



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 228/2013 z dnia 28 października 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Valcyte (valganciclovirum) pod postacią zawiesiny o 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV – przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte (Valganciclovirum) w zawieszynie o 50 mg/ml we wskazaniach wymienionych w zleceniu przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, z wyłączeniem jednakże wskazania atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą, mającego z punktu widzenia analizy retrospektywnej charakter jednostkowego zdarzenia klinicznego, bez podstaw do jego uogólniania.

Uzasadnienie

Wrodzone i nabyte zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) oraz ich powikłania stanowią poważny problem w zakresie zdrowia publicznego.

Istotnym zagadnieniem są również infekcje spowodowane przez wirus Epsteina-Barr (EBV), także w świetle powikłań po przeszczepieniu wątroby, z podejrzeniem w części przypadków choroby limfoproliferacyjnej.

Atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu niezgodnej grupowo wątroby od ojca powikłana zakrzepicą nie była rozważana w opracowaniu, ponieważ uznano, że jest to szczegółowe rozpoznanie wskazane we wniosku o wydanie zgody na import docelowy. Biorąc pod uwagę etiologię i leczenie tej choroby można przyjąć domyślnie, że wystąpienie o leczenie walgancyklowirem



było związane z istniejącym (u pacjenta po przeszczepie wykonanym z powodu atrezji dróg żółciowych), zakażeniem CMV lub EBV, ale pozwala to włączyć podobne przypadki do innych grup wskazań bez tworzenia wskazania odrębnego jak to ma miejsce w zleceniu.

Leczenie stosowanym doustnie produktem leczniczym Valcyte w zawieszynie 50 mg/ml, zarówno u osób dorosłych jak i przede wszystkim u dzieci jest w wymienionych wskazaniach skuteczną alternatywą dla dożylnego podawania gancyklowiru, stosowanego z reguły w pierwszej linii leczenia. Walganciclowir jako preparat stosowany doustnie charakteryzuje się wyższą przyswajalnością w porównaniu z gancyklowirem, którego jest pochodną. W dostępnych źródłach istnieją dowody na porównywalną skuteczność podawania gancyklowiru i walganciclowiru.

W przypadkach zakażeń CMV opornych na gancyklowir może być stosowany foscarnet, cechujący się jednakże większą toksycznością.

Doustne stosowanie Valcyte jest w przebiegu przewlekłego, wielotygodniowego leczenia przeciwwirusowego wygodniejszą formą podawania leku w porównaniu z dożylnymi iniekcjami gancyklowiru, co ma szczególne znaczenie u małych dzieci. Dla populacji pediatrycznej istnieją dowody na bezpieczne, przedłużone podawanie gancyklowiru (powyżej 12 tygodni) i mimo braku tego typu dowodów pochodzących z badań randomizowanych, nie ma podstaw do przypuszczeń, aby inaczej było w odniesieniu do wancyklowiru. Podkreśla się natomiast, że w przypadkach wielotygodniowego dożylnego leczenia noworodków i niemowląt niekorzystna jest konieczność kaniulacji żył centralnych dziecka, często drogą żył obwodowych, co jest obciążające dla dziecka psychicznie, wymaga długotrwałej hospitalizacji pacjenta i jest związane z ryzykiem dodatkowym powikłań naczyniowych.

W dostępnych źródłach nie zidentyfikowano faktu rejestracji wancyklowiru w postaci zawiesiny we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia, ale odnaleziono dane wskazujące na stosowanie off-label w praktyce klinicznej leku Valcyte w wymienionych wskazaniach.

Nie zaleca się natomiast kruszenia tabletek zawierających wancyklowir (dopuszczonych do obrotu w Polsce) celem przygotowania w ten sposób zawiesiny do podania dzieciom, ze względu na trudności precyzyjnego wówczas dawkowania leku. Niedogodność tego typu nie ma miejsca przy stosowaniu gotowej zawiesiny.

Dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Valcyte wskazują, że jest to lek dla którego istnieją dane dotyczące bezpiecznego stosowania u pacjentów z obniżoną odpornością w profilaktyce i leczeniu zakażeń CMV. Głównym działaniem toksycznym, ograniczającym wielkość dawki i długość stosowania, jest możliwość uszkodzenia szpiku kostnego, czyli potencjalne działanie mielosupresyjne oraz możliwe szkodliwe działanie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego.

