT z opornością kliniczną lub wirusową	39	<b>Mediana – 32 dni</b> Min – 6 dni Max – 193 dni	Pts leczenia foskarnetem
<b>Myhre 2011 [39]</b>	Retro, jednośrodkowe (Norwegia)	SOT z opornością wirusową na gancyklowir	10	<b>Średnia – 30 dni</b> Min – 14 dni max – 117 dni	Pts leczenia foskarnetem

Czas leczenia określony jako minimalny najczęściej dotyczył pacjentów, którzy zmarli w wyniku infekcji CMV lub powikłań. Uwzględniono jedynie publikacje pełnotekstowe.

Mimo tych strategii, istnieje pilna potrzeba dostępu do bardziej skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych. W listopadzie 2022 roku **maribawir (MBV)**, jako pierwszy i jedyny lek, został zarejestrowany w populacji dorosłych pacjentów po SOT lub HSCT z zakażeniem i/lub chorobą CMV niereagującą i/lub z opornością, na jedną lub więcej wcześniejszych terapii przeciwwirusowych (gancyklowirem, walgancyklowirem, cydofowirem lub foskarnetem). MBV jest silnym i selektywnym lekiem o nowym mechanizmie działania, biodostępnym po podaniu doustnym. MBV jest konkurencyjnym inhibitorem kinazy białkowej UL97 – hamuje kilka etapów cyklu życiowego wirusa, w tym replikację i dojrzewanie DNA CMV, enkapsydację oraz wydostawanie się DNA CMV z jądra komórkowego [29]. Działa na inne cele niż pozostałe, dostępne terapie przeciw CMV, przez co przewiduje się, że będzie skuteczny względem opornych szczepów wirusa, wykazuje też odmienny profil bezpieczeństwa (Tabela 4). Ponadto dzięki doustnej drodze podania terapia jest wygodniejsza w porównaniu z pozostałymi lekami anty-CMV, które wymagają podania dożylnego w warunkach szpitalnych.

**Tabela 4.**  
Zestawienie pod kątem mechanizmu oporności leków przeciwwirusowych stosowanych w profilaktyce lub leczeniu CMV (Hakki 2020 [30])

Substancja czynna	Droga podania	Cel działania	Mutacje powodujące oporność	Główne obszary toksyczności
Gancyklowir	IV	Polimeraza DNA kodowana przez UL54	UL97, UL54	Mielosupresja
Walgancyklowir	p.o.	Polimeraza DNA kodowana przez UL54	UL97, UL54	Mielosupresja
Cydofowir	IV	Polimeraza DNA kodowana przez UL54	UL54	Nefrotoksyczność, neutropenia, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, utrata wzroku
Foskarnet	IV	Polimeraza DNA kodowana przez UL54	UL54	Nefrotoksyczność, zaburzenia elektrolitowe, dolegliwości żołądkowo-jelitowe
Maribawir	p.o.	Kinaza białkowa UL97	UL97	Zaburzenia odczuwania smaku, dolegliwości żołądkowo-jelitowe

### 3.7. Epidemiologia

#### LICZBA WYKONYWANYCH SOT I ALLO-HSCT W POLSCE

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronach internetowych towarzystwa Poltransplant [40] oraz wg Statystyk JGP [41] liczba przeszczepień – zarówno SOT, jak i allo-HSCT rok do roku nieznacznie wzrasta (z pominięciem roku pandemicznego 2020). I tak, w 2022 roku sprawozdano 798 procedury allo-HSCT oraz 1495 przeszczepień narządów. Wśród procedur SOT najczęściej raportuje się przeszczepienia nerki, wątroby, serca i płuc. Szczegółowe dane zebrano w tabelach poniżej (Tabela 5, Tabela 6).

**Tabela 5.**  
Przeszczepienia allogeniczne komórek krwiotwórczych – dane Poltransplant i statystyki JGP

Rok	Liczba przeszczepień komórek krwiotwórczych	
	Statystyki JGP <sup>a</sup>	Dane Poltransplant
2018	680 (167 / 513 / - / -)	696
2019	665 (154 / 380 / 20 / 111)	686
2020	642 (154 / 368 / 17 / 103)	634
2021	731 (134 / 477 / 25 / 95)	747
2022	781 (142 / 500 / 23 / 116)	798

a) dane łączne (grupy S22/S23/PZS02/PZS03)

**Tabela 6.**  
**Przeszczepienia narządu litégo – dane Poltransplant i statystyki JGP**

Rok	Liczba przeszczepów narządu litégo	
	Statystyki JGP	Dane Poltransplant
2018	1 445	1 447
2019	1 506	1 541
2020	1 248	1 236
2021	1 314	1 334
2022	1 454	1 495
2023	bd	1207 (za okres do sierpnia)

### **CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZAKAŻENIA / CHOROBY CMV Z BRAKIEM ODPOWIEDZI NA LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE**

Wirus CMV charakteryzuje się dużym rozpowszechnieniem w populacji ogólnej. Do zakażenia dochodzi często już w okresie dziecięcym, następnie wirus przechodzi w formę utajoną (latentną). Seropozytywność – obecność przeciwciał przeciw CMV – wykazuje się u około 80% dorosłych osób [7]. W badaniu Siennicka 2017 [42] przebadano 4822 próbki krwi kobiet w wieku 15–49 lat w Polsce. Obecność anty-CMV IgG wykazano w 81,9% próbek, w tym w 74,3% próbek w najmłodszej grupie wiekowej (<30 lat), do 94,3% w najstarszej grupie wiekowej >45 lat. Generalnie, obserwowany jest wzrost odsetka osób seropozytywnych wraz z wiekiem [43].

Wystąpienie aktywnego zakażenia i (lub) choroby CMV po przeszczepie zależy od wielu czynników, istotny jest m.in. status serologiczny dawcy oraz biorcy. U pacjentów po SOT, ryzyko zakażenia CMV wzrasta gdy dawca jest seropozytywny, a biorca seronegatywny [1]. W zależności od rodzaju przeszczepionego narządu, najwyższe ryzyko rozwoju infekcji CMV, obserwowano u biorców płuca (50–75%), niższe u biorców trzustki (50%), jeszcze niższe u biorców serca (9–23%), po przeszczepieniu wątroby (22–29%), a także w przypadku przeszczepienia nerki (8–32%) [9, 44]. Choroba niereagująca na leczenie występuje u około 1–2% pacjentów po transplantacji nerki [31].

Osoby po HSCT mają wyższe ryzyko rozwoju choroby CMV jeśli dawca jest seronegatywny, a biorca seropozytywny. Znaczenie ma także rodzaj przeszczepu, w przypadku allo-HSCT oraz przeszczepienia krwi pępowinowej ryzyko wystąpienia choroby CMV jest wyższe, niż w przypadku auto-HSCT [1]. Wpływ na częstość występowania choroby CMV ma profilaktyka z zastosowaniem letermowiru, który od lipca 2022 r. jest refundowany w ramach programu lekowego B.132. wśród seropozytywnych biorców HSCT, w wyższym stopniu narażonych na infekcję CMV [45]. Przed wdrożeniem rutynowej profilaktyki lub leczenia wyprzedzającego, ryzyko reaktywacji wirusa CMV u seropozytywnych biorców allo-HSCT wynosiło od 70% do 80%, a choroba CMV rozwijała się średnio u 1/3 z nich. W przypadku auto-HSCT oraz przeszczepu izogenicznego, ryzyko reaktywacji wirusa CMV było niższe i wynosiło około 40%, choroba CMV występowała u <5% pacjentów. Obecnie odsetki te są znacznie niższe, a szczególną uwagę należy poświęcić ocenie pod kątem wystąpienia

zapalenia płuc w przebiegu choroby CMV, które mimo iż jest rzadkie (<5% biorców allo-HSCT), nieleczone prowadzi do zgonu [46].

Zgodnie z szacunkami EMA, ryzyko wystąpienia infekcji CMV po HSCT wynosi 0,815 na 10 000 osób w populacji europejskiej. Dla osób po SOT ryzyko to wynosi 0,650 na 10 000. Choroba CMV z zajęciem narządów po HSCT występuje u 0,014 na 10 000 osób w populacji europejskiej, zaś wśród pacjentów po SOT u 0,003 na 10 000. Wartości te odpowiadają definicji choroby rzadkiej [47].

Dokładne oszacowania wielkości populacji dorosłych pacjentów, którzy przeszli SOT lub HSCT, a następnie wykryto u nich zakażenie i (lub) rozwinęli chorobę CMV niereagującą na leczenie, przeprowadzono w ramach analizy wpływu na budżet [48].

## 4. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania w zakażeniach i (lub) chorobie CMV u pacjentów będących biorcami SOT lub HSCT przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano najnowsze opracowania 9 towarzystw (PTT, TTS, BTS, AST-IDCOP, ESCMID, PTEILChZ, ASTCT, ECIL7 oraz BSH) uwzględniono także aktualne zalecenia z elektronicznego systemu UpToDate. Zebrane wytyczne z podziałem ze względu na populację pacjentów po SOT oraz po HSCT przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7). Większość rekomendacji powstała przed datą rejestracji produktu leczniczego Livtency w przedmiotowym wskazaniu, przez co substancja czynna MBV nie została wymieniona lub została uwzględniona wyłącznie jako terapia eksperymentalna w starszych dokumentach. Natomiast w najnowszych zaleceniach UpToDate oraz w wytycznych BTS 2022 uwzględniono zastosowanie MBV wśród pacjentów z zakażeniem CMV po przeszczepieniu.

### AKTUALIZACJA:

W 2024 r. ukazała się aktualizacja zaleceń Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego w zakresie postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu CMV u biorców SOT (PTT 2024) [49].

**Tabela 7.**  
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w zakażeniach CMV niereagujących lub opornych na leczenie u pacjentów po przeszczepach

Nazwa towarzystwa/ organizacji	Zasięg	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>Populacja po SOT</b>				
<b>Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT)</b>	Polska	Postępowanie profilaktyczne i lecznicze w zakażeniach wirusem CMV u biorców SOT	2010	[50]
	Polska	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV	2007	[7]
<b>UpToDate</b>	międzynarodowy	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV u pacjentów po przeszczepie nerek	2023	[31, 32]
		Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV u pacjentów po przeszczepie płuc		
<b>The Transplantation Society (TTS)</b>	międzynarodowy	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV u biorców SOT	2018	[2]
<b>The British Transplantation Society (BTS)</b>	Wielka Brytania	Profilaktyka i postępowanie w zakażeniach i chorobie CMV u pacjentów po SOT	2022	[51]
<b>American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice (AST-IDCOP)</b>	USA	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV u biorców SOT	2019	[15]

Nazwa towarzystwa/ organizacji	Zasięg	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)	Europa	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV u biorców SOT	2014	[52]
<b>Populacja po HSCT</b>				
Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ)	Polska	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV	2016	[5]
Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT)	Polska	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV	2007	[7]
UpToDate	międzynarodowy	Zapobieganie zakażeniom wirusowym u pacjentów po HSCT	2023	[53]
American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)	USA	Zapobieganie zakażeniom i chorobie CMV u pacjentów po HSCT	2021	[54]
		Leczenie i postępowanie w opornych i nie reagujących na leczenie zakażeniach CMV u pacjentów po HSCT		[55]
European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)	Europa	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV u pacjentów po HSCT	2019	[56]
British Society for Haematology (BSH)	Wielka Brytania	Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV u pacjentów po HSCT	2013	[57]

## 4.1. Populacja pacjentów po SOT

### 4.1.1. Definicja choroby CMV niereagującej lub odpornej na leczenie

Choroba CMV niereagująca na terapię (ang. *refractory*) występuje gdy pomimo stosowania leczenia przeciwwirusowego np. gancyklowiru i zmniejszenia immunosupresji, zakażenie CMV utrzymuje się lub postępuje. Oporność na leczenie (ang. *resistance*) przeciwwirusowe można podejrzewać, gdy wiremii CMV wzrasta lub utrzymuje się na podwyższonym poziomie, pomimo stosowania np. gancyklowiru w odpowiedniej dawce, przez okres >2 tyg. W zależności od mechanizmu w jakim następuje oporność, stężenie leku niezbędne do zahamowania wzrostu wiremii, może zwiększyć się dwu- lub nawet dziesięciokrotnie. W przypadku podejrzenia wystąpienia oporności, zalecane jest wykonanie analizy genotypowej celem wykrycia ewentualnych mutacji w genach kodujących białka CMV pUL97 i pUL54 [31]. Definicje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

#### AKTUALIZACJA:

Zgodnie z aktualną definicją, przytoczoną w wytycznych PTT 2024, oporność rozumiana jest jako infekcja CMV niereagująca (z lub bez oporności wirusologicznej) na  $\geq 1$  wcześniejszych terapii (w tym na gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir), niepowodzenie w osiągnięciu zmniejszenia



poziomu DNA CMV  $>1 \log_{10}$  w krwi pełnej lub osoczu po terapii trwającej  $\geq 14$  dni lub udokumentowaną mutację CMV związaną z opornością na gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir [49].

