Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Valcyte (walgancyklowir)

we wskazaniu zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom:
1) narządów miąższowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie

2) nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-10/2015

Data ukończenia: 10 kwietnia 2015 r.

Wykaz skrótów

AASLD – (ang. – *American Association for the Study of Liver Disease*) Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby

AE – Analiza Ekonomiczna

Agencja/AOTM(iT) – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AKL – Analiza Kliniczna

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

AST – (ang. – *American Society of Transplantation*) Amerykańskie Stowarzyszenie Transplantologii

ASTS – (ang. – *American Society of Transplant Surgeons*) Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Transplantacyjnych

AW – analiza wnioskodawcy

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

B – biorca

BIA – (ang. – *Budget Impact Analysis*) analiza wpływu na budżet

BSA – (ang. – *Body Surface Area*) powierzchnia ciała

BTS – (ang. – *British Transplantation Society*) Brytyjskie Towarzystwo Transplantacyjne

CCHMC – (ang. – *Cincinnati Children's Hospital Medical Center*) Szpital Dziecięcy w Cincinnati, USA

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

Clkr – klirens kreatyniny

ClkrS – klirens kreatyniny wg wzoru Schwartza

CMVIG – hiperimmunoglobulina anty-CMV

CPS – (ang. – *Canadian Paediatric Society*) Kanadyjskie Stowarzyszenie Pediatryczne

CSTCW – (ang. – *Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop*) grupa robocza Kanadyjskiego Towarzystwa Transplantacyjnego

D – dawca (przeszczepu)

EMA – (ang. – *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków

FDA – (ang. – *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

GC – gancyklowir

HTA – (ang. – Health Technology Assessment) ocena technologii medycznych

IGIV – (ang. – *Immune Globulin Intravenous*) dożylne immunoglobuliny

ITT – (ang. – *Intention to Treat*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

IVIG – (ang. - Intravenous Immunoglobulin) dożylne immunoglobuliny

KDIGO – (ang. – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) międzynarodowa organizacja zajmująca się ogólną poprawą leczenia chorób nerek

KHA-CARI – (ang. – *The Kidney Health Australia – Caring for Australasian with Renal Impairment*) organizacja zajmująca się poprawą leczenia chorób nerek w Australii i w Nowej Zelandii

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NICE – (ang. – *National Institute for Health and Care Excellence*) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

NNH – (ang. – *NNT Number Needed to Harm*) liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NZF – Narodowy Fundusz Zdrowia

PICO – (ang. – Population, Intervention, Comparator, Outcome) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne

PTDM – (ang. – *Post-Transplant Diabetes Mellitus*) cukrzyca potransplantacyjna

PTLD – (ang. – *Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder*) potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne

PTT – Polskie Towarzystwo Transplantacyjne

PY – (ang. – *Patient-years*) pacjentolata

RCT – (ang. – *Randomized Clinical Trial*) randomizowane badanie kliniczne

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

RP/RK – Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna

RR – (ang. – *Relative Risk*) ryzyko względne

RSS – (ang. – *Risk Sharing Scheme*) mechanizm podziału ryzyka

SMC – (ang. – *Scottish Medicines Consortium*) Szkockie Konsorcjum Medyczne, szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TTS – (ang. – *The Transplantation Society*) Światowe Towarzystwo Transplantacyjne

URPLWMiPB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa 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.)

VC – walacyklowir

VGC – walgancyklowir

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych" wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 10/2015 z dnia 2 stycznia 2015 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Roche Polska Sp. z o.o.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Roche Polska Sp. z o.o.*

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku ... 7
2. Problem decyzyjny ... 9
2.1. Przedmiot i historia wniosku ... 9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ... 9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych ... 12
2.4. Problem zdrowotny ... 12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna ... 17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej ... 17
2.5.2. Status rejestracyjny ... 17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 19
3. Ocena analizy klinicznej ... 20
3.1. Alternatywne technologie medyczne ... 20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu ... 20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy ... 23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne ... 24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy ... 25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania ... 25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia ... 26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy ... 26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy ... 30
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy ... 30
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności ... 31
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 32
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa ... 35
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej ... 37
4. Ocena analizy ekonomicznej ... 38
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne ... 38
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy ... 38
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 40
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy ... 41
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej ... 42
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ... 42
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ... 42
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy ... 42
4.5.4. Obliczenia własne Agencji ... 43
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej ... 43
5. Ocena analizy wpływu na budżet ... 44
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 44

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy 48
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet 49
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy 49
5.3.2. Obliczenia własne Agencji 53
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet 54
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 55
7. Uwagi do zapisów programu lekowego 55
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę 56
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii 56
9.1. Rekomendacje kliniczne 56
9.2. Rekomendacje refundacyjne 57
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji 58
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach 59
11. Opinie ekspertów 61
12. Kluczowe informacje i wnioski 61
13. Źródła 65
14. Załączniki 67

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)	23.02.2015 r., MZ-PLR-4610-596(4)/KB/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- [X] *objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku*
- [ ] *podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku*

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Valcyte (walgancyklowir), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka a 12 g, kod EAN: 5902768001082

Wnioskowane wskazania:

1. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów miąższowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie

2. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- [ ] *lek, dostępny w aptece na receptę:*
  - [ ] *w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń*
  - [X] *we wskazaniu określonym stanem klinicznym*
- [ ] *lek stosowany w ramach programu lekowego*
- [ ] *lek stosowany w ramach chemioterapii:*
  - [ ] *w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń*
  - [ ] *we wskazaniu określonym stanem klinicznym*
- [ ] *lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione*

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- [ ] TAK
- [X] NIE

Analizy załączone do wniosku:

- [X] *analiza kliniczna*
- [X] *analiza ekonomiczna*
- [X] *analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych*
- [ ] *analiza racjonalizacyjna*
- [X] *inne: analiza problemu decyzyjnego*

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:
Roche Polska Sp z o.o.
Ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
PROF.7 1TW
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:
Roche Registration Limited

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:
brak

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Valcyte (walgancyklowir), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka a 12 g, kod EAN: 5902768001082, we wskazaniach:

1. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów miąższowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie

2. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie

wpłynął do AOTMiT dnia 23 lutego 2015 r., pismem znak: MZ-PLR-4610-596(4)/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Valcyte (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) poddawanych przeszczepom narządów miąższowych od zakażonych dawców", [redacted] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 13 lutego 2015 r.;

- Analiza ekonomiczna „Valcyte (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) poddawanych przeszczepom narządów miąższowych od zakażonych dawców", [redacted] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16 lutego 2015 r.;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Valcyte (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) poddawanych przeszczepom narządów miąższowych od zakażonych dawców", [redacted] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16 lutego 2015 r.

Powyższe analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań i nie wymagały uzupełnień.

[Źródło: korespondencja MZ]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Valcyte (walgancyklowir) we wnioskowanych wskazaniach stanowił przedmiot oceny Agencji w latach 2009 (wskazanie: profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów miąższowych przez okres do 100 dni po przeszczepie) i 2011 (wskazanie: profilaktyka zakażeń CMV u pacjentów poddawanych przeszczepieniom nerek, w okresie do 200. dnia po przeszczepie), jednak ocena dotyczyła stosowania walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci tabletek; obecny wniosek obejmuje zaś podanie w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego.

Technologia wnioskowana była oceniana 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 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację oraz we wskazaniu zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie w sprawie objęcia refundacją we wskazaniu pozarejestracyjnym.

Szczegóły stanowisk oraz rekomendacji Agencji wydanych w tematach dotyczących wnioskowanej substancji czynnej, we wskazaniach wnioskowanych jak i innych wskazaniach, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leku Valcyte

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko nr 12/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.	w sprawie finansowania walgancyklowiru (Valcyte) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów miąższowych przez okres do 100 dni po przeszczepie	Rekomendacja: Rada Konsultacyjna **rekomenduje finansowanie** ze środków publicznych walgancyklowiru (Valcyte) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów miąższowych przez okres do 100 dni po przeszczepie, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują na podobną do gancyklowiru efektywność kliniczną w zakresie profilaktyki reakcji odrzucania lub utraty przeszczepu, choroby oraz zespołu CMV, przy jednoczesnym zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa. Walgancyklowir jest obecnie jedynym podawanym doustnie lekiem zarejestrowanym w Polsce w profilaktyce zakażeń CMV u biorców narządów miąższowych. W perspektywie 3 miesięcy zalecanej profilaktyki koszty są podobne do stosowanego dożylnie gancyklowiru. Wobec tego celowe jest finansowanie walgancyklowiru ze środków publicznych.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/2011 z dnia 18 lipca 2011 r.	w sprawie finansowania ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych, technologii lekowej Valcyte (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń CMV u pacjentów poddawanych przeszczepieniom nerek, w okresie do 200. dnia po przeszczepie	Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za **zasadne zakwalifikowanie** leku Valcyte (walgancyklowir) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek w okresie do 200 dnia po przeszczepie, jako świadczenia gwarantowanego. Uzasadnienie: W opinii Rady Konsultacyjnej przedłużone do 200 dni profilaktyczne stosowanie walgancyklowiru po transplantacji nerki zapobiega odległemu wystąpieniu bezpośrednich i pośrednich niepożądanych efektów zakażenia wirusem cytomegalii przy akceptowalnym, niższym od progu 3 x PKB per capita, wskaźniku efektywności kosztowej. W stanowisku 12/04/2009 z 16 lutego 2009 r. Rada rekomendowała finansowanie ze środków publicznych walgancyklowiru (Valcyte®) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów miąższowych przez okres do 100 dni po przeszczepie, w ramach wykazu leków refundowanych.
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 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	Zalecenia: Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację** produktu leczniczego Valcyte (Valganciclovirum) 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: Leczenie stosowanym doustnie produktem leczniczym Valcyte w zawiesinie á 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. Walgancyklowir 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 walgancyklowiru. W przypadkach zakażeń CMV opornych na gancyklowir może być stosowany foskarnet, cechujący się jednakże większą toksycznością. 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

	istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod	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 zawiesinie. 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.
Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 152/2013 z dnia 28 października 2013 r.		Rekomendacja: Prezes Agencji **rekomenduje** wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Valcyte, zawiesina a 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, 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. Prezes Agencji **nie rekomenduje** wydawanie zgód na refundację w ramach ww. procedury produktu leczniczego Valcyte, zawiesina a 50 mg/ml we wskazaniu: atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte w zawiesinie á 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 wskazania atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą.
Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.	w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, **valganciclovirum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa **za zasadne dalsze finansowanie** produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ. Uzasadnienie**:** Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę stanowiska z dnia 18 czerwca 2012 r. Rada nadal uważa za zasadne finansowanie tych produktów leczniczych w zakresie wskazań objętych zleceniem MZ, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.
Opinia Rady Przejrzystości	w sprawie objęcia refundacją leków	Zalecenia: Rada Przejrzystości **podtrzymuje opinię z 2 grudnia 2013 r.** dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających substancję

nr 125/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	zawierających substancję czynną **valganciclovirum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	czynną valganciclovirum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie. Uzasadnienie**:** Dowody naukowe, zalecenia towarzystw naukowych, w tym Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, wskazują na zasadność podtrzymania opinii Rady z dnia 2 grudnia 2013 r. dotyczącej objęcia refundacją leków zawierających ww. substancję, które są powszechnie stosowane w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii po transplantacji, także po przeszczepieniu szpiku, tkanek lub komórek, do co najmniej 110 dni po transplantacji.

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Brak jest produktów leczniczych (innych niż Valcyte) refundowanych we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące profilaktyki CMV po przeszczepie (z zastosowaniem leku Valcyte) są wymienione w tabeli 1 powyżej.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Wirus cytomegalii (CMV) należy do najczęstszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych oraz u osób z obniżoną odpornością. Poprzez wywierane efekty bezpośrednie i pośrednie, wirus ma niekorzystny wpływ na przeżycie biorców i przeszczepionych narządów. Infekcja CMV wymaga profilaktyki, szybkiej diagnostyki, monitorowania i leczenia.

Epidemiologia

Rozpowszechnienie wirusa cytomegalii w populacji jest duże. Odsetek osób seropozytywnych w krajach wysokorozwiniętych szacuje się na około 40–60%, natomiast w krajach rozwijających się liczba ta osiąga poziom powyżej 80%. Poziom seroprewalencji wśród kobiet w Europie jest bardzo zróżnicowany (od 30% do około 90%) i zależy od takich czynników jak wiek, pochodzenie, status socjo-ekonomiczny.

Zgodnie z danymi Poltransplantu w 2014[1] r. dokonano 1531 przeszczepów narządów miąższowych od zmarłych dawców, w tym najwięcej przeszczepów dotyczyło nerki (1064 przeszczepów). Znacznie mniej przypadków dotyczyło przeszczepienia wątroby (336), serca (76), jednoczesnego przeszczepienia nerki i trzustki (37) oraz płuc (18). Od żywych dawców wykonano 55 przeszczepień nerki oraz 30 przeszczepień fragmentów wątroby.

Na podstawie opinii eksperta, do którego wnioskodawca zwrócił się z prośbą o opinię,

[1] http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2014.html (dostęp 26.03.2015 r.)

[2] Chorzy, u których niemożliwe jest podanie leku w formie tabletek (ze względu na niemożność lub problem z połykaniem – głównie małe dzieci) oraz chorzy, u których zalecane jest stosowanie obniżonej dawki leku – mniejszej niż 450 mg/dobę (w tym chorzy z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny (Clkr) wynosi 10-40 ml/min oraz chorzy dializowani).

[Źródło: AW wnioskodawcy]

Etiologia i patogeneza

Wirus CMV (cytomegalowirus) należy do rodziny Herpesviridae, podrodziny betaherpesviriniae. Pierwotne zakażenie wirusem cytomegalii ma miejsce w dzieciństwie, w formie latentnej wirus pozostaje w monocytach i makrofagach, około 80% dorosłych wykazuje przeciwciała przeciw CMV (seropozytywność). Czynnik martwicy nowotworów (TNF) wyzwalany w reakcji immunologiczno-zapalnej w odpowiedzi na alloantygeny przeszczepu odgrywa rolę w reaktywacji zakażenia CMV. TNF łącząc się ze swoim receptorem zlokalizowanym na zakażonych komórkach aktywuje jądrowe czynniki transkrypcyjne za pośrednictwem kinazy białkowej C i jądrowego czynnika kappa B (NFB), które mają funkcję promotora dla genu natychmiastowego wczesnego (gen IE), co rozpoczyna replikację CMV. W fazie natychmiastowej wczesnej trwającej pierwsze 4 godziny odbywa się synteza białek regulujących pobudzenie pozostałych genów wirusa, następnie w fazie wczesnej (E) wytwarzane są białka wirusa (polimeraza DNA, helikaza, prymaza), a w fazie późnej (L) ma miejsce synteza białek strukturalnych wirusa, „złożenie" całego wirionu i jego uwolnienie. Czas pełnego cyklu wirusa wynosi około 96 godzin.

Zarówno swoiste dla CMV limfocyty CD4+, jak i CD8+ są konieczne do sprawnej eliminacji zakażenia. W przebiegu pierwotnej infekcji u biorców przeszczepu, najwcześniej wykrywane są specyficzne dla wirusa limfocyty T CD4+, które stymulują syntezę IFN (interferon) *gamma* i TNF *alfa*. Po tym następuje produkcja przeciwciał w klasie IgG i IgM anty-CMV oraz specyficznych dla wirusowych antygenów (pp65, pp72) limfocytów T CD8+ we krwi obwodowej. Leki immunosupresyjne hamując naturalną odpowiedź na zakażenie wirusowe, jakim jest reakcja komórkowa poprzez cytotoksyczny limfocyt T, sprzyjają namnażaniu się wirusa. U 60-90% biorców stwierdza się replikację CMV w okresie 1-4 miesięcy po transplantacji.