Istnieją kontrowersje dotyczące stosowania wancyklowiru u pacjentów po przeszczepie wątroby.

Dla populacji pediatrycznej dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są ograniczone, jednak powszechnie stosowane, a w niektórych krajach na świecie zarejestrowane jest podawanie leku u dzieci powyżej 4 m.ż.

W dostępnych zestawieniach brak jest wartości rozliczonych zgód łącznie na import docelowy Valcyte w zawieszynie. Podana jest jedynie wartość, na którą wydano zgody, co nie jest odzwierciedleniem realnych wydatków poniesionych przez NFZ w zakresie finansowania produktu leczniczego Valcyte.

Wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację na podstawie przekazanych danych nie jest tym samym możliwe do przeprowadzenia.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Valcyte (valganciclovirum) zawieszina á 50 mg/ml we wskazaniach:

- wrodzona cytomegalia
- wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu
- wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku
- wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN
- atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą
- stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej
- stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV

przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Za zgodą Ministra Zdrowia wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Na potrzeby niniejszego opracowania, po analizie zakresu zlecenia Ministerstwa Zdrowia przyjęto, że obejmuje ono następujące stany patologiczne:

- wrodzoną cytomegalię (w tym z zajęciem narządu słuchu, z zajęciem narządu wzroku lub z zajęciem OUN);
- stan po przeszczepieniu wątroby ze współistnieniem zakażenia CMV;
- stan po przeszczepieniu wątroby ze współistnieniem zakażenia EBV bez/z podejrzeniem potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Niniejsze opracowanie dotyczy produktu leczniczego Valcyte w postaci zawieszyny doustnej á 50 mg/ml, czyli postaci niezarejestrowanej w Polsce, gdzie dopuszczenie do obrotu ma tylko Valcyte w postaci tabletek a 450 mg.

Walgancyklowir (Valcyte) jest dostępny tylko w postaci doustnej. Jest to prekursor gancyklowiru, ulega hydrolizie do gancyklowiru, hamuje wirusową polimerazę DNA (UL54). Biodostępność dawki 450-900 mg wynosi 60% (10 razy większa niż wycofany doustny gancyklowir).

Walgancyklowir jest zarejestrowany u osób dorosłych: do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS), w zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów niezakażonych wirusem cytomegalii, którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięszsowy od dawcy zakażonego CMV (tj. u pacjentów wysokiego ryzyka (D+/B-) po przeszczepieniu serca, nerki, trzustki i wątroby (do 200 dni po transplantacji). Jednakże jest on także stosowany w leczeniu łagodnych postaci choroby CMV oraz w leczeniu wyprzedzającym.

W populacji pediatrycznej FDA zarejestrowało lek w zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, którzy otrzymali przeszczep nerki lub serca.

Nie odnaleziono informacji wskazujących, że rozważane wskazania są wskazaniami rejestracyjnymi w jakimkolwiek kraju na świecie, jednakże należy zaznaczyć, że odnaleziono dane wskazujące na stosowanie w praktyce klinicznej, chociaż w różnym stopniu, leku Valcyte w wymienionych wskazaniach off-label.

Produkt leczniczy Valcyte (valganciclovirum) we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP. Zasady realizacji świadczenia określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 roku w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia, a podstawą prawną ww. rozporządzenia jest art. 4 ust 7. pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 roku – Prawo farmaceutyczne.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych, do których zwrócił się AOTM, alternatywnymi świadczeniami dla ocenianego produktu leczniczego Valcyte (valganciclovirum) [zawiesina á 50 mg/ml] w praktyce klinicznej leczenia wrodzonej cytomegalii (także z zajęciem OUN, narządu słuchu bądź narządu wzroku) oraz zakażenia CMV lub EBV u chorych po przeszczepieniu wątroby stosuje się produkty lecznicze zawierające w swoim składzie: gancyklowir.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 3 przeglądy systematyczne odnoszące się do skuteczności podawania.

- Shin 2011: Jest to przegląd systematyczny odnoszący się do procedur terapeutycznych i chirurgicznych stosowanych wyłącznie w zakresie zaburzeń i utraty słuchu związanego z wrodzonym zakażeniem CMV.