Tabela 8. Wytyczne praktyki klinicznej – sposób definiowania zakażenia i (lub) choroby CMV niereagującej lub odpornej na leczenie u pacjentów po SOT

Towarzystwo (zasięg)	Wytyczne
<b>Wytyczne polskie</b>	
PTT 2010 (Polska) [50]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oporność należy podejrzewać w przypadku narastania wirerii lub nasilenia ciężkości choroby podczas trwającej dłużej niż 6 tyg. terapii optymalną dawką gancyklowiru</li> <li>W pierwszej kolejności zaleca się redukcję do możliwie najniższych dawek stosowanego leczenia immunosupresyjnego oraz analizę genotypową pod kątem oporności na gancyklowir</li> </ul>
PTT 2007 (Polska) [7]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oporność na gancyklowir nie spowodowana mutacją może wynikać z głębokiego upośledzenia odporności u biorcy lub suboptymalnej ekspozycji na gancyklowir</li> </ul>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
UpToDate 2023 (międzynarodowy) [31, 32]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oporność na ganciclowir należy rozważyć u biorców, u których po 2 tygodniach stosowania odpowiednich dawek leków przeciwwirusowych nie nastąpiła poprawa kliniczna i/lub wirusologiczna lub u których po leczeniu wystąpił nawrót choroby</li> <li>Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia oporności na ganciclowir należą: długotrwałe stosowanie leków przeciwwirusowych, przeszczep seronegatywnemu biorcy narządu od seropozytywnego dawcy oraz nieodpowiedni dobór leków przeciwwirusowych lub ich dawkowanie (np. leczenie gancyklowirem doustnym lub stosowanie dawek subterapeutycznych)</li> <li>W przypadku podejrzenia oporności na gancyklowir powinno się wykonać analizę genotypową</li> </ul>
TTS 2018 (międzynarodowy) [2]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oporność definiowana jako wystąpienie mutacji w genomie wirusa, która skutkuje obniżeniem wrażliwości na jeden lub więcej leków przeciwwirusowych. Może objawiać się utrzymującym się lub rosnącym poziomem wirerii lub objawową chorobą CMV mimo stosowania terapii przeciwwirusowej w odpowiednich dawkach przez zalecany czas. Istnieje wówczas wskazanie do przeprowadzenia pogłębionej diagnostyki i zastosowania alternatywnych terapii.</li> <li>Oporność na leki przeciwwirusowe należy podejrzewać u pacjentów leczonych uprzednio (wal)gancyklowirem przez łączny okres <math>&gt;6</math> tyg. bez uzyskania poprawy klinicznej pomimo <math>\geq 2</math> tyg. leczenia przeciwwirusowego lub po wystąpieniu DNA-emii w trakcie stosowania profilaktyki</li> </ul>
BTS 2022 (Wielka Brytania) [51]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększone ryzyko wystąpienia oporności na gancyklowir, dotyczy pacjentów, którzy: <ul style="list-style-type: none"> <li>o długotrwałe stosowali terapię przeciwwirusową lub otrzymywali subterapeutyczne dawki leków (1A);</li> <li>o byli seronegatywnymi biorcami, którzy otrzymali SOT od seropozytywnych dawców (1C);</li> <li>o zostali poddani intensywnej immunosupresji (1B);</li> <li>o otrzymali przeszczep płuc (2C).</li> </ul> </li> <li>Oporność na gancyklowir można podejrzewać, gdy poziom wirerii CMV utrzymuje się lub wzrasta lub gdy występują objawy choroby po zastosowaniu gancyklowiru lub walgancyklowiru w odpowiedniej dawce i przez zalecany czas (2–4 tyg.) terapii (1A)</li> </ul>
AST-IDCOP 2019 (USA) [15]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zakażenie CMV niereagujące na leczenie (ang. <i>refractory infection</i>) to zwiększenie DNA-emii lub antygenemii CMV po <math>\geq 2</math> tyg. stosowania leczenia przeciwwirusowego w odpowiednich dawkach (np. zwiększenie poziomu DNA wirusowego we krwi <math>&gt;1 \log_{10}</math> pomiędzy szczytową wartością oznaczoną w pierwszym tygodniu leczenia, a szczytową wartością oznaczoną w drugim lub kolejnym tygodniu)</li> <li>Choroba CMV niereagująca na leczenie (ang. <i>refractory disease</i>) występuje w przypadku pogorszenia objawów choroby lub progresji do choroby narządowej po <math>\geq 2</math> tyg. stosowania leczenia przeciwwirusowego w odpowiednich dawkach</li> <li>Obecność CMV odpornej na leczenie (ang. <i>resistant</i>) definiowana jest jako wystąpienie mutacji w genomie wirusa, która skutkuje obniżeniem wrażliwości na jeden lub więcej leków przeciwwirusowych</li> </ul>

Towarzystwo (zasieg)	Wytyczne
ESCMID 2014 (Europa) [52]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oporność na gancyklowir należy podejrzewać w przypadku utrzymywania się lub zwiększenia wiremii lub progresji klinicznej choroby CMV pomimo stosowania odpowiedniej terapii przeciwwirusowej przez 3 tygodnie (All)</li> <li>Czynniki ryzyka dla rozwoju oporności na gancyklowir są: przeszczep seronegatywnemu biorcy narządu od seropozytywnego dawcy, przeszczep trzustki i płuc, poważna choroba inwazyjna i/lub wysoka wiremia, równoczesne intensywne leczenie immunosupresyjne, suboptymalne stężenie ganciclowiru i długotrwałe leczenie przeciwwirusowe</li> </ul>

Klasyfikacja dowodów wg BTS:

Stopień A – wysoka jakość dowodów, zgodność wyników dobrze przeprowadzonych badań RCT lub przeważająca liczba dowodów innego typu np. prawidłowo przeprowadzone badania obserwacyjne, w których wykazano znaczący efekt terapii;

Stopień B – umiarkowana jakość dowodów z badań RCT, w przypadku których stwierdzono nieprawidłowości (w sposobie przeprowadzenia, spójności, pośredniości, braku precyzji oszacowań, błędów systematycznych przy raportowaniu lub kombinacji tych ograniczeń) lub dowody z badań innych niż RCT, w których wskazywano na szczególną siłę interwencji;

Stopień C – dowody o niskiej jakości z badań obserwacyjnych lub z grupą kontrolną, w przypadku których stwierdzono poważne ograniczenia związane ze sposobem przeprowadzenia;

Stopień D – dowody z opisów przypadków lub opinii eksperckich;

Poziom 1 – silna rekomendacja, dla której korzyści z zastosowania interwencji, wyraźnie przewyższają ryzyko z nią związane (lub odwrotnie) dla przeważającej większości lub blisko wszystkich leczonych pacjentów;

Poziom 2 – słabsza rekomendacja, dla której istnieje większa niepewność, co do przewagi korzyści z zastosowania interwencji, względem ryzyka z nią związanego.

Klasyfikacja dowodów wg ESCMID:

Stopień A – silna rekomendacja;

Stopień B – umiarkowana rekomendacja;

Stopień C – marginalna rekomendacja;

Stopień D – nerekomendowane;

Poziom I – badania RCT;

Poziom II – badania kliniczne bez randomizacji; badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (preferowane z więcej niż jednego ośrodka); serie przypadków; istotne wyniki z badań bez grupy kontrolnej;

Poziom III – opinie ekspertów, opisy przypadków, konsensus ekspertów.

## 4.1.2. Leczenie

Leczenie pacjentów z CMV niereagującym lub opornym na gancyklowir należy dostosować do stopnia nasilenia choroby i wyników testów genetycznych.

Jeżeli u pacjenta potwierdzono mutacje w genach kodujących białka pUL97 i/lub pUL54, **można rozważyć zastosowanie MBV** w dawce 400 mg BID przez okres 8 tyg. z uwzględnieniem nasilenia objawów, wiremii CMV oraz charakterystyki danego pacjenta. Stosowanie MBV wiąże się z lepszym profilem bezpieczeństwa ze względu na brak mielo- i nefrotoksyczności. Skuteczność MBV w przypadku ciężkiego nasilenia choroby CMV lub wysokiej wiremii nie została dotychczas potwierdzona w badaniach klinicznych. MBV nie należy stosować jednocześnie z (wal)gancyklowirem. Dodatkowo, w przypadku równoczesnego stosowania MBV z inhibitorami kalcyneuryny i inhibitorami mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) należy monitorować leczenie pod kątem wystąpienia interakcji. W trakcie leczenia MBV, istnieje ryzyko rozwinięcia oporności.

Innymi lekami stosowanymi w przypadku potwierdzenia mutacji UL97 są **foskarnet i cydofowir**. Foskarnet przyjmowany jest dożylnie, w dawce 60 mg/kg co 8 godzin lub 90 mg/kg co 12 godzin, z dostosowaniem dawki w przypadku stwierdzonej niewydolności nerek. Foskarnet jest silnie nefrotoksyczny i w trakcie jego stosowania niezbędne jest nawadnianie, monitorowanie stężenia elektrolitów, kreatyniny, magnezu i fosforu. Cydofowir, podobnie jak foskarnet, jest silnie nefrotoksyczny, dodatkowo może powodować zapalenia naczyń oka. Cydofowir nie znajduje zastosowania w przypadku wystąpienia mutacji UL54. Dawkowanie to 1 mg/kg IV trzy razy w tygodniu lub 5 mg/kg IV co tydzień przez pierwsze dwa tyg., a następnie 5 mg/kg co drugi tydzień.

**Jeżeli u pacjenta nie wykryto mutacji, w pierwszej kolejności zwykle zwiększana jest dawka gancyklowiru do 7,5 mg/kg IV BID i przeprowadzane ponowne sprawdzenie wiremii CMV w ciągu tygodnia. Inne działania podejmowane w przypadku opornego na leczenie CMV, to redukcja immunosupresji poprzez zaprzestanie podawania antymetabolitów i zmniejszenie dawki prednizonu, a w dalszej kolejności redukcja dawkowania inhibitorów kalcyneuryny. Można rozważyć podanie MBV.**

W przypadku choroby CMV zagrażającej życiu (np. przy inwazji zakażenia na tkanki płucne), można rozważyć włączenie immunoglobuliny CMV, o ile potencjalne korzyści przewyższają ryzyko związane z wystąpieniem reakcji w miejscu podania, niewydolności nerek, obciążenia płynowego lub zapalenia opon mózgowych (Tabela 9).

**AKTUALIZACJA:**

Zgodnie z wytycznymi PTT 2024, w leczeniu choroby CMV postępowaniem z wyboru jest dożylnie podanie **gancyklowiru**, w przypadku łagodnego przebiegu można zastosować gancyklowir doustnie. Czas trwania terapii: do momentu zahamowania replikacji potwierdzonej dwoma ujemnymi wynikami (na podstawie monitorowania wiremii CMV raz w tygodniu). Leczenie wspomagające: redukcja immunosupresji, podanie immunoglobuliny anty-CMV, podanie czynnika wzrostu granulocytów oraz terapia nadkażeń bakteryjnych i grzybiczych. Postępowanie w przypadku oporności na gancyklowir: zastosowanie **MBV** lub **foskarnetu**, lub **ewentualnie cydofowiru** [49].

Do środków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu i profilaktyce choroby CMV należą: **gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet, cydofowir, walacyklowir** (w profilaktyce), **hiperimmunoglobulina anty-CMV (CMVIG), poliwalentne immunoglobuliny (IVIG), MBV, letermowir, leflunomid, infuzja limfocytów T specyficznych dla wirusa (VST).**

Tabela 9.  
Podsumowanie najważniejszych zaleceń terapeutycznych w leczeniu zakażenia i (lub) choroby CMV u pacjentów po SOT

Towarzystwo (zasięg)	Leczenie wyprzedzające	Leczenie choroby CMV	Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie
PTT 2010 (Polska) [50]	<p><u>Kwalifikacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>należy wybrać test diagnostyczny i określić próg wiremii, gdyż brak jest jednolitej walidacji testów laboratoryjnych;</li> <li>pomimo braku uniwersalnego progu wiremii CMV, za wiarygodny uznaje się wynik <math>\geq 2000</math> kopii wirusa /ml.</li> </ul> <p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> (900 mg BID) lub dożylny <b>gancyklowir</b>;</li> <li>dawki leków przeciwwirusowych należy dostosowywać do klirensu kreatyniny pacjenta.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>do uzyskania przynajmniej jednego lub dwóch ujemnych oznaczeń wiremii.</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> (5 mg/kg BID) – I linia, lek z wyboru u biorców wszystkich narządów, skuteczny także w przypadku nawrotu choroby;</li> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> (5 mg/kg BID) lub doustny <b>walgancyklowir</b> (900 mg BID) – łagodna postać choroby CMV;</li> <li>acyklowir – nieskuteczny w chorobie CMV.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 2</math> tyg. do zahamowania replikacji wirusa;</li> <li>3 miesiące terapii podtrzymującej walgancyklowirem u biorców wysokiego ryzyka (pierwotne zakażenie).</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>foskarnet</b> w monoterapii lub skojarzeniu z połową dawki gancyklowiru;</li> <li><b>cydofowir</b> – gdy potwierdzono oporność na gancyklowir;</li> <li><b>IVIg, leflunomid</b> lub <b>artesanat</b> – gdy oporność wielolekowa (niewiele danych nt. skuteczności);</li> <li><b>MBV</b> – w trakcie badań klinicznych;</li> <li>w trakcie leczenia należy monitorować parametry hematologiczne, czynność nerek i unikać terapii skojarzonej z lekami nefrotoksycznymi.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>
PTT 2007 (Polska) [7]	<p><u>Kwalifikacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>objawowa infekcja CMV (zespół CMV i choroba) – bezwzględne wskazanie do terapii;</li> <li>aktywne zakażenie CMV wykryte na podstawie wyniku PCR z krwi pełnej i antygenemii pp65.</li> </ul> <p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> (lek z wyboru);</li> <li>w ciężkich postaciach można dołączyć immunoglobulinę anti-CMV lub poliwalentne IgG;</li> <li>dawki leków przeciwwirusowych należy dostosowywać do klirensu kreatyniny pacjenta.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>do momentu zahamowania replikacji (zwykle 2–3 tyg.)</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> (5 mg/kg BID) – I linia, lek z wyboru u biorców wszystkich narządów, skuteczny także w przypadku nawrotu choroby;</li> <li><b>walgancyklowir</b> – istnieją dowody potwierdzające skuteczność;</li> <li>acyklowir – nieskuteczny w chorobie CMV.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2–4 tyg. (najczęściej 2 tyg.), przy czym optymalna długość leczenia nie została określona (zakończenie terapii po wystąpieniu poprawy klinicznej i eliminacji wiremii);</li> <li>3 mies. terapii podtrzymującej walgancyklowirem u biorców wysokiego ryzyka (pierwotne zakażenie).</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>foskarnet</b> w monoterapii lub skojarzeniu z połową dawki gancyklowiru lub <b>cydofowir</b> (nefrotoksyczność);</li> <li>w trakcie leczenia należy monitorować parametry hematologiczne, czynność nerek i unikać terapii skojarzonej z lekami nefrotoksycznymi.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>