Do zakażenia CMV dochodzi w wyniku ekspozycji na materiały takie jak ślina, mocz, krew, mleko, zawierające zakaźne cząstki wirusa. Ze względu na sposób, czas bądź przebieg kliniczny, zakażenia wirusem cytomegalii mogą być dzielone na: wrodzone lub nabyte, naturalne lub jatrogenne, pierwotne lub wtórne, objawowe lub bezobjawowe.

Źródłem zakażenia wirusem CMV u biorcy może być przeszczepiony narząd lub produkty krwi zawierające leukocyty z latentnym wirusem, ale najczęściej ma miejsce reaktywacja utajonego CMV biorcy lub superinfekcja szczepem dawcy. Przez zakażenie CMV rozumiemy replikację wirusa, uwalnianie jego cząstek i wytwarzanie odpowiedzi immunologicznej na antygeny wirusa. Pierwotna infekcja CMV u biorcy przeszczepu to zakażenie seronegatywnego biorcy wirusem CMV, które nastąpiło wraz z przeszczepem dawcy lub już po transplantacji. Wtórna infekcja CMV - to reaktywacja CMV u seropozytywnego biorcy lub nadkażenie innym szczepem CMV (np. od dawcy) u seropozytywnego biorcy.

Rozpoznanie

Aktywne zakażenie CMV rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych oraz obecności CMV w narządzie lub wiremii. Diagnostyka laboratoryjna obejmuje:

1. metody serologiczne wykrywania przeciwciał anty-CMV: IgG i IgM;
2. genom wirusa (CMV DNA): hybrydyzacja w leukocytach, PCR jakościowy, ilościowy we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym i innym materiale tkankowym;
3. szybkie hodowle komórkowe: metoda przyspieszonej inkubacji wirusa za pomocą wirowania (*shell vial*) - identyfikacja wczesnych antygenów wirusowych za pomocą znakowanych przeciwciał monoklonalnych w leukocytach, nabłonkach dróg moczowych. Test swoisty, mało czuły (czas wykonania 48 godzin);
4. antygenemia pp 65 w leukocytach krwi obwodowej: metoda fluoroscencyjna, półilościowa;
5. badanie histopatologiczne (wtręty);
6. mikroskop elektronowy (wiriony).

Do zalecanych metod należą jakościowy lub ilościowy PCR w krwi pełnej i antygenemia pp65, wykrywają one aktywne zakażenie przed pojawieniem się objawów klinicznych, a czas wykonania badania nie przekracza 24 godzin.

Obraz kliniczny

Tabela 2. Klinika CMV - definicje

Określenie	Definicja
Zakażenie CMV	Obecność CMV w płynach ustrojowych lub tkance wykryta metodami DNA, testów antygenowych lub w hodowli

Choroba CMV	Objawy kliniczne w postaci zespołu CMV lub zmian narządowych
Późne zakażenie CMV	Choroba CMV pojawiająca się po zakończeniu profilaktyki
Leczenie wyprzedzające	Regularne monitorowanie biorcy w kierunku wiremii CMV i przy jej stwierdzeniu włączenie leczenia przeciwwirusowego
Profilaktyka	Włączenie leczenia przeciwwirusowego u wszystkich chorych z ryzykiem zakażenia CMV

[Źródło: PTT 2010]

Infekcja CMV może przebiegać bezobjawowo lub jako zespół objawów klinicznych, który nazywamy chorobą CMV, o różnym nasileniu do ciężkich śmiertelnych postaci włącznie. Choroba CMV rozwija się odpowiednio u 8%, 29%, 25%, 50%, 22%, 39% biorców nerki, wątroby, serca, trzustki, jelita cienkiego, płuco-serca. Największe ryzyko wystąpienia choroby CMV ma miejsce w przebiegu pierwotnej infekcji CMV (40-60% biorców). Objawy kliniczne najczęściej występują od 2-go do 4-go miesiąca po transplantacji.

Choroba CMV przyjmuje postać wiremiczną, czyli zespołu CMV (gorączka, bóle mięśni, stawów, osłabienie, leukopenia i/lub trombocytopenia) lub inwazyjną obejmującą różne układy i narządy jak:

- zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek, jelito cienkie, jelito grube) - stany podgorączkowe, dysfagia, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, krwawienie, perforacja;
- zapalenie wątroby – najczęstsza postać u biorców przeszczepu wątroby – umiarkowany wzrost aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz po 2-4 dniach także aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST), niewielki wzrost stężenia bilirubiny;
- zapalenie trzustki;
- śródmiąższowe zapalenie płuc – gorączka, duszność, suchy kaszel, hipoksemia, w rtg zmiany śródmiąższowe;
- zapalenie mięśnia sercowego;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- zapalenie mózgu;
- zapalenie siatkówki (postać późna po upływie 6 miesięcy od transplantacji).

Narządy przeszczepione są bardziej wrażliwe na działanie CMV niż własne, dlatego często obserwuje się zapalenie przeszczepionej wątroby, płuca, serca, trzustki. Klinicznie najczęściej występuje zespół CMV. Ostatnio coraz częściej opisywana jest postać brzuszna choroby, jej objawy kliniczne są podobne do schorzeń przewodu pokarmowego o innej etiologii występujących we wczesnym okresie po transplantacji, jak zakażenia bakteryjne (zwłaszcza *Clostridium difficile*), działania uboczne leków immunosupresyjnych lub antybiotyków, choroba wrzodowa; stąd konieczna jest wnikliwa diagnostyka różnicowa aby nie doprowadzić do opóźnienia rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej. Najgroźniejszy przebieg ma śródmiąższowe zapalenie płuc.

Leczenie – leki przeciwwirusowe

Do środków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu i profilaktyce choroby CMV należą:

- **gancyklowir** (Cymevene) – analog nukleozydowy, hamuje wirusową polimerazę DNA (UL54), hamuje replikację wszystkich wirusów grupy Herpes: CMV, EBV, HSV, VZV, HHV6, HHV7. Dostępny jest obecnie jedynie w postaci dożylnej. W związku z wprowadzeniem walgancyklowiru w 2004 r. zaprzestano produkcji doustnego gancyklowiru;
- **walgancyklowir** (Valcyte) – postać tylko doustna. Prekursor gancyklowiru, ulega hydrolizie do gancyklowiru, hamuje wirusową polimerazę DNA (UL54). Biodostępność dawki 450-900 mg wynosi 60% (10 razy większa niż w przypadku wycofanego doustnego gancyklowiru);
- **foskarnet** (Foscavir iv) – analog pirofosforanowy hamuje polimerazę DNA wirusa, stosowany w leczeniu CMV przy przeciwwskazaniach lub braku skuteczności gancyklowiru, cechuje się dużą nefrotoksycznością i neurotoksycznością;
- **cidofowir** (Vistide iv) – analog nukleotydowy, hamuje wirusową polimerazę, może być stosowany w leczeniu CMV ale doświadczenie kliniczne jest niewielkie, głównie u chorych z AIDS. Wady to nefrotoksyczność, zalety – szerokie spektrum przeciwwirusowe i długi okres półtrwania. Lek jest podawany raz na 1-2 tygodnie;
- **acyklowir** i jego pochodna walacyklowir o większej biodostępności były stosowane w profilaktyce, nie są skuteczne w leczeniu choroby CMV. Acyklowir stosowany w profilaktyce u biorców nerki i wątroby

niskiego ryzyka wykazywał pewną skuteczność, jednak w badaniach porównawczych okazał się mniej skuteczny niż gancyklowir;

- **hiperimmunoglobulina anty-CMV** (**CMVIG**), poliwalentne immunoglobuliny (IVIG). Przeprowadzona przez Bonaros i wsp. [Bonaros 2008] metaanaliza 11 badań randomizowanych z zastosowaniem CMVIG w profilaktyce u biorców przeszczepów narządowych wykazała dobroczynny efekt CMVIG na przeżycie pacjentów, redukcję częstości choroby CMV i śmiertelności z powodu CMV. CMVIG nie miała istotnego wpływu na występowanie zakażenia CMV. Natomiast skuteczność lecznicza CMVIG w monoterapii lub w skojarzeniu z gancyklowirem jest kontrowersyjna. Główne ograniczenie immunoglobulin to wysokie koszty. Biorcy wątroby, płuca, serca, trzustki dużego ryzyka mogą wymagać skojarzonej profilaktyki CMV IG + lek przeciwwirusowy.

Nowe leki w trakcie badań:

- Maribavir działa jako inhibitor kinazy UL97. Hamuje składanie wirusowego DNA i wyjście kapsydu z jądra zakażonej komórki. Cechuje się dużą swoistością. Lek był stosowany w I i II fazie badań klinicznych, wykazał się dużą biodostępnością i dobrą tolerancją. Nie jest mielo- ani nefrotoksyczny. W 2009 r. producent leku (ViroPharma) poinformował, że w badaniu III fazy u biorców komórek krwiotwórczych maribavir nie osiągnął pierwszorzędowego punktu końcowego i nie wykazał skuteczności w hamowaniu choroby CMV w porównaniu z placebo, dlatego też przerwano badanie III fazy w profilaktyce choroby CMV u biorców wątroby.
- Leflunomid – wykazuje aktywność przeciwwirusową, nie przeprowadzono jednak żadnych randomizowanych badań klinicznych z jego zastosowaniem.
- Artesunat – preparat przeciwmalaryczny, półsyntetyczna pochodna artemisininy w trakcie III fazy badań klinicznych u biorców komórek macierzystych.
- *Hexadecyloxypropyl-cidofovir* (CMX-001) – ester cidofowiru o potencjalnie lepszej biodostępności i mniejszej toksyczności; w fazie badań klinicznych.

Dawki leków przeciwwirusowych należy dostosowywać do klirensu kreatyniny leczonego pacjenta.

Profilaktyka CMV u biorców przeszczepów narządów

Zakażenie CMV stanowi istotny problem u chorych po przeszczepieniu narządu ze względu na ryzyko wywołania choroby oraz pośredni wpływ na przeżycie pacjentów i czynność przeszczepu. W celu oceny ryzyka zakażenia u biorcy przeszczepu należy sprawdzić u dawcy i biorcy obecność przeciwciał przeciw wirusowi CMV (IgG). Pozwala to na ustalenie zasad profilaktyki po przeszczepieniu.

Tabela 3. Zasady profilaktyki

Grupa ryzyka	Zasady profilaktyki	Zalecana profilaktyka
Pacjenci wysokiego ryzyka	Nerka, wątroba, trzustka, serce **D+/B–**	• nerka: walgancyklowir lub gancyklowir (ewentualnie walacyklowir) od 3 do 6 miesięcy • wątroba: gancyklowir lub walgancyklowir od 3 do 6 miesięcy • serce: walgancyklowir lub gancyklowir od 3 do 6 miesięcy +/- CMV IGIV • Pacjenci otrzymujący indukcję przeciwciałami antylimfocytarnymi: walgancyklowir lub gancyklowir od 3 do 6 miesięcy
	Płuco, serce-płuco **D+/B–, B+**	• D+/B– walgancyklowir lub gancyklowir minimum 6 miesięcy • B+ walgancyklowir lub gancyklowir od 3 do 6 miesięcy
Pacjenci umiarkowanego ryzyka	Nerka, wątroba, trzustka, serce **B+**	• Bez względu na status serologiczny dawcy zaleca się 3 miesięczną profilaktykę: gancyklowir, walgancyklowir lub walacyklowir (tylko nerki) • Pacjenci otrzymujący indukcję przeciwciałami antylimfocytarnymi: walgancyklowir lub gancyklowir od 3 do 6 miesięcy
Pacjenci niskiego ryzyka	**D–/B–**	• W przypadku masywnych przetoczeń krwi można rozważyć profilaktykę przeciwwirusową

D – dawca, **B** – biorca, **IGIV** – dożylne immunoglobuliny.
[źródło: PTT 2010, Durlik 2009]

Wady profilaktyki to opóźniona swoista odpowiedź układu immunologicznego biorcy, późna infekcja CMV i oporność na stosowany lek z powodu mutacji.

Profilaktyka CMV obejmuje:

a) dobór seronegatywnego dawcy dla seronegatywnego biorcy - w praktyce przypadek niestosowany ze względu na powszechność zakażenia CMV w populacji, dostępność metod diagnostyki CMV oraz skutecznych leków hamujących replikację CMV;

b) przetaczanie CMV-negatywnych lub z zastosowaniem filtrów leukocytarnych produktów krwi;

c) szczepienia ochronne - obecnie nie ma dostępnej skutecznej szczepionki anty-CMV. Żywy-atenuowany szczep Towne - nie zmniejsza częstości infekcji CMV, w badaniach klinicznych jest rekombinowana szczepionka zawierająca glikoproteinę B;

d) immunizacja bierna w postaci IgG - skuteczność porównywalna do farmakologicznej, jednak wysokie koszty;

e) stosowanie środków farmakologicznych przeciwwirusowych.

Zapobieganie infekcji CMV jest najczęściej farmakologiczne z zastosowaniem gancyklowiru iv lub walgancyklowiru. Profilaktyka uniwersalna polega na włączeniu leczenia wszystkim biorcom z grupy ryzyka od momentu transplantacji (do 10 dnia), a profilaktyka wybiórcza, nazywana także leczeniem wyprzedzającym (*preemptive therapy*), polega na monitorowaniu wiremii i włączeniu leczenia w momencie stwierdzenia replikacji wirusa CMV. Obie metody są skuteczne w zapobieganiu chorobie CMV.

Zaletą wybiórczej profilaktyki jest obniżenie kosztów leczenia, mniejsze ryzyko oporności szczepów CMV, zmniejszenie działań niepożądanych leków. Wadą – konieczność monitorowania wiremii, co stwarza dla pacjentów trudności logistyczne. Jedną z potencjalnych zalet tego rodzaju postępowania może być również umożliwienie wytworzenia swoistej komórkowej odpowiedzi przeciwwirusowej i zmniejszenie ryzyka wystąpienia późnej choroby CMV. Krytycy profilaktyki wybiórczej podkreślają nieudowodnioną skuteczność w kontroli efektów pośrednich CMV. Leczenie wyprzedzające może „pominąć" miejscową reaktywację CMV i przez to spowodować narządową postać choroby, ponieważ miejscowy ładunek wirusa może przekroczyć próg potrzebny do wywołania choroby zanim poziom we krwi stanie się wykrywalny.

Przebieg naturalny

Wirusowi CMV przypisuje się szereg pośrednich efektów mających niekorzystny wpływ na przeżycie biorców i przeszczepów. Zjawiska te są związane z bezobjawowym zakażeniem, niezależnym od stopnia wiremii CMV. Często ograniczone miejscowe zakażenie z niskim poziomem replikacji wirusa jest przyczyną przewlekłego stanu zapalnego prowadzącego do uszkodzenia i dysfunkcji komórek i tkanek. Jako efekty pośrednie zakażenia CMV należy wymienić: przewlekle uszkodzenie przeszczepu, proces ostrego odrzucania, zakażenia oportunistyczne, zmiany sercowo-naczyniowe, cukrzycę potransplantacyjną (PTDM), rozwój nowotworów, w tym PTLD (potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne).