Wniosek: nie ma bezpośrednich dowodów, ale dostępne dane sugerują porównywalną skuteczność doustnego leczenia walgancyklowirem do dożylnego podania gancyklowiru.

- Owers 2013: Przegląd wykonany przez The Cochrane Collaboration dotyczy profilaktyki wyprzedzającej (pre-emptive) CMV po przeszczepie narządów mięszsowych.

Badania RTC pokazują, że nie ma istotnej różnicy w profilaktyce CMV pomiędzy gancyklowirem a walgancyklowirem, więc można założyć, że walgancyklowir będzie bardziej skuteczny niż placebo w profilaktyce lub profilaktyce wyprzedzającej, choć nie zostało to bezpośrednio wykazane w badaniach RCT.

- Kalil 2009: Ponowna ocena profilaktyki CMV w przeszczepach narządów mięszsowych: gancyklowir vs walgancyklowir

Wnioski:

- walgancyklowir nie wykazał przewagi w zakresie skuteczności nad gancyklowirem,
- podawanie walgancyklowiru łączy się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia neutropenii oraz późniejszym wystąpieniem zakażenia i choroby CMV w porównaniu do standardowej terapii,

- ze względu na dostępność skutecznych, bezpieczniejszych i tańszych terapii nie preferuje się zastosowania walgancyklowiru jako terapii pierwszego rzutu w profilaktyce i profilaktyce wyprzedzającej CMV u pacjentów w przeszczepach narządów mięszsowych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Valcyte wskazują, że jest to lek dla którego istnieją dane dotyczące bezpiecznego stosowania u pacjentów z obniżoną odpornością w profilaktyce i leczeniu zakażeń CMV. Głównym działaniem toksycznym, ograniczającym wielkość dawki i długość stosowania, jest możliwość uszkodzenie szpiku kostnego, czyli potencjalne działanie mielosupresyjne oraz możliwe szkodliwe działanie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego.

Istnieją kontrowersje dotyczące stosowania wancyklowiru u pacjentów po przeszczepie wątroby.

Dla populacji pediatrycznej dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są ograniczone, jednak powszechnie stosowane, a w niektórych krajach na świecie zarejestrowane jest podawanie leku u dzieci powyżej 4 m.ż.

Skuteczność praktyczna

Brak danych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi MZ w okresie 2012 - I połowa 2013 wydano 121 zgód na sprowadzenie i 55 zgód na refundację ze środków publicznych Valcyte (valganciclovirum) zawiesina á 50 mg/ml na łączną sumę 72 631 - 121 576 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wrodzone zakażenia CMV

W toku prac analitycznych do przeglądu wytycznych klinicznych włączono 4 zestawy rekomendacji odnoszących się do stosowania walgancyklowiru w leczeniu objawowego wrodzonego zakażenia CMV.

Podsumowując dane można stwierdzić, że brak jest powszechnie obowiązujących rekomendacji dotyczących leczenia przeciwwirusowego w zakażeniu wrodzonym, dlatego wskazania do leczenia rozważane są indywidualnie. Większość opracowań wskazuje, że leczenie stosuje się w przypadkach objawowego zakażenia, szczególnie jeżeli dotyczy zajęcia OUN, narządu wzroku lub/i słuchu lub ciężkiej choroby narządowej.

Z dostępnych leków przeciwwirusowych, w praktyce klinicznej, jako leczenie pierwszego rzutu wskazuje się dożylne podanie się gancyklowir oraz doustne podanie walgancyklowiru, w odpowiednich dawkach. Należy zaznaczyć, że stosowanie walgancyklowiru opiera się na dowodach średniej/słabej jakości. Podczas leczenia mogą pojawić się działania niepożądane: neutropenia, małopłytkowość oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych i wskaźników nerkowych. Brak jest danych na temat potencjalnego działania terato- i onkogenne u ludzi. Wpływ leczenia na zaburzenia neurorozwojowe i odległe następstwa jest trudny do określenia.

Zakażenie CMV po przeszczepie wątroby

W toku prac analitycznych do przeglądu wytycznych klinicznych włączono 10 zestawów rekomendacji odnoszących się do stosowania walgancyklowiru w leczeniu i CMV po przeszczepie wątroby.