Towarzystwo (zasięg)	Leczenie wyprzedzające	Leczenie choroby CMV	Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie
<p><b>UpToDate 2023 (międzynarodowy) [31, 32]</b></p>	<p><u>Kwalifikacja:</u> <b>Płuca i nerka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wykrycie wiremii CMV powyżej ustalonego przez dany ośrodek transplantacyjny punktu odcięcia, następuje zazwyczaj przy rutynowym monitorowaniu pacjentów po przeszczepieniu narządu.</li> </ul> <p><u>Dostępne terapie:</u> <b>Płuca i nerka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> (900 mg BID) z dostosowaniem do funkcji nerek.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u> <b>Płuca:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> lub dożylny <b>gancyklowir</b> (leki z wyboru);</li> <li>(wal)acyklowir, famcicwir i doustny gancyklowir (nie są zalecane).</li> </ul> <p><b>Nerka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> (5 mg/kg co 12 godzin) z dostosowaniem do funkcji nerek – poważna lub umiarkowana postać choroby;</li> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> (900 mg BID) z dostosowaniem do funkcji nerek – łagodna lub umiarkowana postać choroby.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u> <b>Płuca i nerka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥2 tyg. (w zależności od odpowiedzi klinicznej i wirusologicznej);</li> <li>do czasu gdy miano wirusa jest niewykrywalne lub poniżej dolnej granicy oznaczalności testu (tj. &lt;200 IU/ml – testy o wysokiej czułości) lub do momentu, gdy wiremia jest niewykrywalna w dwóch kolejnych próbach (mniej czułe testy).</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u> <b>Płuca:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>foskarnet</b> (60 mg/kg co 8 godzin lub 90 mg/kg co 12 godzin) z dostosowaniem do funkcji nerek – u pacjentów z ciężką chorobą i/lub znacznym stopniem immunosupresji;</li> <li><b>cydofowir</b> – niewystarczające dowody z badań klinicznych i wysokie ryzyko nefrotoksyczności;</li> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> w wysokiej dawce (10 mg/kg co 12 godzin) – w zależności od wyników oceny pod kątem występowania oporności na gancyklowir;</li> <li><b>gancyklowir + foskarnet</b> – niejasna korzyść z terapii;</li> <li><b>MBV</b> – ograniczone dowody skuteczności mimo korzystnego profilu bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Nerka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>MBV</b> (400 mg BID przez 8 tyg.) – może mieć zastosowanie w przypadku mutacji UL97 i UL54;</li> <li><b>foskarnet</b> (60 mg/kg co 8 godzin lub 90 mg/kg co 12 godzin, z dostosowaniem dawki do wydolności nerek) – w przypadku mutacji UL97 i UL54;</li> <li><b>cydofowir</b> (1 mg/kg 3x w tygodniu lub 5 mg/kg co tydzień przez pierwsze dwa tyg., a następnie 5 mg/kg co drugi tydzień) – silnie nefrotoksyczny, nieskuteczny w przypadku mutacji UL54;</li> <li><b>gancyklowir</b> w większej dawce (do 7,5 mg/kg BID) – gdy brak stwierdzonej mutacji.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>

Towarzystwo (zasięg)	Leczenie wyprzedzające	Leczenie choroby CMV	Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie
<p>TTS 2018 (międzynarodowy) [2]</p>	<p><u>Kwalifikacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>testowanie ilościowe pod kątem amplifikacji kwasów nukleinowych zgodnie ze standardem WHO jest zalecane do diagnozowania i nadzorowania przebiegu leczenia wyprzedzającego, DNA-emia wyrażana w IU/ml (<i>silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów</i>);</li> <li>zaleca się uznanie zmiany wirerii &gt;0,5 log<sub>10</sub> IU/ml (trzykrotne zwiększenie) za klinicznie istotną (<i>silna rekomendacja, niska jakość dowodów</i>).</li> </ul> <p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>walgancyklowir</b>;</li> <li>dożylny <b>gancyklowir</b>;</li> <li><b>(wal)acyklowir, famcyklowir</b> – mogą być rozważone w przypadku gdy dawca i biorca są seronegatywni i potrzebna jest profilaktyka przeciwwirusowa względem varicella oraz herpes simplex (<i>silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów</i>).</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zależny od statusu serologicznego dawcy i biorcy oraz rodzaju przeszczepu, zwykle od 3. do 12 miesięcy.</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>walgancyklowir</b> (900 mg co 12 godzin) lub dożylny <b>gancyklowir</b> (5 mg/kg co 12 godzin) – I linia, u dorosłych z prawidłową funkcją nerek (<i>silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów</i>);</li> <li><b>walgancyklowir</b> – łagodna do umiarkowanej postaci choroby CMV, tolerancja terapii doustnej (<i>silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów</i>);</li> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> – ciężka lub zagrażająca życiu postać choroby CMV (<i>silna rekomendacja, niska jakość dowodów</i>);</li> <li><b>foskarnet</b> – II linia, w przypadku nietolerancji (wal)gancyklowiru (<i>silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów</i>);</li> <li>doustny gancyklowir, ani (wal)acyklowir – nie są rekomendowane w chorobie CMV (<i>silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów</i>);</li> <li>wspomagająca terapia immunoglobulinami – nie jest rutynowo zalecana (<i>silna rekomendacja, niska jakość dowodów</i>).</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥2 tyg. do czasu gdy miano wirusa jest niewykrywalne lub poniżej dolnej granicy oznaczalności testu (tj. &lt;200 IU/ml – testy o wysokiej czułości), przy czym zalecane jest powtórne oznaczenie po upływie 1 tyg. celem potwierdzenia wyniku. W przypadku mniej czułych testów, terapię kontynuuje się do momentu, gdy wirurgia jest niewykrywalna w dwóch kolejnych próbach (<i>silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów</i>).</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenie dawki przyjmowanych leków immunosupresyjnych (gdy nie ma przeciwwskazań);</li> <li><b>foskarnet</b> w monoterapii lub skojarzeniu z wcześniejszym lekiem – w ciężkiej postaci choroby CMV);</li> <li><b>gancyklowir</b> w pełnej (5 mg/kg BID) lub wysokiej dawce (10 mg/kg BID) z dostosowaniem do funkcji nerek – w przypadkach innych niż ciężka postać choroby CMV);</li> <li><b>gancyklowir</b> z dostosowaniem dawkowania do czynników zależnych od chorego – gdy nie wykryto mutacji UL97, ani UL54;</li> <li><b>gancyklowir</b> w wysokiej dawce – w przypadku wykrycia jedynie mutacji UL97 i gdy koncentracja leku, która redukuje namnażanie wirusa o 50%, wzrosła nie więcej niż 5-krotnie;</li> <li><b>foskarnet</b> w pełnej dawce – w przypadku wykrycia jedynie mutacji UL97 i gdy koncentracja leku, która redukuje namnażanie wirusa o 50%, wzrosła powyżej 5-krotnie;</li> <li><b>cydofowir</b> – rozważyć gdy oporność na gancyklowir i foskarnet;</li> <li><b>foskarnet w skojarzeniu z wysoką dawką gancyklowiru</b> – jeżeli wykryto mutacje UL97 i UL54, a także mutacje powodujące oporność na foskarnet i cydofowir;</li> <li>terapię niestandardowe lub eksperymentalne (m.in. <b>MBV</b>) – rozważyć w przypadku braku skuteczności innych terapii mimo 3 tyg. leczenia i powtórnego genotypowania.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>
<p>BTS 2022 (Wielka Brytania) [51]</p>	<p><u>Kwalifikacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stwierdzenie aktywnego zakażenia lub choroby CMV po SOT;</li> <li>ośrodki transplantacyjne powinny określić lokalne progi wirerii, które wskazują na obecność aktywnego zakażenia CMV.</li> </ul>		<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <p><b>podejrzanie oporności na gancyklowir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>gancyklowir</b> – upewnienie się co do prawidłowości dawkowania, stosowania się</li> </ul>

Towarzystwo (zasięg)	Leczenie wyprzedzające	Leczenie choroby CMV	Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie
	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> (1A); należy dostosować dawkę zgodnie z zaleceniami dawkowania, gdy klirens kreatyniny &lt;60 ml/min (1D).</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥2 tyg. (1A);</li> <li>przerwanie terapii można rozważyć po ustąpieniu objawów choroby i w przypadku gdy dwa, następujące po sobie oznaczenia wiremii CMV potwierdzą niewykrywalny poziom wirusa (poniżej lokalnie określonego progu detekcji) (2D).</li> </ul>		<p>do planu leczenia i wchłaniania danej postaci leku; przeprowadzenie genotypowania pod kątem mutacji UL97 i UL54 z krwi pełnej lub osocza (1A);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>MBV</b> – można rozważyć zamianę (wał) gancyklowiru na MBV u dorosłych pacjentów (2D).</li> </ul> <p><b>oporność na gancyklowir:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana specjalistyczna konsultacja wirusologiczna (1D);</li> <li><b>(wał)gancyklowir</b> – zaprzestanie terapii (1A);</li> <li>doustny <b>MBV</b> (1B);</li> <li>dożylny <b>foskarnet</b> (1B).</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MBV – 8 tyg. (1B);</li> <li>Foskarnet – ≥3 tyg. (1B).</li> </ul>
<p><b>AST-IDCOP 2019 (USA) [15]</b></p>	<p><u>Kwalifikacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie wyprzedzające może być stosowane celem skutecznego zapobiegania chorobie CMV u biorców SOT (<i>silna rekomendacja, umiarkowana do wysokiej jakości dowodów</i>).</li> </ul> <p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> (900 mg BID) z dostosowaniem do funkcji nerek;</li> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> (5 mg/kg co 12 godzin) z dostosowaniem do funkcji nerek.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>do monitorowania leczenia wyprzedzającego preferowany jest CMV QNAT lub ocena antygenemii pp65 wykonywane raz w tygodniu przez ≥12 tyg. po transplantacji (<i>silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów</i>);</li> <li>czas trwania leczenia wyprzedzającego powinien być zindywidualizowany (<i>silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów</i>).</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> (5 mg/kg co 12 godzin) z dostosowaniem do funkcji nerek – I linia leczenia, gdy poważna lub zagrażająca życiu postać choroby (<i>silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów</i>), bardzo wysoki poziom wiremii (<i>silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów</i>) lub wątpliwe wchłanianie z przewodu pokarmowego (<i>silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów</i>);</li> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> (900 mg BID) z dostosowaniem do funkcji nerek – I linia leczenia, równie skuteczny co dożylny gancyklowir w łagodnej do umiarkowanej postaci choroby CMV (<i>silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów</i>);</li> <li><b>foskarnet</b> – II linia, ze względu na ryzyko nefrotoksyczności (<i>silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów</i>);</li> <li><b>cydofowir</b> – II linia, ze względu na ryzyko nefrotoksyczności (<i>silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów</i>);</li> <li>letermowir – nie jest zalecany w chorobie CMV (<i>silna rekomendacja, niska jakość dowodów</i>);</li> <li>acyklowir, walacyklowir i doustny gancyklowir – nie</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ostrożna redukcja immunosupresji (<i>silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów</i>);</li> <li>zwiększenie dawki dożylnego <b>gancyklowiru</b> (do 10 mg/kg co 12 godzin) z dostosowaniem do funkcji nerek lub <b>foskarnet</b> (<i>slaba rekomendacja, niska do umiarkowanej jakości dowodów</i>);</li> <li><b>cydofowir</b> (<i>slaba rekomendacja, niska jakość dowodów</i>);</li> <li><b>MBV</b> dostępny w ramach badań klinicznych (<i>silna rekomendacja, niska jakość dowodów</i>);</li> <li><b>letermowir</b> stosowany poza wskazaniami (<i>slaba rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów</i>);</li> <li><b>IVIg</b> lub <b>CMV-Ig</b> – można rozważyć jako terapię wspomagającą (<i>slaba rekomendacja, niska jakość dowodów</i>);</li> <li>Transfer adopcyjny limfocytów T specyficznych dla CMV (<i>slaba rekomendacja, niska jakość dowodów</i>).</li> </ul>

Towarzystwo (zasięg)	Leczenie wyprzedzające	Leczenie choroby CMV	Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie
		<p>powinny być stosowane (<i>silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IVIg</b> lub <b>CMV-Ig</b> – można rozważyć jako terapię wspomagającą w ciężkiej lub zagrażającej życiu postaci choroby, z towarzyszącym zapaleniem płuc lub opornością, czy też z hipogammaglobulinemią (<i>słaba rekomendacja, niska jakość dowodów</i>);</li> <li>• redukcja dawki leków immunosupresyjnych – można rozważyć o ile jest możliwa u pacjentów z chorobą CMV o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu (<i>silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów</i>);</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> tyg. leczenia oraz ustąpienie objawów klinicznych i uzyskanie niewykrywalnej wirerii w trakcie cotygodniowego monitorowania z wykorzystaniem CMV QNAT lub pp65 (<i>silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów</i>);</li> <li>• morfologia krwi i stężenie kreatyniny w surowicy powinny być monitorowane cotygodniowo pod kątem AE (<i>silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów</i>).</li> </ul>	<p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ND</li> </ul>
<p>ESCMID 2014 (Europa) [52]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ND</li> </ul>		<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doustny <b>walgancyklowir</b> z dostosowaniem do funkcji nerek – I linia leczenia (AI) preferowany z wyjątkiem choroby zagrażającej życiu lub w przypadkach gdy podanie doustne jest niewskazane (AII);</li> <li>• dożylny <b>gancyklowir</b> z dostosowaniem do funkcji nerek – I linia leczenia (AI);</li> <li>• terapia sekwencyjna tj. rozpoczęcie od dożylnego gancyklowiru i zmiana na walgancyklowir – może stanowić alternatywę (BII);</li> <li>• (wał)gancyklowir – w przypadku wystąpienia AE należy unikać redukcji dawki ze względu na ryzyko rozwoju oporności (AIII);</li> <li>• redukcja dawki leków immunosupresyjnych – można rozważyć w przypadku ciężkiej postaci choroby CMV, u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie, pacjentów z wysoką wirrią oraz gdy stwierdzono leukopenię (AIII);</li> </ul>	<p><u>Kwalifikacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazane jest przeprowadzenie testów na oporność genotypową celem lepszego dopasowania terapii (AII).</li> </ul> <p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>foskarnet</b> – w ciężkiej postaci choroby CMV i przy podejrzeniu oporności na gancyklowir, oraz gdy brak dostępu do wyników genotypowania (AII);</li> <li>• <b>foskarnet</b> – w przypadku wykrycia mutacji M460V/I, A594V, L595S lub C603W albo mutacji genu UL54 warunkujących oporność na gancyklowir i cydofowir;</li> <li>• <b>gancyklowir</b> w wysokiej dawce (10 mg/kg co 12 godzin) – w przypadku mutacji genu UL97 innych niż M460V/I, A594V, L595S lub C603W;</li> <li>• <b>cydofowir</b> – nie jest zalecany, wyjątek</li> </ul>