Czynniki ryzyka:

- stan serologiczny dawca (D)/biorca (B). Biorcy seronegatywni (B-) otrzymujący narząd od seropozytywnego dawcy (D+) mają zwiększone ryzyko zakażenia i choroby CMV, nawet w przypadku stosowania profilaktyki;
- ładunek wirusa i wirulencja;
- polimorfizm genetyczny w zakresie wrodzonej i nabytej odporności: *Toll-Like Receptor*-4 (TLR-4), TLR-2, CCR 5 (receptor C-C chemokin typu 5), IL-10 (Interleukina 10), MPC-1[3], niedobór białka wiążącego mannozę;
- brak CMV specyficznych CD4+ i CD8+ limfocytów T;
- intensywność immunosupresji, a zwłaszcza zastosowanie leków powodujących deplecję limfocytów T (ATG/Thymoglobulina[4], OKT3[5], alemtuzumab);
- niezgodność w układzie HLA[6] D/B (6 niezgodnych antygenów HLA);
- stosowanie profilaktyki anty-CMV, która zmniejsza częstość i opóźnia początek zakażenia i choroby CMV;
- współtowarzyszące infekcje, stany zapalne, występowanie procesu odrzucania wyzwalające prozapalne cytokiny, zwłaszcza TNF α;

[3] (ang. *Mitochondrial Pyruvate Carrier*) nośnik pirogronianu utworzony przez dwa białka błonowe znajdujące się w wewnętrznej błonie mitochondrium.

[4] Thymoglobulin i ATG Fresenius S to przeciwciała poliklonalne.

[5] Monoklonalne przeciwciało przeciwko kompleksowi CD3 na limfocytach T; silny lek powstrzymujący odrzucanie przeszczepu.

[6] (ang. *Human Leukocyte Antigens*) – ludzkie antygeny leukocytarne (główny układ zgodności tkankowej).

- rodzaj przeszczepianego narządu - biorcy płuca, jelita cienkiego i trzustki cechują się najwyższym ryzykiem, a nerki i wątroby najniższym;
- wiek biorcy przeszczepu - dzieci są bardziej narażone na pierwotne zakażenie CMV, mają słabiej wykształcone mechanizmy odporności komórkowej, częściej występują u nich epizody odrzucania.

Z leków immunosupresyjnych najsilniejszy wpływ na reaktywację CMV mają przeciwciała poliklonalne (ATG, *Thymoglobulin*), monoklonalne OKT3, alemtuzumab, słabszy: azatiopryna i kwas mykofenolowy (MPA). Natomiast glikokortykosteroidy, cyklosporyna A, takrolimus, sirolimus, everolimus, basiliximab, daklizumab nie wpływają na reaktywację formy latentnej CMV, ale nasilają jego replikację.

[Źródło: zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (PTT 2010), Dunal 2013, Durlik 2009]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka a 12 g, kod EAN: 5902768001082
Substancja czynna	Walgancyklowir (*valganciclovir*)
Droga podania	Doustna (proszek do sporządzania roztworu doustnego)
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. Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny i hamuje replikację herpeswirusów in vitro i in vivo. Wrażliwe na walgancyklowir wirusy wywołujące zakażenia u ludzi, to wirus cytomegalii (HCMV), wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7 i HHV-8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (HBV).

[ChPL Valcyte]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Krajowa
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu **2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu**	1 i 2. 03.09.2014 r. (Nr pozwolenia: 22066)
Wnioskowane wskazanie	Produkt Valcyte wskazany jest w zapobieganiu chorobie CMV u niezakażonych wirusem cytomegalii dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18 lat), którzy otrzymali przeszczepiany narząd miąższowy od dawcy zakażonego CMV.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	**Ścisłe stosowanie się do zaleceń dotyczących dawkowania jest konieczne, aby uniknąć przedawkowania leku.** *Dorośli* Zalecaną dawką dla biorców przeszczepu nerki jest 900 mg raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować 100 dni po transplantacji. Stosowanie zapobiegawcze można kontynuować do 200 dni po przeszczepieniu. Jeśli pacjent otrzymał przeszczep narządu miąższowego innego niż nerki, zalecaną dawką jest 900 mg raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po

przeszczepieniu i kontynuować przez 100 dni po przeszczepieniu.

Dzieci i młodzież
Dla dzieci (w wieku od urodzenia), którym przeszczepiono narząd miąższowy i u których występuje ryzyko rozwoju choroby CMV, zalecaną podawaną raz na dobę dawkę produktu Valcyte oblicza się według poniższego wzoru, uwzględniającego powierzchnię ciała (BSA) oraz klirens kreatyniny wyliczony według wzoru Schwartza (ClkrS).

Dawka dla dziecka [mg] = 7 ´ BSA (wg wzoru Mostellera) ´ ClkrS (wg wzoru Schwartza). Jeśli klirens kreatyniny wyliczony metodą Schwartza jest większy niż 150 ml/min/1,73 m^2, należy do wzoru podstawić maksymalną wartość 150 ml/min/1,73 m^2:

powierzchnia ciała wg wzoru Mostellera:

$$BSA\ [m^2] = \sqrt{\frac{wzrost\ [cm] \times\ masa\ [kg]}{3600}}$$

klirens kreatyniny wg wzoru Schwartza:

$$ClkrS\ [ml/min/1{,}73m^2]\ = \frac{k \times wzrost\ [cm]}{stężenie\ kreatyniny\ w\ surowicy\ [mg/dl]}$$

gdzie k = 0,45* dla pacjentów w wieku <2 lat, 0,55 dla chłopców w wieku od 2 do 13 lat i dziewczynek w wieku od 2 do 16 lat oraz 0,7 dla chłopców w wieku od 13 do 16 lat. Pacjenci w wieku powyżej 16 lat − patrz dawkowanie u dorosłych.

Wartości k podano na podstawie oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy metodą Jaffe'go i może być konieczna ich korekta, jeśli zastosowano metodę enzymatyczną.

*Dla wybranych subpopulacji, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie wartości k (np. u dzieci z małą masą urodzeniową).

U dzieci po przeszczepieniu nerki, zalecaną podawaną raz na dobę dawkę (7 ´ BSA ´ ClkrS) należy zastosować w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i stosować do 200 dni po przeszczepieniu. U dzieci po przeszczepieniu narządu miąższowego innego niż nerka, zalecaną podawaną raz na dobę dawkę (7 × BSA × ClkrS) należy zastosować w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i stosować do 100 dni po przeszczepieniu.

Każdą wyliczoną dawkę należy zaokrąglić w górę do najbliższej wielokrotności 25 mg. Jeśli wyliczona dawka przekracza 900 mg, należy podać dawkę maksymalną 900 mg. Zalecaną postacią farmaceutyczną jest **zawiesina doustna**, gdyż umożliwia podawanie leku w dawce wyliczonej wg powyżej podanego wzoru. Jednak można stosować również tabletki powlekane Valcyte, jeżeli wyliczona dawka różni się nie więcej niż o 10% od dawki możliwej do podania za pomocą tabletek oraz jeśli pacjent może połknąć tabletkę. Na przykład, jeśli wyliczona dawka mieści się w przedziale między 405 mg a 495 mg, można podać 1 tabletkę 450 mg.

Zalecane jest regularne kontrolowanie stężenia kreatyniny w surowicy, branie pod uwagę zmian we wzroście oraz masie ciała i dostosowywanie zgodnie z tym dawki przez okres stosowania zapobiegawczego produktu.

<u>Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania</u>
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Należy dokładnie kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny. Konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od klirensu kreatyniny (Clkr), jak pokazano w tabeli poniżej. Klirens kreatyniny (ml/min) można wyliczyć szacunkowo na podstawie jej stężenia w surowicy, za pomocą następujących wzorów:

U mężczyzn:

$$Clkr = \frac{(140 - \text{wiek [lata]}) \times (\text{masa ciała [kg]})}{(72) \times (0{,}011 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mikromol/l]})}$$

U kobiet:

Clkr = 0,85 x Clkr u mężczyzn.

	<table><tr><th>Clkr [ml/min]</th><th>Dawka początkowa walgancyklowiru</th><th>Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancyklowiru</th></tr><tr><td>≥ 60</td><td>900 mg (2 tabletki) 2 razy na dobę</td><td>900 mg raz na dobę</td></tr><tr><td>40-59</td><td>450 mg 2 razy na dobę</td><td>450 mg raz na dobę</td></tr><tr><td>25-39</td><td>450 mg 1 raz na dobę</td><td>225 mg raz na dobę</td></tr><tr><td>10-24</td><td>225 mg raz na dobę</td><td>125 mg raz na dobę</td></tr><tr><td><10</td><td>200 mg trzy razy w tygodniu po dializie</td><td>100 mg trzy razy w tygodniu po dializie</td></tr></table> *Pacjenci poddawani hemodializie* Dostosowanie dawki jest konieczne u pacjentów dializowanych (Clkr <10 ml/min). Zalecenia dotyczące właściwego dawkowania są podane w tabeli powyżej. *Pacjenci z ciężką leukopenią, neutropenią, niedokrwistością, trombocytopenią i pancytopenią* Jeśli podczas leczenia produktem Valcyte nastąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek, należy rozważyć podawanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania leku.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Produkt Valcyte wskazany jest do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u dorosłych pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS).
Przeciwwskazania	Stosowanie produktu Valcyte jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na walgancyklowir, gancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ponieważ budowa chemiczna walgancyklowiru (substancji czynnej produktu Valcyte) jest podobna do acyklowiru i walacyklowiru, może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa na te substancje. Dlatego też stosowanie produktu Valcyte jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na acyklowir i walacyklowir. Podawanie produktu Valcyte jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

[ChPL Valcyte]

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA produktu leczniczego Valcyte (proszek do sporządzania roztworu doustnego) oraz zaakceptowała stosowanie leku we wnioskowanych wskazaniach w 2009 r. [źródło: FDA[7]].

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	istniejąca: „116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir - postacie do stosowania doustnego”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	NIE

[Źródło: wniosek refundacyjny]

[7] http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=VALCYTE, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021304s007,022257s000lbl.pdf

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*

W dniach 25-26 marca 2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w profilaktyce CMV u pacjentów po przeszczepie.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE** [www.nice.org.uk/];
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, **SIGN** [www.sign.ac.uk];
  - Haute Autorite de Sante, **HAS** [www.has-sante.fr];
  - Scottish Medicines Consortium, **SMC** [www.scottishmedicines.org.uk];
  - National Guideline Clearinghouse, **AHRQ** [www.guideline.gov];
  - Institute for Clinical Systems Improvements, **ICSI** [www.icsi.org/guidelines__more/];
  - National Health and Medical Research Council, **NHMRC** [www.nhmrc.gov.au];
  - National Institute for Health Research, **NIHR** [www.nihr.ac.uk/research/];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami transplantologii:
  - Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, **PTT** [www.p-t-t.org];
  - American Association for the Study of Liver Disease, **AASLD** [www.aasld.org];
  - American Society of Transplantation, **AST** [www.myast.org];
  - American Society of Transplant Surgeons, **ASTS** [www.asts.org];
  - Cincinnati Children's Hospital Medical Center, **CCHMC** [www.cincinnatichildrens.org];
  - Canadian Paediatric Society, **CPS** [www.cps.ca];
  - The Transplantation Society, **TTS** [www.tts.org];
  - British Transplantation Society, **BTS** [www.bts.org.uk];
  - The Kidney Health Australia – Caring for Australasian with Renal Impairment, **KHA-CARI** [www.cari.org.au];
  - Kidney Disease: Improving Global Outcomes, **KDIGO** [www.kdigo.org];
  - Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop, **CSTCW** [www.cst-transplant.ca].

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w profilaktyce CMV u pacjentów po przeszczepie organu miąższowego.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendowane interwencje
USA	AASLD+ AST	2012-2013	U dorosłych po przeszczepie zaleca się profilaktyczne podanie **walgancyklowiru** (900 mg/dzień) lub dożylne podawanie **gancyklowiru**. U pacjentów wysokiego ryzyka (D+/B-) zaleca się profilaktykę VGC lub GC przez okres przynajmniej 3 miesięcy po przeszczepie. U chorych dzieci D+/B- po przeszczepie wątroby w ramach terapii profilaktycznej zaleca się dożylne podawanie **gancyklowiru**. Nie istnieją standardy postępowania profilaktycznego w przypadku chorych dzieci D-/B-.
	ASTS+ AST	2013	Zalecane leki to **walgancyklowir** lub dożylnie podany **gancyklowir**. U pacjentów po przeszczepie nerki możliwe jest także podanie **walacyklowiru**. W pojedynczych przypadkach pacjentów po przeszczepie serca lub płuc można stosować immunoglobuliny. Acyklowir nie powinien być stosowany w profilaktyce CMV.

			Przeszczep nerki D+/B–	leki: **VGC**, doustny lub dożylny **GC**, dożylny **VC** okres: 6 miesięcy
			Przeszczep nerki B+	leki: **VGC**, doustny lub dożylny **GC**, dożylny **VC** okres: 3 miesiące
			Przeszczep trzustki lub nerki i trzustki D+/B–	leki: **VGC**, doustny lub dożylny **GC** okres: 3–6 miesięcy
			Przeszczep trzustki lub nerki i trzustki B+	leki: **VGC**, doustny lub dożylny **GC** okres: 3 miesiące
			Przeszczep wątroby D+/B–	leki: **VGC**, doustny lub dożylny **GC** okres: 3–6 miesięcy
			Przeszczep wątroby R+	leki: **VGC**, doustny lub dożylny **GC** okres: 3 miesiące
			Przeszczep serca D+/B–	leki: **VGC**, doustny lub dożylny **GC**, niektóre ośrodki dodają immunoglobuliny. okres: 3–6 miesięcy
			Przeszczep serca B+	leki: **VGC**, doustny lub dożylny **GC**, niektóre ośrodki dodają immunoglobuliny. okres: 3 miesiące
			Przeszczep płuca lub płuca i serca D+/B–	leki: **VGC** lub dożylny **GC** okres: 12 miesięcy
			Przeszczep płuca lub płuca i serca B+	leki: **VGC** lub dożylny **GC** okres: 6–12 miesięcy
	CCHMC	2013	Przeszczep nerki D+/B– lub B+	leki: **VGC** okres: 3–6 miesięcy
			Przeszczep nerki D–/R–	Niski poziom ryzyka. Profilaktyka niewymagana.
			Przeszczep wątroby D–/B–	leki: dożylny **GC** (raz dziennie) do czasu kiedy będzie można przyjmować acyklowir doustnie okres: 120 dni
			Przeszczep wątroby B+ lub D+/B–	leki: dożylny **GC** (raz dziennie) do czasu kiedy będzie można przyjmować **VGC** doustnie okres: 120 dni
			Przeszczep serca D–/B–	Niski poziom ryzyka. Profilaktyka niewymagana.
			Przeszczep serca B+ lub D+/B–	leki: dożylny **GC** (raz dziennie) do czasu kiedy będzie można przyjmować **VGC** doustnie okres: 6 miesięcy
			Przeszczep płuca D–/B–	Niski poziom ryzyka. Profilaktyka niewymagana.
			Przeszczep płuca B+ lub D+/B–	leki: dożylny **GC** (raz dziennie) do czasu kiedy będzie można przyjmować **VGC** doustnie okres: 12 miesięcy
Kanada	CPS	2013	W ramach postępowania profilaktycznego w zakażeniu CMV rekomendowane jest stosowanie **gancyklowiru** w postaci dożylnej w monoterapii lub w skojarzeniu z immunoglobuliną anty-CMV podawaną dożylnie. Standardowy czas leczenia profilaktycznego wynosi 3 miesiące (w zależności od ośrodka może wahać się od 2 tygodni do 6 miesięcy).	
	CSTCW	2005	Przeczep: nerki, wątroby, trzustki, serca D+/B–	doustny **GC** (3 g/dzień) **VGC** (900 mg/dzień) dożylny **GC** (5 mg/kg /dzień) – przy przeszczepie nerki **VC** (8 g/dzień) jako alternatywa przy przeszczepie nerki
			Przeczep: nerki, wątroby, trzustki, serca B+	doustny **GC** (3 g/dzień) – lek pierwszego rzutu **VGC** (900 mg/dzień) **VC** (8 g/dzień) przy przeszczepie nerki dożylny **GC** – przy przeszczepie serca – okres terapii 4 tyg.
			Przeszczep płuca lub płuca i serca D+/B−	dożylny **GC** (5 mg/kg dziennie lub 3× tyg.) **VGC** (900 mg/dzień) niektóre ośrodki dodają IG do terapii niektóre ośrodki przedłużają profilaktykę do 6 miesięcy