U dzieci, podobnie jak u chorych dorosłych, w przypadkach terapii i/lub profilaktyki zakażenia CMV stosuje się doustnie walgancyklowir, jakkolwiek lek ten nadal nie posiada w Polsce oficjalnej rejestracji do stosowania w populacji pediatrycznej. Istnieją dowody na porównywalną skuteczność podawania gancyklowiru i walgancyklowiru, konwersja z postaci dożylnej gancyklowiru do doustnej walgancyklowiru odbywa się bez przerywania dawkowania. Dla populacji pediatrycznej istnieją dowody na bezpieczne przedłużone podawanie gancyklowiru (powyżej 12 tygodni), nie ma takich dowodów z badań randomizowanych dla wancyklowiru. Terapia doustna jest rekomendowana jako

przynosząca korzyści zarówno udzielającemu świadczenia, jak i pacjentowi. Obserwuje się wzrastające preferencje podawania w leczeniu CMV walgancyklowiru.

Leczenie: Walgancyklowir podawać można u dorosłych biorców z chorobą CMV o łagodnym/umiarkowanym przebiegu. Wskazuje się na możliwość podawania wancyklowiru tylko u pacjentów wolnych od ciężkich zaburzeń z zakresu układu pokarmowego lub z niewielkimi zaburzeniami nie ograniczającymi dostępności leku. W leczeniu choroby CMV dawka walgancyklowiru 900 mg dwa razy na dobę. Czas leczenia nie powinien być krótszy niż 2 tygodnie. Zaleca się w u dzieci poniżej 3 m.ż. dawkowanie wancyklowiru takie, jakie jest zalecane we wrodzonym zakażeniu CMV (16 mg/kg/dawkę/12 h) – dowody słabej jakości

Profilaktyka: Profilaktyczne podawanie walgancyklowiru przewidziane jest w sytuacji przeszczepu wykonywanego u CMV- biorcy i CMV+ dawcy (biorca wysokiego ryzyka) , w dawce 900 mg/dzień. Leki powinny być włączane bezpośrednio po przeszczepie lub w krótkim odstępie po wykonaniu przeszczepu (10 dni). U biorców wysokiego ryzyka (pierwotne zakażenie) zaleca się leczenie podtrzymując (profilaktyka wtórna) walgancyklowirem przez okres 3-6 miesięcy (200 dni). Zaleca się podawanie profilaktyczne wancyklowiru u dzieci w wieku powyżej 3 m.ż. dostosowując dawkowanie dla dorosłych w oparciu o algorytm uwzględniający powierzchnię ciała dziecka i funkcje nerek.

Zakażenie EBV po przeszczepie wątroby ze szczególnym uwzględnieniem potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego

W toku prac analitycznych do przeglądu wytycznych klinicznych włączono 5 zestawów rekomendacji odnoszących się do stosowania walgancyklowiru w leczeniu zakażenia EBV po przeszczepie wątroby ze szczególnym uwzględnieniem potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.

Ze względu na brak lub niską jakość danych brak jest jednoznacznych wytycznych dotyczących podawania leków przeciwwirusowych, w tym walgancyklowiru, w przypadku stwierdzenia zespołu poprzyszczepowego związane z EBV, w tym zapalenia wątroby.

Należy pamiętać o tym, że najczęstszą postacią choroby EBV u pacjentów po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych (HSCT) lub narządów unaczynionych (SOT) jest poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny (PTLD), objawiający się jako guz powstający z limfocytów B transformowanych przez wirusa EBV, spowodowanym brakiem kontroli ze strony limfocytów T. Ze względu na niskiej jakości dowody naukowe wytyczne praktyki klinicznej opierają się w tym zakresie głównie na opiniach komitetów naukowych i opiniach eksperckich. Większość odnalezionych wytycznych, w tym polskie wytyczne, nie rekomenduje podawania leków przeciwwirusowych ani w profilaktyce, ani w terapii wyprzedzającej i terapii choroby EBV.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Valcyte (valganciclovirum) we wnioskowanych wskazaniach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) z uwzględnieniem raportu skróconego AOTM-OT-431-23/2013, Valcyte (valganciclovirum) zawiesina á 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po

przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod., Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.