Towarzystwo (zasięg)	Leczenie wyprzedzające	Leczenie choroby CMV	Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie
		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>IVIg</b> – w przypadku ciężkiej postaci choroby CMV (np. płucnej) (BII).</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazane jest cotygodniowe monitorowanie wirerii CMV w trakcie leczenia (AII), terapię można zakończyć po uzyskaniu niewykrywalnej wirerii po <math>\geq 2</math> tyg. leczenia (AII).</li> </ul>	<p>stanowi brak ciężkiej postaci choroby i wykluczenie mutacji genu UL54;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>MBV</b> – w trakcie badań, nie wykazuje mielotoksyczności ani nefrotoksyczności;</li> <li>doustny <b>cydofowir</b> – w trakcie badań, nie powoduje nefrotoksyczności, częstym AE są biegunki;</li> <li><b>sirolimus i everolimus</b> – leki immunosupresyjne w trakcie badań.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>

Kolorem szarym oznaczono dokumenty, które NIE znajdują się na oficjalnych stronach Towarzystw/Organizacji – prawdopodobnie można je uznać jako dokumenty, które utraciły moc CMV-Ig – swoista immunoglobulina anty-CMV; IVIg – immunoglobulina dożylna; QNAT (ang. *quantitative nucleic acid amplification test*) – test ilościowy amplifikacji kwasów nukleinowych

Klasyfikacja dowodów wg BTS:

Stopień A – wysoka jakość dowodów, zgodność wyników dobrze przeprowadzonych badań RCT lub przeważająca liczba dowodów innego typu np. prawidłowo przeprowadzone badania obserwacyjne, w których wykazano znaczący efekt terapii;

Stopień B – umiarkowana jakość dowodów z badań RCT, w przypadku których stwierdzono nieprawidłowości (w sposobie przeprowadzenia, spójności, pośredniości, braku precyzji oszacowań, błędów systematycznego przy raportowaniu lub kombinacji tych ograniczeń) lub dowody z badań innych niż RCT, w których wskazywano na szczególną siłę interwencji;

Stopień C – dowody o niskiej jakości z badań obserwacyjnych lub z grupą kontrolną, w przypadku których stwierdzono poważne ograniczenia związane ze sposobem przeprowadzenia;

Stopień D – dowody z opisów przypadków lub opinii eksperckich.

Poziom 1 – silna rekomendacja, dla której korzyści z zastosowania interwencji, wyraźnie przewyższają ryzyko z nią związane (lub odwrotnie) dla przeważającej większości lub blisko wszystkich leczonych pacjentów;

Poziom 2 – słabsza rekomendacja, dla której istnieje większa niepewność, co do przewagi korzyści z zastosowania interwencji, względem ryzyka z nią związanego.

Klasyfikacja dowodów wg ESCMID:

Stopień A – silna rekomendacja;

Stopień B – umiarkowana rekomendacja;

Stopień C – marginalna rekomendacja;

Stopień D – nierekomendowane.

Poziom I – badania RCT;

Poziom II – badania kliniczne bez randomizacji; badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (preferowane z więcej niż jednego ośrodka); serie przypadków; istotne wyniki z badań bez grupy kontrolnej;

Poziom III – opinie ekspertów, opisy przypadków, konsensus ekspertów.

## 4.2. Populacja pacjentów po HSCT

### 4.2.1. Definicja choroby CMV niereagującej lub odpornej na leczenie

Oporność na leki przeciwwirusowe jest rzadka u biorców HSCT, i zwykle ujawnia się dopiero po kilku tygodniach terapii [5, 53–57]. Aktualnie nie ma zgodności co do tego, kiedy należy podejrzewać oporność CMV na leki przeciwwirusowe i kiedy należy wykonać badania celem jej potwierdzenia [56].

Zgodnie z zapisami większości wytycznych, wzrost poziomu DNA wirusowego po 1–2 tygodniach terapii nie wskazywał na rozwinięcie oporności na terapię (oporności wirusowej), natomiast najczęściej jest związany z czynnikami zależnymi od pacjenta (oporność kliniczna) [5, 53, 54, 56, 57]. Stosowanie glikokortykosteroidów w dużych dawkach może wpływać na odpowiedź pacjenta na leczenie [53].

Na ogół wskazuje się, iż wzrost o 1 log<sub>10</sub> CMV DNA po 2 tygodniach odpowiednio dobranej i dawkowanej terapii przeciwwirusowej może świadczyć o wystąpieniu oporności wirusowej i być wskazaniem do wykonania badań w kierunku oznaczenia mutacji warunkujących oporność [5, 53, 54, 56, 57]. Testy genotypowe (sekwencjonowanie DNA) są powszechnie stosowane w celu potwierdzenia obecności mutacji związanych z opornością [5, 55–57]. Badanie oporności wirusa CMV powinno być wykonane w celu umożliwienia wyboru właściwej terapii II linii [5, 53, 55, 57] (Tabela 10).

Tabela 10.  
Wytyczne praktyki klinicznej – sposób definiowania zakażenia CMV opornego na leczenie u pacjentów po HSCT

Towarzystwo (zasięg)	Wytyczne
<b>Wytyczne polskie</b>	
<b>PTEiLChZ 2016 (Polska) [5]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wzrost miana antygenu lub wirerii CMV, bądź nasilenie objawów choroby CMV nie wcześniej niż po kilku tygodniach terapii przeciwwirusowej może oznaczać rozwój oporności klinicznej lub wirusowej</li> <li>Oporność kliniczna jest związana z czynnikami zależnymi od pacjenta, natomiast oporność wirusowa – z mutacjami w genomie wirusa</li> <li>Oporność wirusowa może być określona fenotypowo lub na podstawie testów genetycznych, wynik badania pod kątem oporności wirusa CMV powinien służyć do wyboru odpowiedniej terapii II linii</li> </ul>
<b>PTT 2007 (Polska) [7]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<b>UpToDate 2023 (międzynarodowy) [53]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utrzymująca się wirurgia CMV u pacjentów leczonych (wal)gancyklowirem przez pierwszych 100 dni po HSCT nie oznacza wprost wystąpienia oporności na gancyklowir</li> <li>Jeśli wirurgia wzrasta przez &gt;3 tyg. przy ciągłym leczeniu indukcyjnym gancyklowirem, walgancyklowirem lub foskarnetem (lub jeśli nastąpi progresja do objawowej choroby CMV), należy rozważyć oporność spowodowaną czynnikami gospodarza (najczęściej) lub oporność na leki przeciwwirusowe</li> <li>Pacjenci, u których utrzymuje się podwyższona wirurgia, wzrost wirerii podczas stosowania odpowiedniej terapii lub ponowny wzrost wirerii po początkowej odpowiedzi, powinni być oceniani pod kątem oporności na leki</li> </ul>

Towarzystwo (zasieg)	Wytyczne
ASTCT 2021 (USA) [55]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niereagujące na leczenie (<i>refractory</i>) zakażenie CMV definiowane jest jako się zwiększenie <math>&gt;1 \log_{10}</math> poziomu DNA wirusowego, po <math>\geq 2</math> tyg. stosowania odpowiednio dawkowanej terapii przeciwwirusowej</li> <li>Prawdopodobnie niereagujące na leczenie zakażenie CMV oznacza utrzymujący się, podwyższony poziom DNA wirusowego ale nieprzekraczający <math>1 \log_{10}</math> po <math>\geq 2</math> tyg. stosowania odpowiednio dawkowanej terapii przeciwwirusowej</li> <li>Oporne na leczenie (<i>resistant</i>) zakażenie CMV rozpoznawane jest po wykryciu mutacji genetycznych wirusa, które zmniejszają wrażliwość na jeden lub więcej leków przeciwwirusowych</li> <li>Oporna na leczenie choroba CMV stwierdzana jest po pogorszeniu objawów klinicznych i/lub progresji do choroby narządowej po <math>\geq 2</math> tyg. stosowania odpowiednio dawkowanej terapii przeciwwirusowej</li> </ul>
ECIL7 2019 (Europa) [56]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niereagujące na leczenie (<i>refractory</i>) zakażenie CMV definiowane jest jako się zwiększenie <math>&gt;1 \log_{10}</math> poziomu DNA wirusowego, po <math>\geq 2</math> tyg. stosowania odpowiednio dawkowanej terapii przeciwwirusowej</li> <li>Prawdopodobnie niereagujące na leczenie zakażenie CMV oznacza utrzymujący się, podwyższony poziom DNA wirusowego, ale nieprzekraczający <math>1 \log_{10}</math> po <math>\geq 2</math> tyg. stosowania odpowiednio dawkowanej terapii przeciwwirusowej</li> <li>Oporne na leczenie (<i>resistant</i>) zakażenie CMV rozpoznawane jest po wykryciu mutacji genetycznych wirusa, które zmniejszają wrażliwość na jeden lub więcej leków przeciwwirusowych</li> </ul>
BSH 2013 (Wielka Brytania) [57]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oporność można podejrzewać, jeśli poziom DNA wirusowego nie obniżył się po 14 dniach terapii, zwłaszcza u pacjentów bez limfopenii lub wielokrotnie wcześniej leczonych</li> </ul>

## 4.2.2. Leczenie

W przypadku podejrzenia rozwinięcia zakażenia (lub choroby) CMV, które nie reagują na dotychczasowe leczenie należy **rozważyć zmianę schematu terapeutycznego np. włączenie terapii łączonej, intensyfikację dawkowania, zmianę sposobu podawania leku (z postaci doustnej na dożylną).**

Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie opiera się na dobraniu odpowiedniej terapii w zależności od wyników genotypowania. Jeżeli stwierdzono mutacje o niskim poziomie oporności na gancyklowir, można rozważyć **zwiększenie dawki gancyklowiru**, natomiast przy wysokim poziomie mutacji UL97 preferowany jest **foskarnet**. W przypadku potwierdzenia mutacji UL54 zastosowanie może znaleźć **cydofowir** (wraz ze stosowanymi wspomagająco leflunomidem lub artesunatem).

**Maribawir** został uwzględniony jako lek o potencjalnym zastosowaniu w zakażeniu i (lub) chorobie CMV niereagującej na leczenie, a także jako postępowanie alternatywne w terapii wyprzedzającej. Zalecenia te przygotowano przed rejestracją produktu leczniczego.

Zalecenia zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.  
Podsumowanie zaleceń terapeutycznych w leczeniu zakażenia i (lub) choroby CMV u pacjentów po HSCT

Towarzystwo (zasięg)	Wytyczne		
	Leczenie wyprzedzające	Leczenie choroby CMV	Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie
<b>Wytyczne polskie</b>			
PTEiLChZ 2016 [5]	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>gancyklowir</b> – I linia leczenia;</li> <li>• <b>walgancyklowir</b> – I linia leczenia;</li> <li>• <b>foskarnet</b> – II linia leczenia;</li> <li>• <b>cydofowir</b> wraz z monitorowaniem funkcji nerek – II linia leczenia;</li> <li>• <b>gancyklowir + foskarnet</b> – II linia leczenia</li> <li>• <b>brincidofowir</b> – nowy lek w zapobieganiu chorobie CMV;</li> <li>• <b>letermowir</b> – nowy lek w zapobieganiu chorobie CMV;</li> <li>• <b>MBV</b> – nowy lek w zapobieganiu chorobie CMV.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥2 tyg. zakończenie po osiągnięciu niewykrywalnego CMV we krwi.</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dożylny <b>gancyklowir</b> lub <b>foskarnet</b> – lek z wyboru po allo-HSCT, zalecany również w przypadku wystąpienia zapalenia płuc;</li> <li>• terapia skojarzona z <b>IVIg</b> – można rozważyć, jednak brak wiarygodnych dowodów skuteczności z badań klinicznych;</li> <li>• <b>cydofowir</b> – II linia leczenia;</li> <li>• dożylny <b>gancyklowir + foskarnet</b> – II linia leczenia.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zazwyczaj 21–28 dni terapii indukcyjnej + 4 tyg. terapii podtrzymującej.</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana terapii w zależności od wyników genotypowania;</li> <li>• <b>foskarnet, cydofowir</b> oraz dożylny <b>gancyklowir</b> w skojarzeniu z <b>foskarnetem</b> – II linia leczenia.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ND</li> </ul>
PTT 2007 [7]	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dożylny <b>gancyklowir</b> (5 mg/kg);</li> <li>• <b>foskarnet</b> – w przypadku nietolerancji lub oporności na gancyklowir;</li> <li>• <b>walgancyklowir</b> – w trakcie badań klinicznych;</li> <li>• wal(acyklowir) nie jest rekomendowany.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥2 tyg. + terapia podtrzymująca do momentu ustąpienia wiremii.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ND</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>foskarnet</b> (silnie nefrotoksyczny, należy zadbać o odpowiednie nawodnienie pacjenta).</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zakończenie po potwierdzeniu eradykacji wirusa z wykorzystaniem PCR.</li> </ul>

Towarzystwo (zasięg)	Wytyczne		
	Leczenie wyprzedzające	Leczenie choroby CMV	Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie
	<b>Wytyczne zagraniczne</b>		
<b>UpToDate 2023 (międzynarodowy) [53]</b>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> (5 mg/kg co 12 godzin) z dostosowaniem do funkcji nerek;</li> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> (900 mg BID) z dostosowaniem do funkcji nerek – zwłaszcza u pacjentów z niskim ryzykiem rozwoju choroby CMV oraz u pacjentów z niską wiremią;</li> <li>dożylny <b>foskarnet</b> (60 mg/kg co 8 godzin) z dostosowaniem do funkcji nerek – w przypadku braku możliwości zastosowania gancyklowiru lub walgancyklowiru;</li> <li><b>letermowir</b> – stanowi alternatywę, stosowanie niesie niższe ryzyko zdarzeń niepożądanych niż (wal)gancyklowiru lub foskarnetu;</li> <li><b>MBV</b> – lek o potencjalnym zastosowaniu jako alternatywa dla walgancyklowiru, u pacjentów, którzy doświadczyli toksyczności lub są w grupie ryzyka wystąpienia AE.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥2 tyg. + terapia podtrzymująca do momentu ustąpienia wiremii.</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>(wal)gancyklowir;</b></li> <li><b>foskarnet;</b></li> <li><b>cydofowir.</b></li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>foskarnet</b> – gdy stwierdzono oporność na gancyklowir;</li> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> – jeżeli przyjmowano doustny walgancyklowir i podejrzewa się niedostateczne wchłanianie lub niestosowanie się do zaleceń.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>
<b>ASTCT 2021 (USA) [54, 55]</b>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> (5 mg/kg BID) – zalecane monitorowanie całkowitej liczby neutrofilii ze względu na ryzyko neutropenii;</li> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> (900 mg BID) – zalecane monitorowanie całkowitej liczby neutrofilii ze względu na ryzyko neutropenii;</li> <li>dożylny <b>foskarnet</b> (90 mg/kg co 12 godzin) – gdy stosowanie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>gancyklowir</b> (7,5–10 mg/kg co 12h) – gdy stwierdzono mutacje o niskim poziomie oporności na gancyklowir (M460I, C592G, L595W) (BIII);</li> <li><b>foskarnet</b> – gdy wysoki poziom mutacji UL97 (&gt;5-krotne zwiększenie IC50 gancyklowiru) (BIII);</li> <li><b>cydofowir</b> – gdy stwierdzono mutację UL97 związaną z opornością na gancyklowir i gdy foskarnet nie znajduje zastosowania lub w przypadku mutacji UL54 związanej z opornością na foskarnet i gancyklowir;</li> <li><b>leflunomid</b> lub <b>artesanat</b> – jako terapia wspomagająca, w</li> </ul>