			Przeszczep płuca lub płuca i serca B+	dożylny **GC** **VGC** (900 mg/dzień) doustny **GC** (3 g/dzień) niektóre ośrodki dodają immunoglobuliny do terapii u pacjentów o wysokim ryzyku
Świat	TTS	2013	Długość leczenia profilaktycznego powinna wynosić 3-6 miesięcy.	
			Przeszczep nerki (u dorosłych)	leki: doustny **VGC**, dożylny **GC**, **VC** okres podania (D+/B−): 6 miesięcy
			Przeszczep trzustki lub trzustki i nerki (u dorosłych)	leki: doustny **VGC**, dożylny **GC**
			Przeczep wątroby (u dorosłych)	leki: doustny **VGC**, dożylny **GC**
			Przeszczep serca/płuca (u dorosłych)	leki: doustny **VGC**, dożylny **GC** dodatkowo anty-CMV immunoglobuliny.
			Przeszczep nerki B+ (u dzieci)	leki: **VGC** lub dożylny **GC**, następnie monitorowanie okres: 2-4 tygodnie
			Przeszczep nerki D+/B− (u dzieci)	leki: **VGC** lub dożylny **GC**, następnie monitorowanie okres: 2-4 tygodnie lub leki: **VGC** lub dożylny **GC** okres: 3–6 miesięcy
			Przeczep wątroby B+ (u dzieci)	leki: **VGC** lub dożylny **GC**, następnie monitorowanie okres: 2 tygodnie
			Przeczep wątroby D+/B− (u dzieci)	leki: **VGC** lub dożylny **GC**, następnie monitorowanie okres: 2 tygodnie leki: **VGC** lub dożylny **GC** okres: 3–4 miesiące
			Przeszczep serca B+ (u dzieci)	leki: **VGC** lub dożylny **GC**, następnie monitorowanie okres: 2-4 tygodnie lub leki: **VGC** lub dożylny **GC** okres: 3 miesiące
			Przeszczep serca D+/B− (u dzieci)	leki: **VGC** lub dożylny **GC**, następnie monitorowanie okres: 4 tygodnie lub leki: **VGC** lub dożylny **GC** okres: 3 miesiące
			Przeszczep płuca B+ lub D+/B− (u dzieci)	leki: **VGC** lub dożylny **GC** okres: 3-6 miesięcy
	KDIGO	2009	W ramach postępowania profilaktycznego u dzieci i dorosłych po przeszczepie nerki rekomendowana jest profilaktyka farmakologiczna (z wyjątkiem przypadku, gdy zarówno biorca jak i dawca są seronegatywni) z użyciem doustnego GC lub VGC przez okres 3 miesięcy od transplantacji.	
Wielka Brytania	BTS	2011	W przypadku, gdy zarówno dawca jak i biorca są seronegatywni, należy podawać krew oraz produkty krwiopochodne pozbawione leukocytów, celem minimalizacji ryzyka zakażenia pierwotnego. Biorcy seronegatywni, którzy otrzymali narząd od dawcy seropozytywnego powinni otrzymać leczenie profilaktyczne, celem uniknięcia zakażenia pierwotnego.	
			U biorców nerki rekomendowane jest stosowanie:	- doustnego **VGC** przez przynajmniej 100 dni (rekomendacja 1A) - doustnego **VGC** przez 200 dni - doustnego **VC** przez 90 dni - dożylnego **GC** przez 28 dni
			U biorców wątroby rekomendowane jest stosowanie:	- doustnego **VGC** przez 100 dni - dożylnego **GC** przez 100 dni

			U biorców nerki+trzuski rekomendowane jest stosowanie:		- doustnego **VGC** przez 100-200 dni - dożylnego **GC** przez 28 dni - doustnego **VC** przez 90 dni
			U biorców płuca rekomendowane jest stosowanie:		- doustnego **VGC** przez 100-360 dni
			U biorców serca rekomendowane jest stosowanie:		- doustnego **VGC** przez 100 dni - dożylnego **GC** przez 28 dni - dożylnego **GC**, a następnie doustnego VGC przez 60 dni
Australii	KHA-CARI	2011	Zalecana profilaktyka CMV u biorców przeszczepów organów miąższowych obejmuje: doustny **VGC**, doustny lub dożylny **GC**. Nie zaleca się dodawania immunoglobulin anty-CMV do terapii profilaktycznej z użyciem leków przeciwwirusowych ze względu na brak dowodów potwierdzających korzyści terapii skojarzonej. U biorców (wysokiego ryzyka) D+/B- po przeszczepieniu nerki, rekomendowane jest wydłużenie profilaktyki zakażeń wirusem CMV z 3 do 6 miesięcy, jeśli w istotny sposób obniży to ryzyko wiremii lub rozwoju cytomegalii.		
Polska	PTT	2010	Pacjenci wysokiego ryzyka	Nerka, wątroba, trzustka, serce **D+/B–**	• nerka: walgancyklowir lub gancyklowir (ewentualnie walacyklowir) od 3 do 6 miesięcy • wątroba: gancyklowir lub walgancyklowir od 3 do 6 miesięcy • serce: walgancyklowir lub gancyklowir od 3 do 6 miesięcy +/- CMV IGIV • Pacjenci otrzymujący indukcję przeciwciałami antylimfocytarnymi: walgancyklowir lub gancyklowir od 3 do 6 miesięcy
				Płuco, serce-płuco **D+/B–, B+**	• D+/B– walgancyklowir lub gancyklowir minimum 6 miesięcy B+ walgancyklowir lub gancyklowir od 3 do 6 miesięcy
			Pacjenci umiarkowanego ryzyka	Nerka, wątroba, trzustka, serce **B+**	• Bez względu na status serologiczny dawcy zaleca się 3 miesięczną profilaktykę: gancyklowir, walgancyklowir lub walacyklowir (tylko nerki) • Pacjenci otrzymujący indukcję przeciwciałami antylimfocytarnymi: walgancyklowir lub gancyklowir od 3 do 6 miesięcy
			Pacjenci niskiego ryzyka	**D–/B–**	• W przypadku masywnych przetoczeń krwi można rozważyć profilaktykę przeciwwirusową

VGC – walgancyklowir**, GC –** gancyklowir, **VC –** walacyklowir**, IG** – immunoglobuliny.
[Źródło: AKL wnioskodawcy, aktualizacja AOTMiT]

Aby ustalić jakie interwencje są stosowane w rozpatrywanych wskazaniach w polskiej praktyce klinicznej Agencja zwróciła się z prośbą o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych; uzyskano odpowiedź od dwóch z nich. W przypadku obu ekspertów, którzy przekazali stanowisko zachodził jednak konflikt interesów, w związku z czym ich opinie nie zostały dopuszczone do wykorzystania w AWA.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla **walgancyklowiru w postaci proszku** do sporządzania roztworu doustnego (produkt leczniczy Valcyte) w analizie wnioskodawcy wskazano **walgancyklowir w postaci tabletek** powlekanych. Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Uwzględnione w analizie		
terapia **walgancyklowirem** podawanym doustnie w postaci tabletek	- według większości odnalezionych wytycznych zagranicznych, jest to zalecana forma postępowania profilaktycznego w zakażeniu CMV u chorych po transplantacji (niezależnie od przeszczepianego narządu); - zalecany w polskich wytycznych PTT z 2010 r.; - pozytywne rekomendacje wydane przez AOTM(iT) dotyczące VGC w postaci tabletek powlekanych; - pozytywne rekomendacje zagraniczne dotyczące finansowania we wskazaniach zgodnych z wnioskowanymi; - refundowany we wnioskowanych wskazaniach.	**Wybór zasadny**.
Wyłączone z analizy		
terapia **gancyklowirem** podawanym dożylnie	- według większości odnalezionych wytycznych zagranicznych, należy do zalecanych form postępowania profilaktycznego w zakażeniu CMV u chorych po transplantacji (niezależnie od przeszczepianego narządu); - zalecany w polskich wytycznych PTT z 2010 roku; - **nierefundowany we wnioskowanych wskazaniach**.	Brak uwag.

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

Biorąc pod uwagę, że walgancyklowir w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego różni się jedynie postacią farmaceutyczną w porównaniu z walgancyklowirem w postaci tabletek powlekanych, natomiast według odnalezionych wytycznych i rekomendacji są one traktowane jako leki równoważne, uznano za zasadne uwzględnienie jako technologii opcjonalnej VGC w postaci tabletek powlekanych i przeprowadzenie oceny biorównoważności obydwu postaci walgancyklowiru względem siebie.

Komparatorem dla walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego w profilaktyce zakażeń wirusem CMV u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia), niezakażonych tym wirusem, poddawanych przeszczepom narządów miąższowych od zakażonych dawców, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest walgancyklowir 450 mg, w postaci tabletek powlekanych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

W trakcie przeszukiwania zastosowano zawężenie wyszukiwania do 4 języków: polskiego, angielskiego, niemieckiego i francuskiego.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health.*

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 01.12.2014 r.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), *Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków,* FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMiPB). Przeszukano także odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania dodatkowych baz danych: 05.12.2014 r.

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 989 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 15 publikacji.

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń (1004 publikacji), a następnie pełnych tekstów (9 publikacji). Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

W dniu 26.03.2015 r. analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne. W jego wyniku nie zidentyfikowano nowych publikacji, które zgodnie z założeniami wnioskodawcy powinny byłyby zostać uwzględnione w analizie.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie wnioskodawcy w wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library – data wyszukiwania: 01.12.2014 r.) odnaleziono 1059 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, w której odnaleziono 81 publikacji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 179 publikacji;
- stronę internetową Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych, w której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową URPLWMiPB, w której odnaleziono 0 publikacji.

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania dodatkowych baz danych: 05.12.2014 r.

Przeszukano też rejestr badań klinicznych.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Do analizy włączono jedno badanie eksperymentalne typu *cross-over* analizujące biorównoważność oraz bezpieczeństwo walgancyklowiru podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek u dorosłych chorych po przeszczepie nerki – badanie **Pescovitz 2007**.

W wyniku przeszukania baz dodatkowych odnaleziono 2 publikacje zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa: dane ze strony Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADR Reports) oraz dokument FDA 2010.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych nie odnaleziono żadnej publikacji opisującej zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane odnośne badanie kliniczne.

Na podstawie wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania odnoszącego się do populacji pediatrycznej. W analizie wnioskodawcy uznano, biorąc pod uwagę informację zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego Valcyte oraz odnalezione dane literaturowe (**Vaudry 2009**), iż wyniki uzyskane w badaniach na dorosłych można ekstrapolować na populację pediatryczną. Przyjęto, że wyniki uzyskane w badaniu Pescovitz 2007 będą miały przełożenie na całą populację docelową.

Uwaga AOTMiT: Stosowanie leku Valcyte (proszek do roztworu doustnego) u dzieci we wnioskowanej populacji pacjentów po przeszczepie narządów miąższowych zostało zaakceptowane przez Europejską Agencję Leków (EMA) 6 września 2013 r.[8]

W dniu 26.03.2015 r. analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne. W jego wyniku nie zidentyfikowano nowych publikacji, które zgodnie z założeniami wnioskodawcy powinny byłyby zostać uwzględnione w analizie.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, którego założenia zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wnioskowanych wskazań

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli oraz dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażeni wirusem cytomegalii, poddawani przeszczepom narządów miąższowych od dawców zakażonych CMV	niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na cytomegalię z zespołem nabytego niedoboru odporności	Brak uwag.
Interwencja	walgancyklowir podawany w formie roztworu doustnego (dawkowanie zgodne z *ChPL Valcyte*)	inna niż wyżej wymieniona	Brak uwag.
Komparatory	walgancyklowir podawany doustnie w formie tabletek (dawkowanie zgodne z *ChPL Valcyte*)	niezgodny z założonym, inny niż wyżej wymieniony	
Punkty końcowe	ocena biorównoważności interwencji w stosunku do komparatora; częstość występowania zgonów; częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych	inne niż wyżej wymienione	Brak uwag.
Typ badań	badania pierwotne: badania pierwotne bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję względem komparatora, badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych	opracowania poglądowe, opisy przypadków	Brak uwag.

[źródło: AKL wnioskodawcy]

Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy włączono jedno badanie nierandomizowane typu *cross-over* analizujące biorównoważność oraz bezpieczeństwo walgancyklowiru (VGC) podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek u dorosłych chorych po przeszczepie nerki – badanie **Pescovitz 2007** oraz 2 publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa – ADR Reports oraz dokument FDA 2010.

Badanie Pescovitz 2007 zostało przeprowadzone w celu oceny biorównoważności VGC w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego względem VGC w postaci tabletek, w związku z czym podejście do testowanej hipotezy miało na celu wykazanie równoważności badanych interwencji (*equivalence*). Badanie uwzględniało 2-krotną zmianę stosowanego leku, tak aby każdy chory otrzymał walgancyklowir w postaci: tabletek, roztworu o smaku „tutti-frutti" oraz roztworu o smaku truskawkowym. Na podstawie badania dalsza produkcja VGC w postaci proszku do sporządzenia roztworu o smaku truskawkowym została przerwana z uwagi na wystąpienie problemów ze stabilnością leku w tej postaci.

[8] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500151746.pdf (data dostępu: 31.03.2015 r.)

Badanie przeprowadzono w 5 ośrodkach (4 na terenie Stanów Zjednoczonych oraz 1 w Nowej Zelandii). Brak jest w publikacji informacji na temat sponsora badania. Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT.

Według aktualnych standardów, badania eksperymentalne poddaje się ocenie w skali Jadad, natomiast wpływ jakości badań klinicznych (dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa) na wyniki poszczególnych punktów końcowych ocenia się w skali GRADE. Analizowane badanie dotyczy ewaluacji parametrów farmakokinetycznych w ramach oceny biorównoważności dwóch postaci farmaceutycznych leku, dlatego też w analizie wnioskodawcy uznano, że zarówno skala GRADE jak i skala Jadad nie mają zastosowania w takim przypadku i nie zostaną wykorzystane do oceny badania włączonego do analizy. Niemniej jednak **uznano za odpowiednie przeprowadzenie oceny włączonego do analizy badania na podstawie europejskich wytycznych EMA 2010, dotyczących prawidłowego przeprowadzania badań biorównoważności leków.** Według wytycznych EMA 2010 włączone badanie spełnia podstawowe kryteria:

- ocenę obydwóch postaci leku przeprowadzono na tej samej grupie chorych w badaniu typu *cross-over*,
- w badaniu udział wzięło co najmniej 12 chorych,
- ocenie poddano podstawowe parametry farmakokinetyczne (AUC_{0-24}, C_{max} oraz t_{max}), których interpretacja została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi opisanymi w ww. dokumencie *EMA 2010*.

Na podstawie powyższego badanie można uznać za wiarygodne.

Z uwagi na charakter badania, tj. *cross-over*, w badaniu wzięła udział jedna grupa chorych (N=23). Chorzy w celu analizy VGC w postaci roztworu doustnego otrzymywali roztwór w dwóch smakach (truskawkowym oraz tutti-frutti). Analizę przeprowadzono dla każdego smaku osobno, podawanego przez 2 kolejne dni, w dawce 900 mg/dobę. Natomiast w celu oceny interwencji referencyjnej, chorzy otrzymywali VGC w postaci tabletek powlekanych w dawce 900 mg/dobę przez 2 kolejne dni. Następnie chorzy byli obserwowani przez okres *follow-up* trwający od 7 do 14 dni.

W badaniu wzięli udział dorośli chorzy (średnia wieku wynosiła 44,2 lata) po pierwszym lub drugim przeszczepie nerki, ze statusem serologicznych CMV oznaczonym jako: D+/B-, D+/B+ lub D-/B+. Jednakże w publikacji nie podano odsetka chorych o statusie serologicznym D+/B-, będących przedmiotem analizy, w związku z czym nie można było ocenić czy stanowili oni większość włączonych do badania chorych i uznano ten fakt za ograniczenie analizy. Chorzy musieli mieć zachowane prawidłowe funkcje nerek i wątroby. Kryterium włączenia do badania było również stosowanie VGC w celu profilaktyki CMV przez co najmniej 4 dni przed rozpoczęciem badania. Natomiast zabronione było stosowanie VGC w czasie 3 miesięcy przed wizytą skriningową oraz stosowanie profilaktyki CMV innej niż immunoglobuliny anty-CMV i.v., GC lub VGC między transplantacją a rozpoczęciem badania.

Jako pierwszorzędowe punkty końcowe za pomocą których oceniano biorównoważność obu postaci leków wybrano iloraz średnich pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (AUC_{0-24}) oraz maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}). Biorównoważność stwierdzano, gdy 90% przedział ufności dla relacji wynik w grupie badanej/wynik w grupie kontrolnej obu punktów końcowych mieścił się w ramach wyznaczonego rejonu akceptacji, który wynosił od 80% do 125%. Twierdzenie to jest zgodne z wytycznymi opisanymi w dokumencie EMA 2010.

Analiza biorównoważności przeprowadzona została dla wszystkich chorych, u których możliwe było przeprowadzenie analizy parametrów farmakokinetycznych [wyłączono 2 pacjentów z powodu błędów przy wykonywaniu badań krwi]. W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono analizę wyników w populacji ITT (ang. *Intention-To-Treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem)/PP (ang. *Per Protocol* – populacja zgodna z protokołem badania)[9].

Szczegółowy opis metodologii badania włączonego do przeglądu znajduje się w tabeli poniżej.

[9] Nie utracono żadnego chorego z badania, dlatego populacja ITT jest równa populacji PP.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Pescovitz 2007 Źródło finansowania: Brak informacji	**Rodzaj badania:** nRCT (nierandomizowane) **Badanie typu**: *cross-over* **Opis metody randomizacji:** nie dotyczy **Zaślepienie:** brak **Opis metody zaślepienia:** nie dotyczy **Opis utraty chorych z badania:** nie utracono żadnego chorego z badania; **Skala Jadad:** brak*** **Klasyfikacja AOTMiT:** IVC; **Wieloośrodkowe, międzynarodowe**: 5 ośrodków (4 w Stanach Zjednoczonych, 1 w Nowej Zelandii) **Okres leczenia:** 6 dni (3 razy po 2 dni każdej terapii) **Okres obserwacji** *(follow-up)*: 7-14 dni **Typ analizy:** • ocena biorównoważności: wyniki dla chorych, u których możliwe było przeprowadzenie analizy parametrów farmakokinetycznych (N=21) • ocena bezpieczeństwa: populacja ITT (N=23) **Podejście do testowania hipotezy:** *equivalence***	**Interwencja badana**: VGC podawany w postaci roztworu doustnego w dawce 900 mg/dobę. Roztwór podawano w dwóch smakach (truskawkowy oraz tutti-frutti) każdy osobno, przez 2 kolejne dni. **Komparator**: VGC podawany w postaci tabletek w dawce 900 mg/dobę przez 2 kolejne dni Liczebność grup: Grupa badana: N= 23* (ITT/PP)	Dorośli chorzy po przeszczepie nerki ze statusem serologicznym CMV: D+/B-, D+/B+, D-/B+. Kryteria włączenia: • dorośli chorzy po pierwszym lub drugim przeszczepie nerki; • status serologiczny CMV: D+/B-, D+/B+, D-/B+; • zachowane prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby (estymowany klirens kreatyniny ≥60 ml/min, całkowita liczba neutrofilów ≥2500/µl, liczba płytek krwi ≥ 100 000/µl, stężenie hemoglobiny ≥9,0 g/dl); • stosowanie VGC w celu profilaktyki CMV (900 mg/dobę) przez co najmniej 4 dni przed rozpoczęciem badania. Kryteria wykluczenia: • stosowanie VGC w czasie 3 miesięcy przed wizytą skrinigową; • stosowanie profilaktyki CMV innej niż immunoglobuliny anty-CMV i.v., GC lub VGC między transplantacją a rozpoczęciem badania.	Pierwszorzędowe punkty końcowe • pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (AUC_{0-24}); • maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}); Drugorzędowe punkty końcowe • czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}, ang. *Time Until C_{max} is Reached*); • biologiczny okres półtrwania leku ($t_{1/2}$, ang. *Biological Half Life Time*); • częstość występowania zgonów; • częstość występowania działań niepożądanych; • częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

CMV – zakażenie wirusem cytomegalii; **VGC** – walgancyklowir; **GC** – gancyklowir, **D** – dawca, **B** – biorca.
* z uwagi na charakter badania, tj. *cross-over*, w badaniu wzięła udział jedna grupa chorych
** badanie przeprowadzone w celu oceny biorównoważności VGC podawanego doustnie w postaci roztworu względem VGC podawanego doustnie w postaci tabletek
*** niemożliwa była ocena w skali Jadad; w ocenie opartej o europejskie wytyczne wydane przez EMA w 2010 r. uznano je za wiarygodne
[źródło: Pescovitz 2007]

Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania Pescovitz 2007

Punkt końcowy	Definicja		Kierunek zmian
Ocena biorównoważności			
Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (AUC_{0-24})	Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (ang. *area under the plasma concentration curve from administration to 24h*) - obliczane za pomocą logarytmicznej metody zliczania pól trapezowych. Służy do oceny całkowitej ilości leku, jaka została zaabsorbowana do organizmu.	Ocenę biorównoważności dokonano na podstawie analizy wyniku ilorazu średnich parametrów AUC_{0-24} oraz $C_{max.}$ Ocenę biodostępności dokonano po podaniu drugiej dawki doustnej, co miało na celu ocenę różnic w szybkości i stopniu wchłaniania leku badanego i referencyjnego.	Im wartości parametru badanej postaci leku względem postaci referencyjnej są bardziej zbliżone, tym wyniki silniej świadczą o biorównoważności analizowanych leków.
Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max})	Maksymalne stężenie leku we krwi (ang. *maximum plasma concentration*) jakie jest osiągane po podaniu leku.		
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max})	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (ang. *time until C_{max} is reached*) osiąganego po podaniu leku.		
Biologiczny okres półtrwania leku ($t_{1/2}$)	Biologiczny okres półtrwania leku (ang. *biological half life time*) – definiowany jako czas, w którym stężenie leku we krwi zmniejszy się do połowy wartości początkowej, po zakończeniu fazy wchłaniania i dystrybucji.		
Ocena bezpieczeństwa			
Profil bezpieczeństwa	Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych oraz zgonów było analizowane przez cały czas trwania badania. Według Cochrane Handbook terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *Good Clinical Practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. **Związek z badanym lekiem** definiowano jako: • niezwiązane lub związek mało prawdopodobny (ang. *unrelated or remotely related*); • możliwie związane (ang. *possibly related*); • prawdopodobnie związane (ang. *probably related*). **Stopnie nasilenia zdarzeń/działań niepożądanych (ang. *intensity*)** oceniono w 4. następujących stopniach: • 1 – łagodny (ang. *mild*); • 2 – umiarkowany (ang. *moderate*); • 3 – ciężki (ang. *severe*); • 4 – zagrażający życiu (ang. *life-threatening*).	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia / działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia.

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Analiza kliniczna oparta została na pojedynczym, nierandomizowanym badaniu klinicznym typu *cross-over*. Włączone do analizy badanie oceniało biorównoważność dwóch postaci walgancyklowiru, dodatkowo analizowano w nim dane porównujące ich bezpieczeństwo, jednakże zaprezentowane wyniki opierały się na ograniczonym okresie obserwacji i krótkiej ekspozycji na lek (podanie 2 dawek w czasie 2 kolejnych dni dla każdej postaci leku).

Pomimo, iż analizowane badanie nie zostało ocenione w skali GRADE oraz niemożliwa była jego ocena w skali Jadad, w analizie wnioskodawcy – w powołaniu na zalecenia EMA 2010 oraz FDA 2014 dotyczące prawidłowego projektowania badań dotyczących biorównoważności leków - wiarygodność badania została oceniana na wysoką.

Uwaga AOTMiT: Publikacja FDA 2014 jest propozycją („draft") zaleceń dotyczących oceny biorównoważność leków. Publikacja jest oznaczona jako „Propozycja. Nie do wdrażania. Zawiera niezobowiązujące rekomendacje" (*Draft — Not for Implementation, Contains Nonbinding Recommendations*). W momencie kiedy zostanie zaakceptowana zastąpi wytyczne z 2003 r.

Zgodnie z wytycznymi *EMA 2010* w badaniu wzięło udział co najmniej 12 chorych, raportowane były wszystkie założone w analizie punkty końcowe niezbędne do oceny biorównoważności leków, dlatego badanie można uznać za wiarygodne.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy analizy wnioskodawcy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- w badaniu *Pescovitz 2007* włączano chorych o zróżnicowanym statusie serologicznym CMV (w tym D+/B-, D+/B+ oraz D-/B+). Jednakże w publikacji nie podano odsetka chorych o statusie serologicznym D+/B-, będących przedmiotem analizy; w związku z tym faktem nie można było ocenić czy stanowili oni większość włączonych do badania chorych;
- ocena bezpieczeństwa w badaniu *Pescovitz 2007* została oparta na wynikach po bardzo krótkiej ekspozycji na lek (2 dawki dla poszczególnych postaci farmaceutycznych leku), związanej ze specyfiką badania oceniającego biorównoważność leków na podstawie parametrów farmakokinetycznych. W związku z powyższym nie stanowi ono odpowiedniego narzędzia do oceny długookresowego bezpieczeństwa, natomiast może posłużyć do oceny ostrych reakcji występujących bezpośrednio po podaniu leku;
- w tekście publikacji *Pescovitz 2007* podano dodatkowo średnie wartości dla punktów końcowych: maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) oraz biologiczny okres półtrwania leku we krwi ($t_{1/2}$), które nie były spójne z wartościami, podanymi w tabeli zamieszczonej w tej publikacji. Nie wyjaśniono jednak powodu rozbieżności podanych wyników.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dane dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej.

Dla punktów końcowych mających na celu ocenę biorównoważności analizowano iloraz średnich parametrów tj. pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godzin (AUC_{0-24}, ang. *Area Under The Plasma Concentration Curve From Administration to 24h*) oraz maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}, ang. *Maximum Plasma Concentration*). Zgodnie z europejskimi oraz amerykańskimi zaleceniami [EMA 2012 i FDA 2014], aby uznać biorównoważność leków, średnie wartości parametru AUC_{0-24} oraz C_{max} powinny zawierać się w zakresie akceptacji 80-125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego, przy 90% przedziale ufności (tzw. zasada wzajemności).

W przypadku parametrów dotyczących bezpieczeństwa odstąpiono od obliczeń statystycznych, ponieważ grupy w badaniu są grupami zależnymi, gdyż ci sami chorzy stanowią zarówno grupę kontrolną jak i grupę badaną. Wyniki przedstawiono jako liczbę chorych, u których wystąpiło zdarzenie/działanie niepożądane wraz z odsetkiem.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 badanie (**Pescovitz 2007**) bezpośrednio porównujące stosowanie VGC podawanego doustnie w postaci roztworu względem VGC podawanego doustnie w postaci tabletek (badanie biorównoważności).

Jako pierwszorzędowe punkty końcowe za pomocą, których oceniano biorównoważność obu postaci leków wybrano iloraz średnich pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (AUC_{0-24}) oraz maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}). Biorównoważność stwierdzano, gdy 90% przedział ufności dla relacji wynik w grupie badanej/wynik w grupie kontrolnej, obu punktów końcowych mieścił się w ramach wyznaczonego rejonu akceptacji, który wynosił od 80% do 125%.

Ocena biorównoważności

W oparciu o uzyskane średnie, obliczono w badaniu ich iloraz, na podstawie którego uznano biorównoważność obydwu postaci VGC, przy założeniu, że 90% CI dla ilorazu średnich mieści się w granicach 80-125%.

W badaniu Pescovitz 2007 podano średnie pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz., która dla grupy VGC (proszek) wyniosła 52,30 µg*h/ml, natomiast dla VGC (tabl.) 52,20 µg*h/ml.

Tabela 12. Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24h (AUC_{0-24})*

VGC (tabl.)		VGC (proszek)		Biorównoważność
Średnia (SD) [µg*h/ml]	**N**	**Średnia (SD) [µg*h/ml]**	**N**	
52,20 (10,00)	21	52,30 (10,30)	21	Tak
Iloraz średnich pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24h				
% (90% CI)	**N**	**% (90% CI)**	**N**	
100 (referencja)	21	100 (96; 104)	21	

*okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*

W badaniu analizowano również maksymalne stężenie leku we krwi, które dla grupy VGC (proszek) wynosiło 6,60 µg/ml, natomiast dla VGC (tabl.) 6,90 µg/ml.

Tabela 13. Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max})*

VGC (tabl.)		VGC (proszek)		Biorównoważność
Średnia (SD) [µg/ml]	**N**	**Średnia (SD) [µg/ml]**	**N**	
6,90 (1,49)**	21	6,60 (1,80)***	21	Tak
Iloraz średnich maksymalnego stężenie leku we krwi (C_{max})				
% (90% CI)	**N**	**% (90% CI)**	**N**	
100 (referencja)	21	95 (89; 101)	21	

*okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*
**w tekście publikacji podano również, iż średnie maksymalne stężenie leku we krwi wynosiło 6,73 µg/ml
***w tekście publikacji podano również, iż średnie maksymalne stężenie leku we krwi wynosiło 6,39 µg/ml

W badaniu Pescovitz 2007 oszacowano, iż różnica median czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi wynosiła 1 godzinę (dla VGC w formie roztworu wynosiła 2 godziny, natomiast dla VGC w formie tabletek 3 godziny). Według autorów publikacji Pescovitz 2007 różnica między grupami była spowodowana dłuższym czasem absorpcji leku z tabletki wynikającym z konieczności jej rozpuszczenia w przewodzie pokarmowym, co jednakże nie miało wpływu na pozostałe parametry farmakokinetyczne leku.

Tabela 14. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max})*

VGC (tabl.)		VGC (proszek)		Różnica median	Istotność statystyczna (IS)
Mediana (95% CI) [h]	N	Mediana (95% CI) [h]	N		
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max})					
3,00 (1,00; 4,00)	21	2,00 (1,00; 6,03)	21	-1,00	b/d

*okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*

Średnie wartości biologicznego okresu półtrwania leku we krwi dla grup były zbliżone i wynosiły odpowiednio 5,67 h dla grupy VGC (proszek) oraz 5,71 h dla grupy VGC (tabl.).