Towarzystwo (zasięg)	Wytyczne		
	Leczenie wyprzedzające	Leczenie choroby CMV	Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie
	<p>walgancyklowiru lub gancyklowiru może być niewskazane, np. we wczesnym okresie po przeszczepieniu, przy współistniejącej cytopenii lub nietolerancji pacjenta; wskazane jest monitorowanie funkcji nerek i poziomu elektrolitów (AI);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dożylny <b>cydofowir</b> (5 mg/kg/tydzień) – silnie nefrotoksyczny, może być rozważony w III linii leczenia (CII);</li> <li>• letermowir – niezalecany.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥2 tyg. do ustąpienia wiremii (BII);</li> <li>• w przypadku obniżania poziomu wiremii po 1–2 tyg. terapii, można rozważyć zmianę dawkowania na wyznaczone dla terapii podtrzymującej do momentu ustąpienia wiremii (BII).</li> </ul>		<p>przypadku mutacji UL54;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MBV</b> – przed rejestracją FDA/EMA, w ramach programu wczesnego dostępu;</li> <li>• letermowir – niewystarczające dane do sformułowania rekomendacji (DIII).</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2–4 tyg. do osiągnięcia niewykrywalnej wiremii CMV lub do czasu ustąpienia objawów choroby CMV.</li> </ul>

Towarzystwo (zasięg)	Wytyczne		
	Leczenie wyprzedzające	Leczenie choroby CMV	Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie
<b>ECIL7 2019 (Europa) [56]</b>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> (5 mg/kg co 12 godzin) z dostosowaniem do funkcji nerek – I linia leczenia (AI);</li> <li>dożylny <b>foskarnet</b> (60 mg/kg co 8 godzin) z dostosowaniem do funkcji nerek – I linia leczenia (AI);</li> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> (900 mg BID) z dostosowaniem do funkcji nerek – może być stosowany z wyjątkiem pacjentów z ciężką żołądkowo-jelitową GvHD (AIIu);</li> <li><b>foskarnet + gancyklowir</b> w dawkach zmniejszonych o połowę nie są rekomendowane w I linii (DIII), mogą być rozważone w II/III linii (CIIu);</li> <li><b>cydofowir</b> (5 mg/kg/tydzień) – II/III linia leczenia ze względu na nefrotoksyczność (BIIu).</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥2 tyg. + terapia podtrzymująca do momentu ustąpienia wiremii.</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> (AIIu);</li> <li><b>foskarnet</b> – gdy oporność lub zła tolerancja gancyklowiru (AIII);</li> <li><b>IVIg</b> – tylko jako terapia dodana w postaci choroby CMV przebiegającej z zapaleniem płuc (CIII);</li> <li><b>cydofowir</b> – II/III linia leczenia (BIIu);</li> <li><b>foskarnet + gancyklowir</b> – w pełnych dawkach, II/III linia leczenia (BIIu);</li> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> – może być stosowany z wyjątkiem pacjentów z ciężką żołądkowo-jelitową GvHD (BIII).</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>leflunomid</b> lub <b>artesanat</b> – w przypadku braku odpowiedzi lub wystąpienia oporności na inne leki II lub III linii (CIII);</li> <li>IVIg – nie jest zalecana jako uzupełnienie terapii II/III linii (DIII);</li> <li><b>MBV</b> – w trakcie badań klinicznych;</li> <li>letermovir lub brincidofovir – niewystarczające dane do sformułowania zaleceń.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>
<b>BSH 2013 (Wielka Brytania) [57]</b>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dożylny <b>gancyklowir</b> – I linia leczenia (1A);</li> <li>doustny <b>walgancyklowir</b> – może być stosowany zamiast gancyklowiru przy prawidłowym lub tylko minimalnie zaburzonym wchłanianiu z przewodu pokarmowego (1A);</li> <li><b>foskarnet</b>, – w przypadku wystąpienia neutropenii lub niepowodzenia leczenia gancyklowirem (1A);</li> <li><b>cydofowir</b> – III linia leczenia, gdy brak odpowiedzi lub tolerancji gancyklowiru i foskarnetu (2B).</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>gancyklowir</b> (5 mg/kg BID +IVIg) – gdy <i>de novo</i> rozpoznana choroba CMV (1B);</li> <li><b>foskarnet</b> (90 mg/kg BID +IVIg) – gdy <i>de novo</i> rozpoznana choroba CMV (1B);</li> <li>redukcja leków immunosupresyjnych (1B);</li> <li><b>gancyklowir</b> (7,5 mg/kg BID) – gdy choroba CMV rozwinęła się pomimo leczenia wyprzedzającego;</li> <li><b>foskarnet + gancyklowir</b>;</li> <li><b>cydofowir</b> – w przypadku nieskuteczności terapii gancyklowirem.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥2 tyg. + terapia podtrzymująca.</li> </ul>	<p><u>Dostępne terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>cydofowir</b>;</li> <li><b>MBV + foskarnet</b>;</li> <li><b>MBV + cydofowir</b>.</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ND</li> </ul>

Kolorem szarym oznaczono dokumenty, które zarchiwizowano, gdyż nie odpowiadają aktualnej praktyce klinicznej (BSH 2013) lub nie są udostępnione na oficjalnych stronach Towarzystw/Organizacji – prawdopodobnie można je uznać jako dokumenty, które utraciły moc

CMV-Ig – swoista immunoglobulina anty-CMV; IVIg – immunoglobulina dożylna; QNAT (ang. *quantitative nucleic acid amplification test*) – test ilościowy amplifikacji kwasów nukleinowych

Klasyfikacja dowodów wg ESCMID (przyjęta w wytycznych ECIL7):

Stopień A – silna rekomendacja;

Stopień B – umiarkowana rekomendacja;

Stopień C – marginalna rekomendacja;

Stopień D – nierekomendowane.

Poziom I – badania RCT;

Poziom II – badania kliniczne bez randomizacji; badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (preferowane z więcej niż jednego ośrodka); serie przypadków; istotne wyniki z badań bez grupy kontrolnej;

IIr – meta-analiza lub przegląd systematyczny badań RCT;

IIl – wyniki przyjęte w oparciu o badania przeprowadzone w innej kohorcie lub podobnej immunokompetencji;

IIh – porównanie z historyczną grupą kontrolną;

IIu – badanie bez grupy kontrolnej;

IIa – abstrakt konferencyjny prezentowany na wydarzeniu o zasięgu międzynarodowym.

Poziom III – opinie ekspertów, opisy przypadków, konsensus ekspertów.

Klasyfikacja dowodów wg BSH:

Stopień A – wysoka jakość dowodów;

Stopień A – umiarkowana jakość dowodów;

Stopień A – niska jakość dowodów;

Stopień A – bardzo niska jakość dowodów.

Stopień 1 – silna rekomendacja;

Stopień 2 – słaba rekomendacja.



## 5. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 5.1. Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie dostęp do leczenia CMV w Polsce dla pacjentów po transplantacji SOT lub HSCT możliwy jest w ramach:

- listy leków refundowanych (wykaz A – leki dostępne w aptece na receptę);
- hospitalizacji (świadczenie „ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu >3 dni”);
- importu docelowego.

W zakresie wskazań pozarejestacyjnych, **walgancyklowir** jako produkt leczniczy **Valhit** oraz w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej – produkt leczniczy **Valcyte** refundowane są w **leczeniu zakażenia CMV po transplantacji narządów lub szpiku** (Tabela 12, Aneks A) [58].

Dodatkowo, produkty lecznicze zawierające substancje czynne **gancyklowir** i **foskarnet** mogą być finansowane dla pacjentów **hospitalizowanych** w ramach świadczenia (kod produktu 5.52.01.0001463) „**ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego – diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu >3 dni**” dostępnego w Katalogu produktów odrębnych [59].

Natomiast **cydofowir**, może być sprowadzany **w trybie importu docelowego** i stosowany w ramach hospitalizacji [59].

Poza tym, w populacji pacjentów, u których nie wystąpiło dotychczas zakażenie CMV ale znajdują się w grupie ryzyka, ze względu na to, że są seropozytywnymi względem CMV biorcami HSCT, refundowany jest **letermowir**. **Profilaktyka reaktywacji CMV** dostępna jest zgodnie z zapisami PrL B.132.

**Tabela 12.**  
**Zakres wskazań refundacyjnych dla leków stosowanych we wskazaniu zakażenie CMV u pacjentów poddawanych przeszczepom [58]**

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Wskazanie	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Kategoria dostępności
Valganciclovirum	Valcyte	<p><b>Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsnych</b> - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej;</p> <p><b>Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepem nerek</b> - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej</p>	<p>&lt;1&gt;zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej;</p> <p>&lt;2&gt;<b>zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie</b> - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej;</p> <p>zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej</p>	Rp (wydawane z przepisu lekarza)
	Valhit	<p>&lt;1&gt;<b>Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsnych</b> - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie</p>	<p>zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie;</p> <p><b>zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie;</b></p> <p>zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie</p>	Rp (wydawane z przepisu lekarza)

## 5.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania MBV w leczeniu zakażenia i (lub) choroby CMV u pacjentów po SOT lub 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), Niemiec (IQWiG) oraz Australii (PBAC).

Dotychczas nie prowadzono oceny zasadności finansowania MBV w przedmiotowym wskazaniu w AOTMiT. Pozostałe agencje, albo pozytywnie zaopiniowały finansowanie MBV ze środków publicznych (NICE, SMC, CADTH, HAS, IQWiG), wskazując na niezaspokojone potrzeby pacjentów, albo są w trakcie przygotowania stanowisk (PBAC).

Podsumowanie odnalezionych rekomendacji wraz z uzasadnieniem zamieszczono w tabeli (Tabela 13).

Tabela 13.  
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania produktu leczniczego Livtency (maribawir)

Agencja HTA	Rekomendacja	Uzasadnienie
<b>NICE (Wielka Brytania)</b> styczeń 2023 [60]	<b>Pozytywna</b>	Zauważono istnienie niewystarczającej liczby opcji terapeutycznych dla dorosłych pacjentów z potransplantacyjnym zakażeniem CMV, którzy nie odpowiadali na dostępne leczenie. Dane z badań klinicznych, o ograniczonej pewności, wskazywały na lepszą eliminację wirerii CMV przy zastosowaniu MBV niż IAT. Uzyskano akceptowalny wynik analizy kosztów-efektywności.
<b>SMC (Szkocja)</b> październik 2023 [61]	<b>Pozytywna</b>	Na podstawie analizy dostępnych dowodów wydano pozytywną rekomendację dla MBV we wskazaniu zgodnym z rejestracyjnym. Dowody skuteczności MBV pochodzą m.in. z badania III fazy, w którym wykazano znaczącą poprawę w zakresie eliminacji wirerii po 8 tyg. terapii MBV w porównaniu z IAT. Rekomendacja ma zastosowanie zgodnie z programem dostępu NHS <i>Scotland Patient Access Scheme</i> obowiązującym w Szkocji.
<b>CADTH (Kanada)</b> listopad 2022 [62]	<b>pozytywna, po spełnieniu określonych warunków</b>	Podkreślono istnienie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej u dorosłych pacjentów z potransplantacyjnym zakażeniem CMV, którzy nie odpowiadali na dostępne leczenie. Wyniki badania klinicznego wskazywały na eliminację wirerii u większego odsetka pacjentów leczonych MBV niż IAT, a efekt leczenia wraz z kontrolą objawów utrzymywał się w czasie obserwacji. Wskazano, że populacja pacjentów z nietolerancją leczenia lub zagrażającymi życiu AE po zastosowaniu innych dostępnych leków przeciw CMV z największym prawdopodobieństwem odpowiedzą na leczenie MBV. Zalecono zmniejszenie ceny leku.
<b>HAS (Francja)</b> marzec 2023 [63]	<b>Pozytywna</b>	Zwrócono uwagę na istnienie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej u dorosłych pacjentów z potransplantacyjnym zakażeniem CMV, którzy nie odpowiadali na dostępne leczenie. Terapia MBV może warunkować umiarkowaną korzyść w tym zakresie. Zalecono wykonanie testu genetycznego u pacjentów leczonych uprzednio (wal)gancyklowirem celem wykrycia mutacji oporności na MBV (UL97), a w przypadku jej stwierdzenia zaprzestanie przyjmowania MBV.

Agencja HTA	Rekomendacja	Uzasadnienie
<b>IQWiG (Niemcy)</b> czerwiec 2023 [64]	<b>istnienie niewielkiej korzyści dodanej</b>	Wskazano na istnienie istotnej klinicznie i statystycznie przewagi MBV nad IAT w zakresie eliminacji wirerii i zmniejszenia ryzyka wystąpienia AE prowadzących do przerwania leczenia.
<b>PBAC (Australia)</b> listopad 2023 [65]	<b>w ocenie; konsultacje publiczne: listopad 2023</b>	nd

**AKTUALIZACJA:**

W listopadzie 2023 roku ukazała się negatywna rekomendacja australijskiej agencji PBAC w sprawie finansowania MBV ze środków publicznych. Decyzja była podyktowana niepewnością związaną z ograniczeniami rejestracyjnego badania randomizowanego oraz dużą niepewnością związaną z założeniami przyjętymi w ramach analizy ekonomicznej [66].

## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja

Dorośli pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepieniu narządu litego (SOT), u których wystąpiło zakażenie CMV i (lub) choroba wywołana CMV niereagująca (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet. Populację zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym EMA [29].

Definicja populacji docelowej odpowiada zapisom uzgodnionego programu lekowego. Szczegółowe kryteria zaproponowane w programie (np. dotyczące definicji braku skuteczności wcześniejszego leczenia) mają doszczegółowić populację pacjentów względem wskazania rejestracyjnego i uporządkować warunki rekrutacji do programu lekowego. Jednak co do zasady odnoszą się one do tej samej grupy pacjentów.

### 6.2. Interwencja

Maribawir (produkt leczniczy Livtency) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem – 400 mg (dwie tabletki 200 mg) BID, co oznacza dawkę dobową 800 mg, przez 8 tygodni. Czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta [29].

### 6.3. Komparatory

Komparatorami dla MBV w ramach analiz HTA będą, stosowane zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem i/lub praktyką kliniczną, następujące substancje czynne:

- gancyklowir;
- walgancyklowir;
- foskarnet;
- cydofowir.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku pacjentów po przeszczepieniach narządów lub szpiku, u których rozpoznano zakażenie lub chorobę spowodowaną CMV niereagującą (z opornością lub bez) na stosowane leczenie, postępowanie obejmuje dostosowanie dawkowania przyjmowanego

leku, zmianę dotychczas stosowanej substancji czynnej na inną lub rozpoczęcie terapii skojarzonej. W pierwszej kolejności zalecany jest zwykle gancyklowir, walgancyklowir lub foskarnet, a w kolejnych liniach leczenia – cydofowir lub leczenie skojarzone (np. gancyklowir + foskarnet). Foskarnet zalecany jest zwykle po potwierdzeniu mutacji UL97, a cydofowir – gdy wykryto mutacje UL54. Aktualnie w Polsce, walgancyklowir refundowany jest w zakresie wskazań pozarejestacyjnych. Dodatkowo, dostępne jest świadczenie (kod produktu 5.52.01.0001463), w ramach którego hospitalizowani pacjenci mogą być leczeni gancyklowirem lub foskarnetem. Z kolei cydofowir, może być dostępny na zasadach importu docelowego, w lecznictwie szpitalnym w Polsce.

Substancja czynna letermowir, nie stanowi komparatora w niniejszej analizie ponieważ jest refundowana i zalecana w profilaktyce CMV, a nie w leczeniu zakażenia i (lub) choroby wywołanej CMV. Pacjenci mogą otrzymywać letermowir w ramach PrL B.132. po przeprowadzeniu HSCT, zanim wystąpi u nich reaktywacja CMV, nie stanowią zatem populacji docelowej.

## 6.4. Punkty końcowe

Skuteczność:

- potwierdzona eliminacja wirerii CMV;
- eliminacja wirerii CMV wraz z kontrolą objawów;
- czas do pierwszej potwierdzonej eliminacji wirerii CMV;
- nawrót wirerii, w tym klinicznie istotny;
- wystąpienie oporności na MBV;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z powodu choroby CMV;
- czas trwania terapii.

Bezpieczeństwo:

- AE ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii, prowadzące do utraty z badania;
- SAE ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii, zgon, zgon związany z leczeniem;
- poszczególne AE, które wystąpiły u >5% pacjentów w jakimkolwiek ramieniu.

Terapie stosowane w leczeniu zakażeń CMV ocenia się m.in. pod kątem zmiany poziomu wirerii. Zgodnie z międzynarodowymi zalecaniami postępowania w zakażeniach CMV, ocena poziomu wirerii jest uznawana za surogatowy punkt końcowy, stosowany w badaniach klinicznych [67]. Z punktu widzenia oceny skuteczności leczenia przeciwwirusowego, równie istotne jest utrzymanie efektu terapii w czasie i ryzyko nawrotu. W analizach uwzględnione zostaną także twarde punkty końcowe, związane z wystąpieniem zgonu. Równie istotna jest ocena profilu bezpieczeństwa terapii, która zostanie przeprowadzona w oparciu o ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania terapii, prowadzących do utraty z badania),

a także AE szczególnego zainteresowania, określonych w charakterystykach produktów leczniczych ocenianych substancji czynnych, jako występujące często i bardzo często (m.in. dysgeusia, biegunka, nudności, wymioty, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, ostra niewydolność nerek).

## 6.5. Metodyka

- Badania kliniczne z randomizacją porównujące bezpośrednio MBV względem komparatorów;
- Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MBV w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- Przeglądy systematyczne dla interwencji.

## 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

### 7.1. Maribawir

#### **GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA**

Leki przeciwwirusowe stosowane ogólnie, leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym; kod ATC: J05AX10 [29].

#### **MECHANIZM DZIAŁANIA**

Produkt leczniczy Livtency jest konkurencyjnym inhibitorem kinazy białkowej UL97. Inhibicja UL97 występuje w fazie replikacji wirusowego DNA. Maribawir poprzez konkurencyjne hamowanie wiązania ATP z miejscem wiązania ATP kinazy serynowo-treoninowej UL97 prowadzi do jej zahamowania. W konsekwencji zniesione zostaje działanie fosfotransferazy, a co za tym idzie zahamowane zostaje dojrzewanie, enkapsydacja oraz wydostawanie się DNA wirusa cytomegalii z jądra komórkowego [29].

#### **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana [29].

#### **WSKAZANIA DO STOSOWANIA**

Leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT) [29].

#### **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA**

Produkt leczniczy Livtency przyjmowany jest doustnie, w dawce 400 mg (dwie tabletki 200 mg) BID, co oznacza dawkę dobową 800 mg, przez 8 tyg. Czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne poszczególnych pacjentów [29].



## PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Jednoczesne podawanie z gancyklowirem lub walgancyklowirem [29].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Do najczęściej zgłaszanych AE, występujących u co najmniej 10% pacjentów w badaniu klinicznym dla MBV należały: zaburzenia smaku (46%), nudności (21%), biegunka (19%), wymioty (14%) i zmęczenie (12%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka (2%) i nudności, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych i wymioty (wszystkie objawy występują z częstością >1%). Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14) [29].

Tabela 14.  
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia MBV [29]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zaburzenia smaku, biegunka, nudności, wymioty, zmęczenie	ból głowy, ból w nadbrzuszu, zmniejszenie apetytu, zwiększenie poziomu leków immunosupresyjnych, zmniejszenie masy ciała

## STATUS REJESTRACYJNY I PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Maribawir ma status leku sierociego, początkowo nadany przez EMA 18. grudnia 2007 r. we wskazaniu profilaktyka choroby wywołanej przez CMV u pacjentów z grupy ryzyka z nieprawidłową odpornością komórkową [68]. W Ameryce, FDA przyznała status leku sierociego dla MBV 7. czerwca 2011 r. w leczeniu istotnej klinicznie wirerii CMV i choroby CMV u pacjentów z grupy ryzyka [69]. Po dwóch latach, 7. czerwca 2013 r. w Europie, MBV otrzymał status leku sierociego we wskazaniu leczenie choroby wywołanej przez CMV u pacjentów z nieprawidłową odpornością komórkową [70]. Od 16. września 2022 r. w związku z rejestracją MBV we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy, status leku sierociego został podtrzymany w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet wśród pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu łitego (SOT) [47].

Produkt leczniczy Livtency, został dopuszczony do obrotu w dniu 9. listopada 2022 r. Podmiot odpowiedzialny: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch [29]. Produkt leczniczy Livtency jest wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [21].

## STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. [58] substancja czynna MBV nie jest finansowana ze środków publicznych.

## 7.2. Gancyklowir

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, preparaty działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy), kod ATC: J05AB06 [19, 20, 22].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny, na którego działanie wrażliwe są ludzkie wirusy: CMV, wirus opryszczki zwykłej typu 1 i 2 (HSV 1 i HSV 2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV 6, HHV 7, HHV 8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus Varicella zoster (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (WZW B). W komórkach zakażonych wirusem CMV, gancyklowir jest początkowo fosforylowany przez wirusową kinazę białkową UL97 do monofosforanu gancyklowiru. Dalsza fosforylacja, przebiegająca z udziałem kilku komórkowych kinaz, prowadzi do wytworzenia trifosforanu, który jest następnie powoli metabolizowany wewnątrzkomórkowo. Wykazano, że metabolizm trifosforanu zachodzi w komórkach zakażonych m.in. wirusem CMV, z okresem półtrwania leku po usunięciu zewnątrzkomórkowego gancyklowiru wynosi od 6 do 24 godzin. Fosforylacja gancyklowiru zależy w znacznym stopniu od kinazy wirusowej, dlatego ma miejsce przede wszystkim w komórkach zakażonych wirusem. Działanie wirusostatyczne gancyklowiru wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w dwóch mechanizmach. Pierwszym z nich jest kompetencyjne zahamowanie wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa, przebiegającego z udziałem polimerazy DNA, a drugim – wbudowywanie trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, co powoduje zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA [19, 20, 22].

### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [19, 20, 22].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Gancyklowir jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w:

- leczeniu choroby cytomegalowirusowej (wywołanej CMV) u pacjentów z obniżoną odpornością;
- zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów z immunosupresją spowodowaną lekami (np. po przeszczepieniu narządu lub chemioterapii nowotworu) [19, 20, 22].

Gancyklowir jest również wskazany do stosowania od urodzenia w:

- zapobieganiu chorobie CMV wg schematu profilaktyki uniwersalnej u pacjentów z immunosupresją spowodowaną lekami (np. po przeszczepieniu narządu lub chemioterapii nowotworu) [19, 20, 22].

Z uwzględnieniem oficjalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania leków przeciwwirusowych [19, 20, 22].

## **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA**

### ***Leczenie choroby CMV***

Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku  $\geq 12$  lat z prawidłową czynnością nerek:

- Leczenie początkowe: 5 mg/kg mc. IV podawane w ciągu jednej godziny, co 12 godzin przez okres od 14 do 21 dni;
- Leczenie podtrzymujące: 5 mg/kg mc. IV podawane w ciągu jednej godziny, raz na dobę przez 7 dni w tygodniu lub 6 mg/kg mc. raz na dobę przez 5 dni w tygodniu. Czas trwania leczenia podtrzymującego należy określić indywidualnie, w zgodzie z lokalnymi wytycznymi postępowania terapeutycznego;
- Leczenie progresji choroby: u każdego pacjenta z progresją choroby wywołanej przez wirusa cytomegalii, podczas leczenia podtrzymującego lub z powodu odstawienia leczenia gancyklowirem, można ponownie rozpocząć leczenie według schematu leczenia początkowego;
- Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w odpowiednich ChPL [19, 20, 22].

## **PRZECIWSKAZANIA**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, walgancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Karmienie piersią [19, 20, 22].

## **ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

U pacjentów przyjmujących gancyklowir do najcięższych i najczęściej występujących AE należą reakcje hematologiczne, w tym neutropenia, niedokrwistość oraz małopłytkowość. Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15) [19, 20, 22].

Tabela 15.  
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia gancyklowirem [19, 20, 22]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia wywołane przez <i>Candida</i> , w tym kandydoza jamy ustnej; zakażenie górnych dróg oddechowych	posocznica, grypa, zakażenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, niedokrwistość	małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	nd	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	nd	depresja, stan splątania, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenna, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje, neuropatia obwodowa, napady drgawkowe, zawroty głowy
Zaburzenia oka	nd	obrzęk płamki żółtej, odwarstwienie siatkówki, zmętnienie w ciele szklistym, ból oka, zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	nd	ból ucha
Zaburzenia naczyniowe	nd	niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha	ból w górnej części brzucha, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, utrudnione połykanie, niestrawność, wzdęcie brzucha, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nd	nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zapalenie skóry	pocenie nocne, świąd, wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	nd	ból pleców, bóle mięśni, bóle stawów, skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	nd	zmniejszenie klirensu kreatyniny, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, gorączka	dreszcze, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie, osłabienie

## STATUS REJESTRACYJNY I PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Tabela 16.

Produkty lecznicze zawierające gancyklowir dopuszczone do stosowania na terytorium Polski [19–22]

Nazwa produktu	Podmiot odpowiedzialny/ Importer równoległy	Data rejestracji	Typ procedury
Cymevene	InPharm Sp. z o.o.	16.11.1995	IR
	CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH		MRP
Ganciclovir Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	28.01.2020	DCP
Ganciclovir Delfarma	Delfarma Sp. z o.o.	bd	NAR

DCP – procedura zdecentralizowana; IR – import równoległy; MRP – procedura wzajemnego uznania; NAR – procedura narodowa

## STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkty lecznicze zawierające gancyklowir są stosowane w lecznictwie zamkniętym Lz [21].

## 7.3. Walgancyklowir

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy); kod ATC: J05A B14 [23–26].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Walgancyklowir jest L-walilowym estrem gancyklowiru (prolekiem). Po podaniu doustnym, walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru przez jelitowe i wątrobowe esterazy [23–26]. Mechanizm działania gancyklowiru opisano w rozdziale 7.2.

### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana [23–26].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

- początkowe i podtrzymujące leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki u dorosłych pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS);
- zapobieganie chorobie CMV u niezakażonych wirusem cytomegalii dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18 lat), którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięsisty od dawcy zakażonego CMV [23–26].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Walgancyklowir przyjmowany jest doustnie, w dawce 900 mg BID jest terapeutycznie równoważna dawce dożylniej gancyklowiru 5 mg/kg masy ciała BID. Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w odpowiednich ChPL [23–26].

## PRZECIWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na walgancyklowir, gancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Ponieważ budowa chemiczna walgancyklowiru jest podobna do acyklowiru i walacyklowiru, istnieje możliwość nadwrażliwości krzyżowej na te substancje. Dlatego też stosowanie walgancyklowiru jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na acyklowir i walacyklowir;
- Okres karmienia piersią [23–26].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, który po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Można się spodziewać, że wszelkie zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem gancyklowiru będą również występować w przypadku walgancyklowiru. Najczęściej występującymi AE obserwowanymi podczas stosowania walgancyklowiru były neutropenia, niedokrwistość oraz biegunka. Podawanie walgancyklowiru związane jest z większym ryzykiem występowania biegunki niż podanie dożylne gancyklowiru. Dodatkowo stosowanie walgancyklowiru jest związane z większym ryzykiem wystąpienia neutropenii i leukopenii niż podanie doustne gancyklowiru. Zdarzenia niepożądane obserwowane bardzo często i często w badaniach klinicznych dotyczących walgancyklowiru i gancyklowiru w postaci doustnej lub dożylniej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17) [23–26].