Tabela 15. Biologiczny okres półtrwania leku we krwi ($t_{1/2}$)*

VGC (tabl.)		VGC (proszek)		Istotność statystyczna (IS)
Średnia (SD) [h]	N	Średnia (SD) [h]	N	
5,71 (1,40)**	21	5,67 (1,34)***	21	b/d^

*okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*
^w publikacji podano, iż średnie parametru $t_{1/2}$ dla obu grup były zbliżone
**w publikacji podano również, iż wartość parametru $t_{1/2}$ dla VGC (tabl.) wynosiła 5,55 h
***w publikacji podano również, iż wartość parametru $t_{1/2}$ dla VGC (proszek) wynosiła 5,51 h

Biorównoważność walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu (proszek) w porównaniu z walgancyklowirem w postaci tabletek oceniano na podstawie badania Pescovitz 2007. Punkty końcowe tj. pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz., maksymalne stężenie leku we krwi oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi uznano za krytyczne, ponieważ stanowią one podstawowe parametry służące do oceny biorównoważności leków. Natomiast biologiczny okres półtrwania leku określano jako parametr uzupełniający.

Różnica median czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi między grupami wyniosła 1,00 godzinę. Jednak według autorów publikacji różnica między grupami była spowodowana dłuższym czasem absorpcji leku z tabletki wynikającym z konieczności jej rozpuszczenia w przewodzie pokarmowym, co nie miało wpływu na pozostałe parametry farmakokinetyczne leku. Dodatkowo, analizując punkt końcowy: biologiczny okresu półtrwania leku we krwi, uznano iż średnie wartości tego parametru dla obydwu grup były zbliżone.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Valcyte

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, który po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Można się spodziewać, że podczas stosowania walgancyklowiru będą występować takie działania niepożądane, jakie są związane z przyjmowaniem gancyklowiru. Wszystkie działania niepożądane zaobserwowane w związku z podawaniem walgancyklowiru w badaniach klinicznych obserwowano uprzednio podczas podawania gancyklowiru.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi podczas stosowania walgancyklowiru u dorosłych, są 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 neutropenii i leukopenii niż podanie doustne gancyklowiru.

Ciężka neutropenia (<500 neutrofili/ml) jest obserwowana częściej u pacjentów chorych na AIDS z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirus CMV, leczonych walgancyklowirem, niż u otrzymujących walgancyklowir pacjentów po przeszczepieniu narządu miąższowego.

Częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych dotyczących walgancyklowiru i gancyklowiru w postaci doustnej lub gancyklowiru w postaci dożylnej przedstawiono w

poniższej tabeli. Wymienione działania niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych u pacjentów z AIDS w leczeniu początkowym lub podtrzymującym zapalenia siatkówki wywołanego wirusem CMV lub u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, nerek lub serca w zapobieganiu chorobie wywołanej przez wirus CMV. Określenie „ciężki" umieszczane w nawiasach w tabeli oznacza, że dane działanie niepożądane obserwowano ze wskazaną częstością zarówno w nasileniu lekkim lub umiarkowanym, jak i ciężkim lub zagrażającym życiu.

Ogólny profil bezpieczeństwa Valcyte nie zmienił się podczas wydłużonego do 200 dni stosowania zapobiegawczego u dorosłych biorców nerki z wysokim ryzykiem rozwoju choroby CMV (D+/B-). Częstość leukopenii była nieco wyższa w ramieniu 200-dniowym, podczas gdy częstość neutropenii, niedokrwistości i trombocytopenii była podobna w obydwu ramionach badania.

Tabela 16. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem walgancyklowiru

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często (≥1/100 do <1/10)	Kandydoza jamy ustnej, posocznica (bakteriemia lub wiremia), zapalenie tkanki łącznej, zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	**bardzo często (≥1/10)**	Ciężka neutropenia, niedokrwistość
	często (≥1/100 do <1/10)	Ciężka niedokrwistość, ciężka trombocytopenia, ciężka leukopenia, ciężka pancytopenia
	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Niewydolność szpiku kostnego
	rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często (≥1/100 do <1/10)	Zmniejszanie łaknienia, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	często (≥1/100 do <1/10)	Depresja, niepokój, splątanie, zaburzenia myślenia
	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Pobudzenie, zaburzenia psychotyczne, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	często (≥1/100 do <1/10)	Ból głowy, bezsenność, zaburzenia odczuwania smaku, osłabienie czucia, parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, drgawki
	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Drżenie
Zaburzenia oka	często (≥1/100 do <1/10)	Obrzęki plamki żółtej, odklejenie siatkówki, zmętnienia w ciele szklistym, ból oka
	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	często (≥1/100 do <1/10)	Ból ucha
	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Głuchota
Zaburzenia serca	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Arytmia
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	**bardzo często (≥1/10)**	Duszność
	często (≥1/100 do <1/10)	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	**bardzo często (≥1/10)**	Biegunka
	często (≥1/100 do <1/10)	Nudności, wymioty, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, utrudnione połykanie
	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rozdęcie brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często (≥1/100 do <1/10)	Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie we krwi aktywności fosfatazy alkalicznej i (lub) aminotransferazy asparaginianowej
	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często (≥1/100 do <1/10)	Zapalenie skóry, nocne poty, świąd
	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Łysienie, pokrzywka, sucha skóra

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często (≥1/100 do <1/10)	Bóle pleców, bóle mięśni, bóle stawów, skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często (≥1/100 do <1/10)	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zaburzenie czynności nerek
	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Krwiomocz, niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Bezpłodność u mężczyzn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często (≥1/100 do <1/10)	Zmęczenie, gorączka, dreszcze, bóle, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, osłabienie
Badania diagnostyczne	często (≥1/100 do <1/10)	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

[źródło: ChPL Valcyte]

Dzieci i młodzież

Badania nad produktem Valcyte przeprowadzano w grupie 179 dzieci po przeszczepieniu narządu miąższowego z ryzykiem rozwoju cytomegalii (w wieku od 3 tygodni do 16 lat) oraz u 133 noworodków z objawową wrodzoną cytomegalią (w wieku od 2 do 31 dni); okres narażenia na działanie gancyklowiru mieścił się w przedziale od 2 do 200 dni.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie badań klinicznych u dzieci była biegunka, nudności, neutropenia, leukopenia i niedokrwistość.

Ogólny profil bezpieczeństwa po przeszczepieniu narządu miąższowego u dzieci był podobny jak u dorosłych. Jednak niektóre działania niepożądane, takie jak: zakażenia górnych dróg oddechowych, gorączka, ból brzucha i bezmocz, które mogą być charakterystyczne dla populacji dzieci i młodzieży, zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych. Neutropenię również zgłaszano nieco częściej w dwóch badaniach klinicznych u dzieci po przeszczepieniu narządu miąższowego niż u dorosłych, jednak u dzieci i młodzieży nie było związku między występowaniem neutropenii a częstością zdarzeń niepożądanych związanych z zakażaniami.

U dzieci po przeszczepieniu nerki, wydłużenie stosowania zapobiegawczego VGC do 200 dni nie było związane z ogólnym zwiększeniem się częstości zdarzeń niepożądanych. Częstość ciężkiej neutropenii (<500 neutrofili/µl) była większa u dzieci po przeszczepieniu nerki leczonych do 200. dnia niż u dzieci leczonych do 100. dnia oraz w porównaniu do dorosłych biorców nerki leczonych do 100. dnia lub do 200. dnia.

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań

Ocenę bezpieczeństwa walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu w porównaniu z walgancyklowirem w postaci tabletek oceniano na podstawie badania Pescovitz 2007. Na podstawie wytycznych EMA 2010 badanie oceniono jako wiarygodne.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Na podstawie analizy uzyskanych odsetków częstości występowania zgonów, działań oraz zdarzeń niepożądanych oraz na podstawie informacji podanej w publikacji nie stwierdzono różnic między VGC podawanym w postaci roztworu (proszek), a VGC podawanym w postaci tabletek, podczas 6-dniowego czasu trwania leczenia (2-dniowa ekspozycja na każdą kolejną postać walgancyklowiru) oraz 7-14-dniowego okresu *follow-up*.

W badaniu *Pescovitz 2007* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie analizy następujących punktów końcowych:

- częstość występowania zgonów;
- częstość występowania działań niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

W przypadku parametrów dotyczących bezpieczeństwa w analizie wnioskodawcy odstąpiono od obliczeń statystycznych, ponieważ grupy w badaniu są grupami zależnymi, gdyż ci sami chorzy stanowią zarówno grupę kontrolną jak i grupę badaną.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badania Pescovitz 2007*

Punkt końcowy	VGC (tabl.)		VGC (proszek)	
	n (%)	N	n (%)	N
Zgony	0 (0,0)	23	0 (0,0)	23
Częstość występowania działań niepożądanych	1 (4,3)	23	0 (0,0)	23
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	b/d	23	b/d	23
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	0 (0,0)	23	0 (0,0)	23
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu	0 (0,0)	23	0 (0,0)	23

*okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*

W badaniu Pescovitz 2007 raportowano występowanie pojedynczych zdarzeń niepożądanych przeważnie o łagodnym nasileniu. W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych, niemniej jednak nie stwierdzono różnic między walgancyklowirem podawanym w postaci roztworu względem tabletek. Dodatkowo nie zaobserwowano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu ani zgonu. Jedynie u jednego chorego podczas stosowania walgancyklowiru w tabletkach stwierdzono wystąpienie bólu głowy, który uznano za prawdopodobnie związany ze stosowaniem VGC. Na podstawie informacji podanych w publikacji Pescovitz 2007 można wnioskować o braku istotnych różnic między grupami.

Natomiast występowanie specyficznej dla walgancyklowiru grupy działań niepożądanych wiąże się z koniecznością ścisłego monitorowania terapii.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkową analizę bezpieczeństwa walgancyklowiru wykonano na podstawie informacji zawartych w ChPL Valcyte dotyczącej proszku do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml oraz ChPL Valcyte dotyczącej tabletek powlekanych 450 mg, dokumentu wydanego przez FDA oraz danych zamieszczonych na stronie internetowej Europejskiej Bazy Danych Zgłoszeń o Podejrzewanych Działaniach Niepożądanych Leków (ang. *European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*, ADR Reports). W ostatnich dwóch z wymienionych dokumentów profil bezpieczeństwa dla VGC w formie roztworu oraz tabletek został opisany i przedstawiony łącznie.

Informacje z ChPL produktu leczniczego Valcyte

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie karcinogenne i teratogenne

Ze względu na właściwości teratogenne, należy obchodzić się ostrożnie z proszkiem i sporządzonym roztworem produktu Valcyte. Należy unikać inhalacji.

Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem konieczne jest poinformowanie pacjenta o możliwym działaniu szkodliwym na płód. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał działanie mutagenne, teratogenne, aspermatogenne, rakotwórcze oraz zmniejszał płodność samic. Należy zatem wziąć pod uwagę, że produkt Valcyte może być teratogenny i karcinogenny dla człowieka i może powodować wady wrodzone i nowotwory. Uważa się także, że produkt Valcyte może przemijająco lub trwale hamować spermatogenezę. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie w okresie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. Mężczyznom należy doradzić, aby w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu, stosowali mechaniczne środki antykoncepcyjne, chyba że jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę.

Walgancyklowir może wykazywać odległe działania rakotwórcze i toksyczne na rozrodczość.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U pacjentów stosujących produkt Valcyte (i gancyklowir) obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, pancytopenię, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczną. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofili jest mniejsza niż 500 komórek/µl lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000/µl, lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl.

Jeśli stosowanie zapobiegawcze przedłuża się powyżej 100 dni, należy wziąć pod uwagę ryzyko rozwoju leukopenii i neutropenii.

Valcyte należy stosować ostrożnie u pacjentów z uprzednio występującym niedoborem krwinek lub przebytym w przeszłości polekowym niedoborem krwinek oraz u pacjentów poddawanych radioterapii.

Wpływ na czynność nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawkowanie należy zmodyfikować w zależności od klirensu kreatyniny. Notowano występowanie drgawek u pacjentów, którym podawano równocześnie imipenem z cylastatyną i gancyklowir. Nie należy stosować produktu Valcyte jednocześnie z imipenem i cylastatyną, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Pacjentów, u których produkt Valcyte stosowany jest równocześnie z (a) dydanozyną, (b) lekami o znanym działaniu mielosupresyjnym (np. zydowudyną) lub (c) substancjami zaburzającymi czynność nerek, należy uważnie kontrolować, czy nie mają objawów dodatkowego działania toksycznego.

Interakcje z innymi lekami

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji leków z produktem Valcyte. Ponieważ walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru, oczekuje się, że interakcje walgancyklowiru z innymi lekami będą podobne do obserwowanych w przypadku gancyklowiru.

Szczególną ostrożność należy zachować w równoczesnym stosowaniu z walgancyklowirem takich leków jak: imipenem z cysplatyną, probenecyd, trimetoprim, mykofenolan mofetylu, zydowudyna, dydanozyna. Niemniej jednak ryzyko interakcji metabolicznych walgancyklowiru lub gancyklowiru jest niewielkie, ponieważ cytochrom P450 nie bierze udziału ani w metabolizmie walgancyklowiru, ani gancyklowiru. Ponadto gancyklowir nie jest substratem glikoproteiny P ani nie wpływa na UDP-glukuronozylotransferazę.

Wpływ na płodność i ciążę

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu Valcyte u kobiet w ciąży. Jego czynny metabolit, gancyklowir, szybko przenika przez łożysko ludzkie. Biorąc pod uwagę mechanizm działania farmakologicznego i toksyczny wpływ gancyklowiru na reprodukcję obserwowany w doświadczeniach na zwierzętach, można spodziewać się działania teratogennego u ludzi.

Produktu Valcyte nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa ryzyko uszkodzenia płodu.

<u>Komunikaty bezpieczeństwa</u>

Raporty FDA

W dokumencie zawierającym charakterystykę produktu Valcyte[10] (niezależnie od postaci leku), wydanym przez FDA, umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku (tzw. *black box*):

- toksyczność kliniczna leku Valcyte, metabolizowanego do gancyklowiru związana jest z występowaniem takich zdarzeń niepożądanych jak: granulocytopenia, niedokrwistość oraz trombocytopenia;
- w badaniach przeprowadzanych na zwierzętach stwierdzono, że gancyklowir wykazuje działanie karcinogenne, teratogenne oraz powoduje wystąpienie azoospermii u samców.

Ponadto w analizowanym dokumencie odnaleziono informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na populację dzieci oraz dorosłych, według której najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi są:

[10] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021304s010,022257s004lbl.pdf (data dostępu: 27.03.2015 r.)

- w populacji chorych dorosłych: biegunka, gorączka, nudności, drżenie, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia oraz wymioty (raportowane u co najmniej 20% chorych);
- w populacji chorych dzieci: biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, zakażenie górnych dróg oddechowych, wymioty, niedokrwistość, neutropenia, zaparcia, nudności oraz kaszel (raportowane u co najmniej 10% chorych dzieci po transplantacji).

Pozostałe informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa VGC pokrywają się z tymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Valcyte.

Europejska Baza Danych Zgłoszeń o Podejrzewanych Działaniach Niepożądanych Leków (ang. *European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*, ADR Reports)

Na stronie internetowej Europejskiej Bazy Danych Zgłoszeń o Podejrzewanych Działaniach Niepożądanych Leków (ADR Reports) odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania VGC we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (dane do lutego 2015 r.). Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane dotyczyły:

- zaburzeń krwi i układu chłonnego (680 przypadków);
- zakażeń i zarażeń pasożytniczych (273 przypadków);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (267 przypadków);
- zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (232 przypadków).

URPL

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono doniesień dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu walgancyklowiru (produktu leczniczego Valcyte).

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 1 nierandomizowane badanie typu *cross-over* – **Pescovitz 2007**. Włączone do analizy badanie oceniało biorównoważność dwóch postaci walgancyklowiru (roztwór vs tabletki), dodatkowo analizowano w nim dane porównujące ich bezpieczeństwo, jednakże zaprezentowane wyniki opierały się na ograniczonym okresie obserwacji i krótkiej ekspozycji na lek (podanie 2 dawek w czasie 2 kolejnych dni dla każdej postaci leku).

Pomimo, iż analizowane badanie nie zostało ocenione w skali GRADE, oraz niemożliwa była jego ocena w skali Jadad, uznano je za wiarygodne badanie wysokiej jakości. Ocenę oparto o europejskie wytyczne wydane przez EMA w 2010 r. Na podstawie ww. wytycznych stwierdzono, iż w analizie biorównoważności oceniano krytyczne punkty końcowe (pole powierzchni zmian stężenia leku w czasie 24h, maksymalne stężenie leku we krwi oraz czas do jego osiągnięcia) oraz uzupełniające punkty końcowe (biologiczny okres półtrwania leku we krwi).

Ocena biorównoważności

Analiza biorównoważności walgancyklowiru podawanego w postaci roztworu doustnego względem walgancyklowiru stosowanego w formie tabletek opiera się na wynikach krytycznych parametrów farmakokinetycznych, uznanych za niezbędne w ocenie biorównoważności leków. Na podstawie ilorazu średnich wartości dla maksymalnego stężenia leku we krwi oraz pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godzin dla leku VGC (proszek/roztwór doustny) względem VGC (tabletki) wykazano biorównoważność obu postaci farmaceutycznych leku. Wartości analizowanych parametrów wynosiły odpowiednio dla punktu końcowego iloraz średnich AUC_{0-24} – 100% (90% CI: 96; 104), a dla punktu końcowego iloraz średnich C_{max} – 95% (90% CI: 89; 101), a 90% przedział ufności zawierał się w zakresie akceptacji 80-125%.

Dodatkowo w odniesieniu do czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) różnica median wyniosła 1,00 godzinę, co wynikało najprawdopodobniej z konieczności rozpuszczenie leku w formie tabletki w przewodzie pokarmowym przed absorpcją. Zaobserwowana różnica w t_{max} nie miała jednak wpływu na pozostałe parametry farmakokinetyczne. Ponadto, analizując punkt końcowy: biologiczny okresu półtrwania leku we krwi, uznano iż średnie wartości tego parametru dla obydwu grup były zbliżone.

Ocena bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa walgancyklowiru na podstawie badania Pescovitz 2007 wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą roztwór doustny, a grupą otrzymującą tabletki. Ocena odsetka chorych, u których raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego wykazała, iż profile bezpieczeństwa obu postaci farmaceutycznych można uznać za porównywalne. Jedynie u jednego chorego podczas stosowania walgancyklowiru w postaci tabletek stwierdzono wystąpienie bólu głowy prawdopodobnie związanego ze stosowaniem leku. Raportowane zdarzenia niepożądane były nieliczne i miały charakter łagodny. Nie zaobserwowano występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Należy zwrócić uwagę, iż powyższe wyniki otrzymano na podstawie krótkiego okresu obserwacji chorych (2-dniowa ekspozycja na każdą kolejną postać walgancyklowiru oraz 7-14 dni okresu *follow-up*).

Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych określonych na podstawie dodatkowej analizy bezpieczeństwa, znajdowały się zaburzenia: krwi i układu chłonnego (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia oraz pancytopenia), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (głownie zakażenia dróg oddechowych) oraz objawy pochodzące z różnych grup terapeutycznych, takie jak: zaparcia, nudności, kaszel, duszności i gorączka. Ponadto ze względu na możliwość podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania walgancyklowiru u chorych z niewydolnością nerek lub po przeszczepie nerki.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych uwzględniających porównanie różnych postaci walgancyklowiru (proszek do sporządzania roztworu vs tabletki).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę przygotowano w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, stosowanego w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u dorosłych i dzieci niezakażonych tym wirusem, po przeszczepieniu narządu miąższowego od zakażonego dawcy.

Populacja

Dorośli oraz dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażeni wirusem cytomegalii, poddawani przeszczepom narządów miąższowych od dawców zakażonych CMV. W ramach populacji docelowej, główną grupę chorych stanowią chorzy, u których utrudnione jest podanie leku w formie tabletek oraz chorzy, u których zalecane jest stosowanie obniżonej dawki leku – mniejszej niż 450 mg/dobę.

Technika analityczna

Z powodu braku różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (biorównoważność obu postaci farmaceutycznych wykazano w analizie klinicznej) zastosowano technikę minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencję (walgancyklowir w postaci proszku do sporządzania roztworu) porównywano z walgancyklowirem w postaci tabletek. Przyjęto założenie o tożsamym dawkowaniu (wartość pojedynczej dawki oraz długość terapii) obu porównywanych postaci leku.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Czas trwania terapii (w ramach wariantu podstawowego – około).

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

Koszty

Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie – koszty leków. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt podania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych uznano za koszty nieróżniące (tożsame dla obu porównywanych technologii).

Zużycie zasobów przypadające na przeciętnego pacjenta oszacowano na podstawie danych dotyczących dawkowania i długości terapii uzyskanych na podstawie opinii eksperta klinicznego oraz danych zawartych w ChPL Valcyte. Koszty jednostkowe przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (uwzględnione ceny są aktualne na dzień przekazywania AWA). Cenę jednostkową leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego uzyskano od wnioskodawcy.

W ramach populacji docelowej, główną grupę chorych stanowią chorzy, u których utrudnione jest podanie leku w formie tabletek (ze względu na niemożność lub problemy z połykaniem – głównie małe dzieci) oraz specjalna grupa chorych, u których zalecane jest stosowanie obniżonej dawki leku – mniejszej niż 450 mg/dobę (w tym chorzy z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi 10-40 ml/min oraz chorzy dializowani). Na podstawie opinii, wydanej przez , dotyczącej dobowej dawki leku wraz z liczbą chorych wymagających odpowiednich dawek oszacowano średnią dobową dawkę dla powyższej populacji chorych. Średnią długość trwania terapii przyjęto na podstawie opinii tego samego eksperta. Cenę wnioskowanego leku przyjęto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym – patrz tabela 19.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – leki dostępne w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową. Założono, że wnioskowana technologia będzie refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postacie do stosowania doustnego), w której postawą limitu jest lek Valcyte w postaci tabletek.

W poniższej tabeli przedstawiono ceny leków uwzględnione w ramach AE wnioskodawcy.

Tabela 18. Ceny leków uwzględnione w ramach analizy podstawowej

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
Valcyte, 50 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu doustnego						
Valcyte, tabl. powl., 450 mg	5 150,00	5 562,00	5 840,10	5 941,60	5 941,60	3,20

W poniższej tabeli przedstawiono parametry wykorzystane przez autorów AE wnioskodawcy podczas szacowania kosztów porównywanych technologii.

Tabela 19. Parametry uwzględnione w ramach analizy podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło
Średni czas leczenia – horyzont analizy [dni]		Opinia eksperta klinicznego
Średnia dawka dobowa uwzględniona w populacji docelowej [mg]		Oszacowanie na podstawie opinii eksperta klinicznego
DDD walgancyklowiru podawanego doustnie [mg]	900,00	DDD wg WHO
Cena zbytu netto za opakowanie Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego		Dane wnioskodawcy

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości w celu oszacowania wpływu niepewnych parametrów na wyniki analizy. Poniżej przedstawiono parametry uwzględnione w rzeczonej analizie wrażliwości.

Tabela 20. Parametry uwzględnione w ramach analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności
Średni czas leczenia [dni]	wariant 1	100	Długość terapii wskazana w ChPL Valcyte
	wariant 2	200	Maksymalna wartość wskazana w ChPL Valcyte
Średnia dawka dobowa w populacji docelowej [mg]	wariant 1	720,0	Średnie dawkowanie uwzględnione w badaniu *Vaudry 2009*
	wariant 2		Średnia ważona dawka dobowa w populacji docelowej (ważona liczbą chorych stosujących określoną dawkę; uwzględnia całość populacji stosującej Valcyte w postaci tabletek oraz roztworu)
	wariant 3	900,0	Wartość DDD wg WHO

Model

W celu przeprowadzenia niezbędnych kalkulacji wykorzystano aplikację MS Excel. Z powodu braku różnic w efektach zdrowotnych przedłożony Agencji dokument uwzględnia jedynie kalkulacje kosztów związanych z porównywanymi terapiami. Z uwagi na charakter rozpatrywanego problemu i poczynione założenia powyższe kalkulacje nie wymagały modelowania.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Zgodnie z opinią eksperta klinicysty uwzględniono, iż średni czas terapii (profilaktyki) . W analizie wrażliwości przetestowano również długość terapii wskazaną w Charakterystykach Produktów Leczniczych Valcyte równą 100 oraz 200 dni.

W analizie podstawowej uwzględniono średnie dawkowanie walgancyklowiru w populacji docelowej chorych, u których zalecane jest stosowanie roztworu doustnego, zgodnie z opinią eksperta klinicznego wynosi średnio mg/dobę (średnia ważona liczbą chorych stosujących wskazane przez eksperta dawki).(…).

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej (…). Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Valcyte w postaci tabletek i zgodnie z Ustawą o refundacji sytuacja ta nie ulegnie zmianie.(…).”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	**TAK**	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	**TAK**	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	**TAK**	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	**TAK**	Oceniany produkt leczniczy Valcyte jest obecnie dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do

		obrotu z dnia 3 września 2014 r., a więc nie ma do niego zastosowania art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji dotyczący importu docelowego – dlatego nie jest zasadne przeprowadzanie porównania stosowania Valcyte w postaci proszku w ramach różnych sposobów finansowania. Warto jednak zauważyć, że cena proponowana we wniosku refundacyjnym jest niższa od ceny uzyskiwanej w ramach importu docelowego.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	**TAK**	
Czy określono perspektywę analizy?	**TAK**	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	**TAK**	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	**TAK**	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	**TAK**	Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym odpowiadającym długości terapii walgancyklowirem. Podejście takie jest poprawne i w pełni uzasadnione, ponieważ ze względu na braku różnic w efektywności klinicznej, w tak przyjętym horyzoncie czasowym powinny ujawnić się wszystkie różnice w kosztach porównywanych technologii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	**TAK**	Ze względu na brak różnic w efektywności klinicznej szacowano jedynie koszty.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	**TAK**	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	**Nie dotyczy**	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	**Nie dotyczy**	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?**	**TAK**	Nie stwierdzono błędów. Należy jednak zauważyć, że spora część założeń opiera się na opinii tylko jednego eksperta klinicznego (testowano je jednak w ramach analizy wrażliwości).

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)
** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonych przez wnioskodawcę modelu poprzez:

a. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,

b. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,

c. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,

W przedstawionym przez wnioskodawcę modelu nie odnaleziono błędów obniżających wiarygodność prowadzonych z ich wykorzystaniem obliczeń.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono całkowite koszty terapii z wykorzystaniem walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu – VGC (r-r) oraz w postaci tabletek – VGC (tabl.).

Tabela 22. Koszty całkowite porównywanych terapii w horyzoncie czasowym analizy, wariant podstawowy

	VGC (r-r)	VGC (tabl.)
Perspektywa płatnika publicznego		
Całkowity koszt [PLN]		
Perspektywa wspólna		
Całkowity koszt [PLN]		

W tabeli poniżej przedstawiono koszty inkrementalne dla porównania walgancyklowiru w postaci proszku w porównaniu do walgancyklowiru w postaci tabletek (VGC (r-r) vs VGC (tabl.).

Tabela 23. Koszty inkrementalne dla porównania VGC (r-r) vs VGC (tabl.) w horyzoncie czasowym analizy, wariant podstawowy

	VGC (r-r) vs VGC (tabl.)
Perspektywa płatnika publicznego	
Koszt inkrementalny [PLN]	
Perspektywa wspólna	
Koszt inkrementalny [PLN]	

Stosowanie walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzenia roztworu w porównaniu do walgancyklowiru w postaci tabletek jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego o w horyzoncie czasowym analizy oraz

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, z tego powodu ceny maksymalne skalkulowano tak, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt alternatywnej technologii medycznej o najkorzystniejszej relacji uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, refundowanej w omawianym wskazaniu – walgancyklowiru w postaci tabletek.

Cena maksymalna z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego. Należy zauważyć, że tej ceny nie spowoduje wzrostu kosztu dla płatnika dlatego, że wnioskowany lek i komparator znajdują się we wspólnej grupie limitowej, w której walgancyklowir w postaci tabletek (komparator) wyznaczać będzie podstawę limitu finansowania (z powodu małej wielkości populacji docelowej dla walgancyklowiru w postaci proszku do rozpuszczania nie należy spodziewać się, że jego udział w obrocie ilościowym w tej grupie limitowej przekroczy 15%).

Cena maksymalna z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) wynosi za opakowanie wnioskowanego leku.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania VGC (r-r) vs VGC (tabl.), perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru		Różnica kosztów [PLN]	Zmiana względem wyniku z analizy podstawowej [%]
Wartość z analizy podstawowej		**n/d**	**n/d**		**n/d**
Średni czas leczenia (w dniach)		wariant 1	100		10%
		wariant 2	200		119%
Średnia dawka dobowa w populacji docelowej (mg)		wariant 1	720		144%
		wariant 2			181%
		wariant 3	900		205%

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej – w każdym rozpatrywanym wariancie koszty terapii walgancyklowirem w postaci proszku są niższe w porównaniu do walgancyklowiru w postaci tabletek (różnica ta wzrasta wraz z ilością zużytego leku).

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) potwierdzają wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej – w każdym rozpatrywanym wariancie koszty porównywanych technologii są

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne analityków AOTMiT potwierdzają wyniki uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analizę przygotowano w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, stosowanego w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u dorosłych i dzieci niezakażonych tym wirusem, po przeszczepieniu narządu miąższowego od zakażonego dawcy.

Populację docelową stanowią dorośli oraz dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażeni wirusem cytomegalii, poddawani przeszczepom narządów miąższowych od dawców zakażonych CMV. W ramach populacji docelowej, główną grupę chorych stanowią chorzy, u których utrudnione jest podanie leku w formie tabletek (ze względu na niemożność lub problem z połykaniem – głównie małe dzieci) oraz specjalna grupa chorych, u których zalecane jest stosowanie obniżonej dawki leku – mniejszej niż 450 mg/dobę (w tym chorzy z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi 10-40 ml/min oraz chorzy dializowani).

Ocenianą interwencję (walgancyklowir w postaci proszku do sporządzania roztworu) porównywano z walgancyklowirem w postaci tabletek. Z powodu braku różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji zastosowano technikę minimalizacji kosztów. Przyjęto założenie o tożsamym dawkowaniu (wartość pojedynczej dawki oraz długość terapii) obu porównywanych postaci leku. Największym ograniczeniem analizy jest fakt, że wiele założeń opiera się na opinii tylko jednego eksperta klinicznego dlatego autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości w celu oszacowania wpływu niepewnych parametrów na wyniki analizy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) w horyzoncie czasowym odpowiadającym długości trwania terapii.

Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie – koszty leków. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt podania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych uznano za koszty nieróżniące (tożsame dla obu porównywanych technologii).

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – leki dostępne w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową. Założono, że wnioskowana technologia będzie refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postacie do stosowania doustnego), w której postawą limitu będzie lek Valcyte w postaci tabletek.