Tabela 17.  
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia walgancyklowirem [23–26]

Klasyfikacja	Częstość występowania	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych	posocznica, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie układu moczowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, niedokrwistość	małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	nd	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	nd	depresja, stan splątania, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsensowność, zaburzenia odczuwania smaku, parestezje, osłabienie czucia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, napady drgawkowe

Klasyfikacja	Częstość występowania	
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia oka	nd	zaburzenia widzenia, obrzęk płamki, odwarstwienie siatkówki, zmętnienia w ciele szklistym, ból oka, zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	nd	ból ucha
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, duszność	nd
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha	ból nadbrzusza, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, utrudnione połykanie, owrzodzenie jamy ustnej, rozdęcie brzucha, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nd	nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie we krwi aktywności fosfatazy alkalicznej i (lub) aminotransferazy asparaginianowej i (lub) aminotransferazy alaninowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zapalenie skóry	nocne poty, świąd, wysypka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	nd	bóle pleców, bóle mięśni, bóle stawów, skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	nd	zmniejszenie klirensu kreatyniny, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zaburzenie czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, uczucie zmęczenia	dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie, astenia

## STATUS REJESTRACYJNY I PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Tabela 18.  
Produkty lecznicze zawierające walgancyklowir [23–26]

Nazwa produktu	Podmiot odpowiedzialny / importer równoległy	Data rejestracji	Typ procedury
Ceglar	Sandoz GmbH	10.02.2015	DCP
	Delfarma Sp. z o.o.		IR
Valcyclox	STADA Arzneimittel AG	06.07.2015	DCP
Valcyte	CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH	03.09.2014	MRP
Valhit	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	18.07.2016	DCP

MRP – procedura wzajemnego uznania; IR – import równoległy; DCP – procedura zdecentralizowana

## STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. produkty lecznicze Valcyte oraz Valhit są refundowane w ramach katalogu A [58].

## 7.4. Foskarnet

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Ogólne środki przeciwnieinfekcyjne do użytku ogólnoustrojowego; leki przeciwwirusowe do użytku ogólnoustrojowego; pochodne kwasu fosfonowego, kod ATC: J05AD01 [27].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Foskarnet ma bardzo szeroki zakres działania, działa na grupę fosforanową, hamuje wzrost wszystkich znanych ludzkie wirusy z grupy opryszczki: wirusa opryszczki pospolitej typu 1 i 2, ludzkiego wirusa opryszczki 6, wirusa ospy wietrznej i półpaśca, wirusa Epsteina-Barra i CMV, a także niektórych retrowirusów, w tym ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) w stężeniach nie wpływających na wzrost komórek prawidłowych. Sześciowodna sól sodowa foskarnetu hamuje również wirusową polimerazę DNA wirusa zapalenia wątroby typu B [27].

### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji [27].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Foskarnet należy stosować wyłącznie u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS), w przypadku:

- choroby zagrażającej życiu lub wzrokowi wywołanej przez CMV. Leczenie należy stosować tylko w przypadku wykrycia wirusa cytomegalii;
- w ostrych zakażeniach śluzówkowo-skórnych wywołanych przez wirusy opryszczki pospolitej (HSV) opornych na acyklowir. Foskarnet należy zastosować, jeśli nie ma medycznie akceptowalnych alternatyw terapeutycznych. Ze względu na profil ryzyka substancji czynnej wymagane jest ścisłe wskazanie. W przypadku nawrotu, konieczne jest sprawdzenie występowania oporności na acyklowir [27].

### DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Foskarnet podawany jest dożylnie, w przypadku zakażenia CMV u dorosłych stosuje się:

- terapię indukcyjną w dawce 60 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę co 8 godzin lub w dawce 90 mg/kg mc. dwa razy na dobę co 12 godzin. Czas trwania infuzji foskarnetu sodowego sześciowodnego w dawce 60 mg/kg masy ciała nie może być krótszy niż 1 godzina, a w dawce 90 mg/kg masy ciała nie może być krótszy niż 2 godziny;
- terapię podtrzymującą w dawce 90–120 mg/kg masy ciała raz na dobę przez 2 godziny. Leczenie należy rozpocząć od dawki 90 mg foskarnetu sodowego sześciowodnego/kg mc. i



można ją zwiększyć do 120 mg foskarnetu sodowego sześciowodnego/kg mc., jeśli zapalenie siatkówki postępuje, a lek jest dobrze tolerowany. Pacjenci, u których progresja zapalenia siatkówki wystąpi podczas leczenia podtrzymującego, mogą być ponownie leczeni według schematu indukcyjnego. Po ustabilizowaniu się stanu pacjenta można rozpocząć terapię podtrzymującą [27].

## PRZECIWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych [27].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Większość pacjentów otrzymujących foskarnet ma poważnie obniżoną odporność i ma poważne infekcje wirusowe. Stan fizyczny pacjenta, nasilenie choroby podstawowej, inne infekcje i jednoczesne terapie przyczyniają się do występowania obserwowanych AE. Zdarzenia niepożądane obserwowane bardzo często i często w badaniach klinicznych dla foskarnetu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19) [27].

Tabela 19.  
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia foskarnetem [27]

Klasyfikacja	Częstość występowania	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	granulocytopenia, niedokrwistość	leukopenia, trombocytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	nd	posocznica
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt, hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia	hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, hiperkalcemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	nd	agresja, lęk, pobudzenie, stan dezorientacji, depresja, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy, parestezje	nieprawidłowa koordynacja, drgawki, niedoczulica, mimowolne skurcze mięśni, neuropatia obwodowa, drżenie
Zaburzenia serca	nd	kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	nd	nadciśnienie, niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył <sup>a</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty	ból brzucha, zaparcia, niestrawność, zapalenie trzustki, krwawienie z przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nd	zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	nd	bóle mięśni

Klasyfikacja	Częstość występowania	
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	nd	zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek, bolesne oddawanie moczu, wielomocz, białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nd	dyskomfort i owrzodzenie narządów płciowych <sup>b</sup>
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia, dreszcze, zmęczenie, gorączka	złe samopoczucie, obrzęk, ból w klatce piersiowej <sup>c</sup> , ból w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmniejszone stężenie hemoglobiny	zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, nieprawidłowy elektrokardiogram, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności lipazy

a) Obserwowano zakrzepowe zapalenie żył obwodowych po infuzji nierozcieńczonego roztworu foskarnetu sodowego sześciowodnego; b) sześciowodna sól sodowa foskarnetu jest wydalana w dużych stężeniach z moczem i może powodować znaczne podrażnienie i owrzodzenie okolicy narządów płciowych, zwłaszcza po długotrwałej terapii; c) zgłaszano przemijający ból w klatce piersiowej jako część reakcji na wlew foskarnetu sodowego sześciowodnego.

#### STATUS REJESTRACYJNY I PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Od 31.10.2022 r. foskarnet jest zarejestrowany w Polsce we wskazaniu innym niż będące przedmiotem niniejszej analizy, tj. wyłącznie u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS). Jednak Foskarnet sodium hexahydrate Tillomed jest również wskazany do stosowania u pacjentów poddanych przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. HSCT) w przypadku braku adekwatności leczenia pierwszej linii i u których nie można rozważyć leczenia gancyklowirem: we wczesnym etapie leczenia wirerii CMV u pacjentów wysokiego ryzyka oraz w leczeniu zakażenia CMV. Podmiot odpowiedzialny: Tillomed Pharma GmbH, Produkt leczniczy Foskarnet sodium hexahydrate Tillomed jest wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [21].

#### STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Foskarnet sodium hexahydrate Tillomed jest stosowany w lecznictwie zamkniętym Lz [21].

## 7.5. Cydofowir

#### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydy i nukleotydy z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AB12 [28].

## **MECHANIZM DZIAŁANIA**

Cydofowir hamuje replikację wirusa CMV poprzez wybiórcze hamowanie syntezy wirusowego DNA. Dane biochemiczne potwierdzają, że dwufosforan cydofowiru, aktywny metabolit cydofowiru, wybiórczo hamuje polimerazę DNA wirusów HSV-1, HSV-2 i CMV. Dwufosforan cydofowiru hamuje polimerazy tych wirusów w stężeniach, które są od 8 do 600 razy niższe od stężeń potrzebnych do hamowania ludzkich komórkowych polimeraz DNA alfa, beta i gamma. Wbudowanie cydofowiru w wirusowy DNA powoduje zmniejszenie tempa syntezy wirusowego DNA. Cydofowir wnika do komórek w mechanizmie pinocytozy i jest fosforylowany do monofosforanu, a następnie do dwufosforanu cydofowiru. Dodatkowo powstaje fosforylocholinowa pochodna cydofowiru. Metabolizm cydofowiru, w przeciwieństwie do gancyklowiru, nie jest zależny od zakażenia wirusowego, ani też nie jest przez zakażenie wirusowe ułatwiany. Wydłużone działanie antywirusowe cydofowiru zależy od okresu półtrwania metabolitów, dwufosforan cydofowiru utrzymuje się w komórce z okresem półtrwania wynoszącym 17–65 godzin, a pochodne fosforylocholinowe mają okres półtrwania wynoszący 87 godzin [28].

## **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [28].

## **WSKAZANIA DO STOSOWANIA**

Leczenie zapalenia siatkówki wywołanego CMV u pacjentów z nabytym zespołem upośledzenia odporności (AIDS) bez niewydolności nerek. Cydofowir może być stosowany jedynie w przypadkach, gdy nie można zastosować innego leku [28].

## **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA**

Cydofowir podawany jest dożylnie. Przed każdym podaniem leku należy sprawdzić stężenie kreatyniny w surowicy oraz poziom białka w moczu. Produkt leczniczy Vistide musi być podawany z probenecydem podawanym doustnie oraz z roztworem chlorku sodu podawanym dożylnie. Zalecany sposób dawkowania cydofowiru u osób dorosłych:

- leczenie wstępne: 5 mg/kg masy ciała (w postaci wlewu IV podawanego ze stałą szybkością przez 1 godzinę), lek podaje się raz w tygodniu przez dwa kolejne tygodnie;
- leczenie podtrzymujące: rozpoczyna się dwa tygodnie po zakończeniu leczenia wstępnego, zalecana dawka podtrzymująca cydofowiru wynosi 5 mg/kg masy ciała, lek podaje się raz na dwa tygodnie [28].

## **PRZECIWSKAZANIA**

- Nadwrażliwość na cydofowir lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- Cydofowir jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować probenecydu lub innych leków zawierających sulfonamidy;

- Niewydolność nerek;
- Jednoczesne stosowanie cydofowiru i innych potencjalnie nefrotoksycznych leków jest przeciwwskazane;
- Bezpośrednie dogońkowe wstrzyknięcie cydofowiru jest przeciwwskazane; może to spowodować istotne zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego i zaburzenia widzenia [28].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej opisywanym AE w badaniach klinicznych był białkomocz, który występował u 80% pacjentów. Dodatkowo, bardzo często występowały gorączka (43%), osłabienie (32%), nudności i wymioty (26%), zwiększenie stężenia kreatyniny (24%) i wysypka (19%). Zdarzenia niepożądane związane z dużym lub średnim prawdopodobieństwem ze stosowaniem cydofowiru przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20) [28].

Tabela 20.  
Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia cydofowirem [28]

Klasyfikacja	Częstość występowania	
	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia	nd
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	nd
Zaburzenia oka	nd	zapalenie tęczówki lub naczyńki; obniżenie ciśnienia śródgałkowego
Zaburzenia oddechowe	nd	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka
Zaburzenia skóry	łysienie, wysypka	nd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne	osłabienie, gorączka	dreszcze

## STATUS REJESTRACYJNY I PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Cydofowir nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce. Może być sprowadzany w ramach importu docelowego i stosowany w ramach hospitalizacji. Podmiot odpowiedzialny Gilead Sciences International Limited. Produkt leczniczy Vistide jest wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [59].

## STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Lek nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

## 8. Bibliografia

1. Medycyna Praktyczna. 14.4. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV). Sytuacje szczególne: osoby po SOT lub HSCT [w:] Szczeklik A., Gajewski P.; Interna Szczeklika 2022-2023. Kraków 2022.
2. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A. (2018) The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 102(6):900–931.
3. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych. Dostęp: <https://icd10.pl/> (11.6.2021).
4. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, Wijatyk A, Wu J, Boeckh M, Marty FM, Villano S. (2019) Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clinical Infectious Diseases* 68(8):1255–1264.
5. Pokorska-Śpiewak M, Niezgodą A, Gołkowska M, Czech-Kowalska J, Gruszczyński D, Dobrzańska A, Styczyński J, Marczyńska M. (2016) Recommendations for the diagnosis and treatment of CMV infections. Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. *Przegl Epidemiol* 70(2):297–310.
6. Jean Beltran PM, Cristea IM. (2014) The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics. *Expert Review of Proteomics* 11(6):697–711.
7. Durlík M, Grenda R, Jędrzejczak WW, Kaliciński P, Klinger M, Ołdakowska-Jedynak U, Podlasiński RB, Rutkowski B, Waszczuk-Gajda A, Zembala M. (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):89–99.
8. Lisowska-Mikołajków D, Mikołajków A, Reczuch J, Królak-Olejnik B. (2018) Zakażenie Wrodzone Wirusem Cytomegalii - Problem Wciąż Aktualny. *Dev Period Med* 22(1):49–57.
9. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TMV, Campos SV, Ramos JF, Latif AZA, Litvinov N, Maluf NZ, Filho HHC, Pannuti CS, Lopes MH, dos Santos VA, da Cruz Gouveia Linardi C, i in. (2015) Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics* 70(7):515–523.
10. Dęborska-Materkowska D, Durlík M. (2010) Leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji nerki. *Forum Neurologiczne* 3(3):162–168.
11. Kotton CN, Kamar N. (2023) New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease. *Infect Dis Ther* 12(2):333–342.
12. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, Mullane KM, Kotton C, Lundgren J, Komatsu TE, Lischka P, Josephson F, Douglas CM, Umeh O, Miller V, i in. (2019) Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases* 68(8):1420–1426.
13. Khawaja F, Spallone A, Kotton CN, Chemaly RF. (2023) Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium. *Clinical Microbiology and Infection* 29(1):44–50.
14. Tamzali Y, Pourcher V, Azoyan L, Ouali N, Barrou B, Conti F, Coutance G, Gay F, Turret J, Boutolleau D. (2023) Factors Associated With Genotypic Resistance and Outcome Among Solid Organ Transplant Recipients With Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transpl Int* 36:11295.
15. Razonable RR, Humar A. (2019) Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 33(9):1–23.
16. 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. *Clinical Microbiology and Infection* 21(12):1121.e9–1121.e15.
17. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, Limaye AP. (2017) Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases* 65(1):57–63.
18. Rajewski P, Dulęba K. (2019) Zakażenie wirusem cytomegalii w praktyce klinicznej - diagnostyka, objawy i leczenie w świetle aktualnej wiedzy. *Forum Zakażeń* 10(4):245–249.
19. Charakterystyka produktu leczniczego Cymevene (gancyklowir). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1643/characteristic> (25.11.2022).

20. Charakterystyka produktu leczniczego Ganciclovir Accord (gancyklowir). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39244/characteristic> (25.11.2022).
21. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (26.5.2023).
22. Charakterystyka produktu leczniczego Ganciclovir Delfarma (gancyklowir). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/48240/characteristic> (31.8.2023).
23. Charakterystyka produktu leczniczego Ceglar (walgancyklowir). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33112/characteristic> (25.11.2022).
24. Charakterystyka produktu leczniczego Valcyclox (walgancyklowir). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33707/characteristic> (25.11.2022).
25. Charakterystyka produktu leczniczego Valhit (walgancyklowir). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37361/characteristic> (25.11.2022).
26. Charakterystyka produktu leczniczego Valcyte (walgancyklowir). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32658/characteristic> (25.11.2022).
27. Charakterystyka produktu leczniczego Foscarnet Tillomed (foscarnet). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43656/characteristic> (25.11.2022).
28. Charakterystyka produktu leczniczego Vistide (cydofowir). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vistide-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vistide-epar-product-information_pl.pdf) (31.8.2023).
29. Charakterystyka produktu leczniczego Livtency (maribawir). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livtency-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livtency-epar-product-information_pl.pdf) (31.8.2023).
30. Hakki M. (2020) Moving Past Ganciclovir and Foscarnet: Advances in CMV Therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 15(2):90–102.
31. Santos CA, Vella J, Brennan DC. (2023) Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant patients. *UpToDate* Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-management-of-cytomegalovirus-disease-in-kidney-transplant-patients> (26.7.2023).
32. Zamora M. (2023) Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of cytomegalovirus infection in lung transplant recipients. *UpToDate* Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-cytomegalovirus-infection-in-lung-transplant-recipients> (26.7.2023).
33. Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon M-C, Garrigue I, Merville P, Mengelle C, Rostaing L, Saint Marcoux F, Essig M, Rerolle J-P, Cotin S, Germi R, Pillet S, Lebranchu Y, Turlure P, i in. (2010) Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *J Antimicrob Chemother* 65(12):2628–2640.
34. Grossi PA, Kamar N, Saliba F, Baldanti F, Aguado JM, Gottlieb J, Banas B, Potena L. (2022) Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplant Recipients: A Pre-COVID-19 Survey From the Working Group of the European Society for Organ Transplantation. *Transpl Int* 35:10332.
35. NICE. (2023) Single Technology Appraisal Maribawir for treating refractory or resistant cytomegalovirus infection after transplant [ID3900] Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11321033005> (26.9.2023).
36. Yin Z, Sun J, Yang Y, Xu N, Jiang L, Fan Z, Huang F, Shi P, Wang Z, Xuan L, Xu J, Liu Q, Yu G. (2022) Cidofovir, a choice for salvage treatment of cytomegalovirus infection in patients with haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 24(2):e13776.
37. Pierce B, Richardson CL, Lacleche L, Allen A, Ison MG. (2018) Safety and efficacy of foscarnet for the management of ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infections: A single-center study. *Transpl Infect Dis* 20(2):e12852.
38. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, Trollinger B, Shah P, Ambinder R, Neofytos D, Ostrander D, Forman M, Valsamakis A. (2016) Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation* 100(10):e74–e80.
39. Myhre H-A, Haug Dorenberg D, Kristiansen KI, Rollag H, Leivestad T, Åsberg A, Hartmann A. (2011) Incidence and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infections in 1244 Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 92(2):217.
40. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji „Poltransplant”. Dostęp: <https://www.poltransplant.pl/> (19.3.2023).
41. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (27.2.2023).
42. Siennicka J, Dunal-Szczepaniak M, Trzcińska A, Godzik P, Rosińska M. (2016) High Seroprevalence of CMV Among Women of Childbearing Age Implicates High Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection in Poland. *Polish Journal of Microbiology* 65(4):425–432.

43. Friel T. (2023) Epidemiology, clinical manifestations, and treatment of cytomegalovirus infection in immunocompetent adults. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-treatment-of-cytomegalovirus-infection-in-immunocompetent-adults> (26.7.2023).
44. Deborska-Materkowska D, Perkowska-Ptasinska A, Sadowska A, Gozdowska J, Ciszek M, Serwanska-Swietek M, Domagala P, Miszewska-Szyszkowska D, Sitarek E, Jozwik A, Kwiatkowski A, Durlik M. (2018) Diagnostic utility of monitoring cytomegalovirus-specific immunity by QuantiFERON-cytomegalovirus assay in kidney transplant recipients. BMC Infect Dis 18(1):179.
45. Ministerstwo Zdrowia. (2022) Program lekowy B.132. Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów, którzy byli poddani zabiegowi przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> (6.10.2023).
46. Wingard J, Bow E, Bogorodskaya. Overview of infections following hematopoietic cell transplantation. UpToDate Dostęp: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infections-following-hematopoietic-cell-transplantation?search=cytomegalovirus%20transplant&source=search\\_result&selectedTitle=30~150&usage\\_type=default&display\\_rank=30](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infections-following-hematopoietic-cell-transplantation?search=cytomegalovirus%20transplant&source=search_result&selectedTitle=30~150&usage_type=default&display_rank=30) (31.7.2023).
47. EMA. Livtency (maribavir) Orphan Maintenance Assessment Report. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/orphan-maintenance-report/livtency\\_-\\_orphan\\_maintenance\\_assessment\\_report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/orphan-maintenance-report/livtency_-_orphan_maintenance_assessment_report_en.pdf) (18.12.2023).
48. ██████████ (2023) Analiza wpływu na budżet. Livtency (maribawir) w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego lub krwiotwórczych komórek macierzystych.
49. Dębska-Ślizień A, Dębska-Materkowska D, Durlik M, Grenda R. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych. Red M Durlik, A Dębska-Ślizień. Warszawa 2024.
50. Dębska-Materkowska D, Durlik M, Grenda R, Kaliciński P, Klinger M, Ołdakowska-Jedynak U, Rowiński W, Rutkowski B, Zembala M. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych. Red M Durlik. Warszawa 2010.
51. British Transplantation Society. (2022) UK guideline on prevention and management of cytomegalovirus (CMV) infection and disease following solid organ transplantation. Dostęp: [https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/?utm\\_source=rss&utm\\_medium=rss&utm\\_campaign=uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation](https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation) (22.11.2022).
52. Lumbreras C, Manuel O, Len O, ten Berge IJM, Sgarabotto D, Hirsch HH. (2014) Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. Clinical Microbiology and Infection 20:19–26.
53. Wingard JR. (2023) Prevention of viral infections in hematopoietic cell transplant recipients. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-viral-infections-in-hematopoietic-cell-transplant-recipients> (31.7.2023).
54. Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, Michaels MG, Carpenter PA, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Boeckh M, Marty FM. (2021) American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3—Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. Transplantation and Cellular Therapy 27(9):707–719.
55. Yong MK, Shigle TL, Kim Y-J, Carpenter PA, Chemaly RF, Papanicolaou GA. (2021) American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4 - Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. Transplantation and Cellular Therapy 27(12):957–967.
56. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN. (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). The Lancet Infectious Diseases 19(8):e260–e272.
57. 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 haemopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 162(1):25–39.
58. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> (31.8.2023).

59. NFZ. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-12022dsoz,7474.html> (2.10.2023).
60. NICE. (2023) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Livtency (maribawir). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/chapter/1-Recommendations> (17.7.2023).
61. SMC. (2023) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Livtency (maribawir). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7863/maribavir-livtency-final-sept-2023-for-website.pdf> (30.10.2023).
62. CADTH. (2022) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Livtency (maribawir). Dostęp: <https://www.cadth.ca> (17.7.2023).
63. HAS. (2023) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Livtency (maribawir). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3419170/fr/livtency-maribavir-cmv](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419170/fr/livtency-maribavir-cmv) (17.7.2023).
64. IQWiG. (2023) Rekomendacja IQWiG w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Livtency (maribawir). Dostęp: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/906/#beschluesse> (17.7.2023).
65. PBAC. (2023) Konsultacje publiczne PBAC w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Livtency (maribawir). Dostęp: [https://ohta-consultations.health.gov.au/ohta/pbac-nov-2023/supporting\\_documents/Hard%20copyPBAC%20Consultation%20SurveyNov2023%20Meeting.docx](https://ohta-consultations.health.gov.au/ohta/pbac-nov-2023/supporting_documents/Hard%20copyPBAC%20Consultation%20SurveyNov2023%20Meeting.docx) (2.10.2023).
66. PBAC. (2024) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Livtency (maribawir). Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/maribavir-psd-nov-2023.pdf> (2.8.2024).
67. Natori Y, Alghamdi A, Tazari M, Miller V, Husain S, Komatsu T, Griffiths P, Ljungman P, Orchanian-Cheff A, Kumar D, Humar A, for the CMV Consensus Forum, Abichandani R, Alexander B, Avery R, i in. (2018) Use of Viral Load as a Surrogate Marker in Clinical Studies of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 66(4):617–631.
68. EMA. (2007) EU/3/07/519 - orphan designation for prevention of cytomegalovirus disease in patients with impaired cell-mediated immunity. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-07-519> (20.10.2023).
69. FDA. (2011) Maribavir (Livtency) designated/approved for treatment of clinically significant cytomegalovirus viremia and disease in at-risk patients. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=332210> (20.10.2023).
70. EMA. (2013) EU/3/13/1133 - orphan designation for treatment of cytomegalovirus disease in patients with impaired cell-mediated immunity. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-13-1133> (20.10.2023).



## 9. Spis tabel i rysunków

Tabela 1.	Wpływ stosowanej terapii immunosupresyjnej na reaktywację / replikację CMV [10].....	11
Tabela 2.	Opis leków najczęściej wykorzystywanych w leczeniu zakażenia/choroby CMV .....	17
Tabela 3.	Czas trwania terapii anty-CMV w populacji pacjentów niereagujących na dotychczasowe leczenie (z lub bez potwierdzonej oporności) – na podstawie selekcji badań [35] .....	19
Tabela 4.	Zestawienie pod kątem mechanizmu oporności leków przeciwwirusowych stosowanych w profilaktyce lub leczeniu CMV (Hakki 2020 [30]).....	20
Tabela 5.	Przeszczepienia allogeniczne komórek krwiotwórczych – dane Poltransplant i statystyki JGP .....	20
Tabela 6.	Przeszczepienia narządu litego – dane Poltransplant i statystyki JGP.....	21
Tabela 7.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w zakażeniach CMV niereagujących lub opornych na leczenie u pacjentów po przeszczepach.....	23
Tabela 8.	Wytyczne praktyki klinicznej – sposób definiowania zakażenia i (lub) choroby CMV niereagującej lub opornej na leczenie u pacjentów po SOT.....	25
Tabela 9.	Podsumowanie najważniejszych zaleceń terapeutycznych w leczeniu zakażenia i (lub) choroby CMV u pacjentów po SOT .....	28
Tabela 10.	Wytyczne praktyki klinicznej – sposób definiowania zakażenia CMV opornego na leczenie u pacjentów po HSCT .....	34
Tabela 11.	Podsumowanie zaleceń terapeutycznych w leczeniu zakażenia i (lub) choroby CMV u pacjentów po HSCT .....	36
Tabela 12.	Zakres wskazań refundacyjnych dla leków stosowanych we wskazaniu zakażenie CMV u pacjentów poddawanych przeszczepom [58].....	42
Tabela 13.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania produktu leczniczego Livtency (maribawir) .....	43
Tabela 14.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia MBV [29].....	49
Tabela 15.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia gancyklowirem [19, 20, 22].....	52
Tabela 16.	Produkty lecznicze zawierające gancyklowir dopuszczone do stosowania na terytorium Polski [19–22].....	53
Tabela 17.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia walgancyklowirem [23–26].....	54
Tabela 18.	Produkty lecznicze zawierające walgancyklowir [23–26].....	55
Tabela 19.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia foskarnetem [27].....	57
Tabela 20.	Częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia cydofowirem [28] .....	60
Tabela 21.	Leki dostępne na receptę, które są finansowane w terapii zakażenia CMV u pacjentów poddawanych przeszczepom [58].....	66
Rysunek 1.	Zakażenie CMV – etapy oraz efekty kliniczne [10].....	12
Rysunek 2.	Ocena ryzyka rozwoju choroby CMV i zgonu u pacjentów niepoddających się leczeniu anty-CMV (Liu 2015 [16]) .....	14
Rysunek 3.	Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera u pacjentów po SOT z opornością i bez oporności na gancyklowir (Fisher 2018 [17]) .....	14
Rysunek 4.	Postępowanie u pacjentów z ryzykiem zakażenia / aktywnym zakażeniem CMV [18].....	16

## Aneks A. Leki finansowane w terapii zakażenia CMV

Tabela 21.

Leki dostępne na receptę, które są finansowane w terapii zakażenia CMV u pacjentów poddawanych przeszczepom [58]

Substancja czynna	Nazwa produktu	Kod ATC / numer GTIN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Valganciclovirum	Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml	05902768001082	116.2	712,80	748,44	779,65	ryczałt; nieodpłatnie dla dzieci i młodzieży w wieku do 18. r.ż.; nieodpłatnie dla seniorów >65. r.ż.
Valganciclovirum	Valhit, tabl. powł., 450 mg	05909991284381	116.0	432,00	453,60	477,44	ryczałt; nieodpłatnie dla dzieci i młodzieży w wieku do 18. r.ż.; nieodpłatnie dla seniorów >65. r.ż.