Wyniki:

Stosowanie walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzenia roztworu w porównaniu do walgancyklowiru w postaci tabletek, w wariancie podstawowym, jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego o w horyzoncie czasowym analizy oraz

Oszczędności dla płatnika wynikają z faktu

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej – w każdym rozpatrywanym wariancie koszty terapii walgancyklowirem w postaci proszku są niższe w porównaniu do walgancyklowiru w postaci tabletek (różnica ta wzrasta wraz z ilością zużytego leku). Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) potwierdzają wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej – w każdym rozpatrywanym wariancie koszty porównywanych technologii są

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, z tego powodu ceny maksymalne skalkulowano tak, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt alternatywnej technologii medycznej o najkorzystniejszej relacji uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, refundowanej w omawianym wskazaniu – walgancyklowiru w postaci tabletek. Cena maksymalna z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego. Cena maksymalna z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) wynosi za opakowanie wnioskowanego leku.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku **Valcyte (walgancyklowir), w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego**, we wskazaniach:

1) **Zakażenie wirusem cytomegalii** u pacjentów poddawanych **przeszczepom narządów miąższowych** - **profilaktyka** po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją **do 100 dni po przeszczepie**;

2) **Zakażenie wirusem cytomegalii** u pacjentów poddawanych **przeszczepom nerek** - **profilaktyka** po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją **do 200 dni po przeszczepie**.

Populacja

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, wnioskowana technologia jest wskazana:

- do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u dorosłych pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS);
- w zapobieganiu chorobie CMV u niezakażonych wirusem cytomegalii dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18 lat), którzy otrzymali przeszczepiany narząd miąższowy od dawcy zakażonego CMV.

Populację, w której wnioskowana technologia może być zastosowana wnioskodawca oszacował na 892 osoby. Jest to populacja obejmująca pacjentów z zapaleniem siatkówki chorych na AIDS obok wskazania wnioskowanego, a więc szersza niż docelowa. Liczbę pacjentów po przeszczepach narządów miąższowych zagrożonych pierwotną infekcją wirusem cytomegalii oszacowano na **806**. Wielkość tą wyliczono z uwzględnieniem danych Poltransplantu za rok 2012 odnośnie liczby wykonanych przeszczepów narządów miąższowych w Polsce. Jak podaje Biuletyn Poltransplantu z roku 2013 (http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2013/04.pdf) w roku 2012 wykonano 1 145 przeszczepów nerki (zdecydowana większość wśród przeszczepów narządów miąższowych), 328 przeszczepów wątroby, 79 przeszczepów serca, 16 przeszczepów płuc, 9 przeszczepów trzustki oraz 34 przeszczepienia jednocześnie nerki i trzustki, łącznie **1 611** przeszczepów. Do liczby przeprowadzonych przeszczepów zaaplikowano odsetek osób seropozytywnych. Zgodnie z danymi z polskiej publikacji Narodowego Instytutu

Zdrowia Publicznego z 2013 r. (http://www.pm.microbiology.pl/web/archiwum/vol5212013017.pdf) wynosi on w krajach wysokorozwiniętych 40-60%, natomiast w krajach rozwijających się liczba ta osiąga poziom powyżej 80%. Wnioskodawca powołał się również na dane z przekrojowego badania Bate 2010, dotyczącego występowania seropozytywności w Stanach Zjednoczonych w latach 1988-1994 oraz 1994-2004 u ok. 30 tys. osób w wieku od 6 do 49 lat, w którym odsetek osób zakażonych CMV wynosił ok. 50%, wykazując tendencję wzrostową wraz z wiekiem. W analizie podstawowej odsetek osób seropozytywnych przyjęto na poziomie 50%; w analizie wrażliwości testowano też odsetek z publikacji Ribeiro 2012, dotyczącej seropozytywności wśród dawców organów miąższowych w Brazylii za lata 1998-2010 w której podano, że 81,2% dawców narządów jest nosicielem wirusa cytomegalii.

Komentarz analityka AOTMiT:

W roku 2013 r. wg danych Poltransplantu liczba przeszczepionych narządów miąższowych wyniosła **1621** a w roku 2014 **1616**. Analiza danych z poszczególnych lat wskazuje na stabilizowanie się liczby rocznie wykonywanych przeszczepów. Stąd założenie przyjęte przez wnioskodawcę można uznać za prawidłowe.

Przyjęte odsetki osób seropozytywnych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości odpowiadają dostępnym danym z publikacji polskiej.

Według danych NFZ udostępnionych pismem z dnia 31 marca 2015 r., znak: DGL.036.48.2015 W.10099.ALA liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), dla których zrefundowano produkty lecznicze zawierające substancję czynną walgancyklowir wynosiła w roku 2012 **1 041** osób, w roku 2013 **1 294** osoby, a w roku 2014 **1 548**. Biorąc pod uwagę liczbę przeszczepów narządów miąższowych w poszczególnych latach wskazuje to, że walgancyklowir przyjęło odpowiednio w poszczególnych latach: 65%, 80% i 96% pacjentów po przeszczepieniu. Należy jednak zwrócić uwagę, że dane NFZ dotyczą **wszystkich wskazań**, w których lek Valcyte jest refundowany, w tym wskazań pozarejestracyjnych (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; zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie), które od 2012 r. pojawiały się stopniowo na poszczególnych Wykazach leków refundowanych. Z tego względu na podstawie danych NFZ nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków co do odsetka osób seropozytywnych wśród polskich dawców narządów, wydaje się jednak, że jest on wyższy niż przyjęty w analizie podstawowej wnioskodawcy. Dane NFZ sugerują, że w odniesieniu do odsetka osób seropozytywnych w polskiej populacji dawców narządów wiarygodniejsze jest założenie przyjęte przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości (81,2%), a nie w analizie podstawowej (50%).

Udziały w rynku

Lek Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego będzie stosowany tylko u części pacjentów z populacji docelowej. Główną grupę stanowią chorzy:

- u których niemożliwe jest podanie leku w formie tabletek (ze względu na niemożność lub problem z połykaniem – głównie małe dzieci);
- u których zalecane jest stosowanie obniżonej dawki leku – mniejszej niż 450 mg/dobę, w tym:
  - chorzy z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi 10-40 ml/min;
  - chorzy dializowani.

W opinii z 3 lutego 2015 r. dotyczącej szacowanego rocznego zapotrzebowania na Valcyte - proszek do sporządzania roztworu doustnego oszacowała:

- liczebność pacjentów z problemami z połykaniem tabletek na osoby, w tym:
  - pacjentów dorosłych rocznie;
  - dzieci po transplantacji nerki rocznie;
  - dzieci po transplantacji wątroby rocznie;
  - dzieci po transplantacji serca rocznie;
- liczebność pacjentów z klirensem kreatyniny między 10 a 40 ml/min na osób rocznie;
- liczebność pacjentów po transplantacji poddawanych dializom na ok. osób rocznie;
- łącznie ok. osoby.

W przypadku wskazywania przez eksperta liczby chorych w przedziale wartości uwzględniano średnią wartość z podanego przedziału, w związku z tym uznano, że walgancyklowir w postaci roztworu jest wskazany do stosowania u około , co stanowi populacji docelowej. Obecnie lek Valcyte w

postaci roztworu jest stosowany w ramach importu docelowego u [redacted] chorych według danych wnioskodawcy (co stanowi [redacted] populacji docelowej). Oznaczałoby to, że obecnie [redacted] chorych stosuje tabletki.

Na podstawie powyższych danych oszacowano udziały w rynku technologii wnioskowanej oraz komparatora w scenariuszu istniejącym oraz nowym. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 25. Udziały w rynku leku wnioskowanego i komparatora w scenariuszu istniejącym i nowym

	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego	[redacted]	[redacted]
Valcyte, tabletki	[redacted]	[redacted]

Komentarz analityka AOTMiT:

Według danych uzyskanych z MZ pismem z dnia 7 kwietnia 2015 r., znak: PLD.46434.1572.2015.AŁ, dotyczących importu docelowego leku wnioskowanego w latach 2012-2014, liczba zgód na refundację walgancyklowiru wynosiła w roku 2014 r. we wskazaniu „cytomegalia nabyta" 5 zgód, a we wskazaniu „stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej" 3 zgody. W latach 2013 i 2012 dla wskazania „stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej" wydano odpowiednio 5 i 17 zgód na refundację (dla danych dotyczących lat 2012-2013 nie wyodrębniono wskazania „cytomegalia nabyta"). Pozostałe wskazania dla których przekazano dane odnośnie importu docelowego produktu leczniczego zawierającego walgancyklowir są odmienne od wskazania wnioskowanego; również wskazania wyodrębnione powyżej tylko częściowo pokrywają się z rozpatrywanym wskazaniem wnioskowanym. Tym samym na podstawie danych MZ nie można potwierdzić ani podważyć założeń wnioskodawcy co do liczby osób, u których stosowany będzie lek wnioskowany w scenariuszu istniejącym (wnioskodawca uznał, że w przypadku nieobjęcia leku wnioskowanego refundacja będzie on w dalszym ciągu sprowadzany w ramach importu docelowego, a liczba chorych nie zmieni się w odniesieniu do stanu aktualnego). Założenie dotyczące udziału w rynku leku wnioskowanego w scenariuszu istniejącym testowane było w analizie wrażliwości, gdzie zakres zmienności dobrano arbitralnie (w wariancie minimalnym przyjęto, że [redacted] chorych otrzymuje lek Valcyte w postaci proszku do sporządzenia roztworu doustnego w ramach importu docelowego, a w wariancie maksymalnym uwzględniono [redacted] takich chorych). W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano również udział w rynku leku wnioskowanego w scenariuszu nowym przyjmując jego wartość na poziomie [redacted] (czyli uwzględniono udział taki jak w scenariuszu istniejącym).

Perspektywa

W analizie wpływu na budżet przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

2-letni (lipiec 2015 - czerwiec 2017).

Rozpatrywane scenariusze

Scenariusz istniejący – produkt Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest finansowany w rozpatrywanych wskazaniach w ramach importu docelowego. Pozostali pacjenci z populacji docelowej stosują walgancyklowir w postaci tabletek, finansowany w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w aptece na receptę;

Scenariusz nowy – produkt Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest finansowany ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w aptece na receptę i znajduje się w istniejącej grupie limitowej 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postacie do stosowania doustnego), w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt Valcyte w postaci tabletek.

Komentarz analityka AOTMiT:

Zgodnie z ostatnim Obwieszczeniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej wnioskowany produkt leczniczy Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka 12 g, kod EAN: 5902768001082, jest obecnie dopuszczony do obrotu w Polsce (pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedmiotowego produktu leczniczego Prezes URPLWMiPB wydał dnia 3 września 2014 r.), a tym

samym nie ma do niego zastosowania art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji dotyczący importu docelowego. Podważa to zasadność założenia, że w scenariuszu istniejącym lek wnioskowany jest refundowany w ramach importu docelowego – dla scenariusza zakładającego, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda** decyzji o objęciu leku wnioskowanego refundacją należałoby raczej założyć, że lek wnioskowany będzie nierefundowany, a tym samym wydatki **płatnika publicznego** w związku z jego stosowaniem w grupie pacjentów wymagających stosowania leku w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego powinny wynieść 0 PLN. Dane uzyskane z MZ pismem z dnia 7 kwietnia 2015 r., znak: PLD.46434.1572.2015.AŁ, dotyczące importu docelowego leku wnioskowanego w latach 2012-2014 nie zawierają informacji czy lek wnioskowany w dalszym ciągu był sprowadzany z zagranicy już po wydaniu decyzji o jego dopuszczeniu do obrotu w Polsce (dane odnoszą się do roku 2014 całościowo, ale obejmują też jego IV kwartał). Na tej podstawie trudno uznać założenie przyjęte przez wnioskodawcę za poprawne.

Koszty

Koszt leku

Średnie dawkowanie i średni czas trwania profilaktyki ustalono w oparciu o opinię eksperta

Średnie dobowe dawkowanie wyliczono uwzględniając udział chorych stosujących poszczególne dawki zgodnie z opinią eksperta i wynosi ono .

Niepewne założenia wnioskodawcy odnośnie średniej dobowej dawki leku wnioskowanego oraz średniego czasu trwania profilaktyki były w wystarczającym zakresie testowane w analizie wrażliwości, której wyniki sugerują, że założenia przyjęte przez wnioskodawcę w analizie podstawowej co do średniej dobowej dawki leku wnioskowanego i średniego czasu trwania terapii są konserwatywne.

Poza wyszczególnioną powyżej grupą chorych, w populacji docelowej założono stosowanie dobowej dawki zgodnej z ChPL wynoszącej 900 mg/dobę (jest to dawka zgodna z DDD określonym przez Światową Organizację Zdrowia).

Cenę zbytu netto leku Valcyte (walgancyklowir) w postaci proszku do sprządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym oszacowano w oparciu o dane wnioskodawcy i wynosi ona . Na tej podstawie obliczono cenę detaliczną, którą oszacowano na oraz koszt ponoszony przez NFZ - za opakowanie, tj. .

Komentarz analityka AOTMiT:

Cena detaliczna leku Valcyte (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym została błędnie oszacowana. Dla leków wydawanych w trybie importu docelowego marża hurtowa wynosi 10%, natomiast marża detaliczna 100% wartości urzędowej marży detalicznej ustalonej w art. 7 ust. 4 ustawy o refundacji dla danego przedziału ceny hurtowej (art. 7 ust. 7 ustawy o refundacji). Oznacza to że cena detaliczna rozważanego leku wynosi nie lecz za opakowanie. W związku z odpłatnością ryczałtową pacjenta dla leków wydawanych w ramach importu docelowego (art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji) koszt dla NFZ wynosi .

Weryfikacja przyjętej ceny zbytu netto leku Valcyte (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym nie jest możliwa do przeprowadzenia na podstawie danych dotyczących importu docelowego w latach 2012-2014 przekazanych pismem MZ z dnia 7 kwietnia 2015 r.,

znak: PLD.46434.1572.2015.AŁ, ponieważ odnośnie łącznej kwoty zgód na refundację podano dane w zakresach (i to stosunkowo szerokich); dotyczą one też wskazań rozbieżnych lub tylko częściowo zbieżnych z wnioskowanym. Przekazane dane sugerują, że przyjęta przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku w scenariuszu istniejącym jest niższa od wynikającej z dotychczasowych kosztów ponoszonych w związku ze sprowadzaniem leku w ramach importu docelowego. Na tej podstawie można uznać, że założenie przyjęte przez wnioskodawcę jest konserwatywne.

W scenariuszu nowym przyjęto cenę zbytu netto równą [redacted] za opakowanie leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego zgodnie z danymi wnioskodawcy. Uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postacie do stosowania doustnego), w której podstawę limitu finansowania wyznacza lek Valcyte w postaci tabletek, co zdaniem wnioskodawcy nie ulegnie zmianie (to lek Valcyte w postaci tabletek będzie dopełniał 15% obrotu ilościowego w związku z niewielką liczebnością populacji, w której utrudnione jest przyjmowanie leku w postaci tabletek – przy przyjęciu założeń wnioskodawcy odnośnie liczebności populacji, która będzie przyjmowała wnioskowany lek stanowi ona [redacted] populacji docelowej). Uwzględniając limit wyznaczony przez lek Valcyte w postaci tabletek, cena detaliczna leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego wynosi [redacted] a koszt ponoszony przez NFZ [redacted] za opakowanie, tj. [redacted].

Lek Valcyte w postaci tabletek jest obecnie finansowany w ramach Wykazu leków refundowanych jako lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności: ryczałt, w grupie limitowej 116.0, w której stanowi podstawę limitu finansowania. Cena zbytu netto opakowania leku (450 mg x 60 tabl.) to 5 150,00 PLN, czyli cena detaliczna wynosi 5 941,60 PLN i jest równa limitowi finansowania. Cena za mg substancji dla NFZ wynosi **0,21994 PLN** i założono, że pozostanie ona niezmieniona w scenariuszu istniejącym i nowym.

Kluczowe założenia

Produkt leczniczy Valcyte (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego ma być dostępny w ramach **istniejącej grupy limitowej** 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postacie do stosowania doustnego), w której podstawę limitu finansowania wyznacza lek Valcyte w postaci tabletek. Lek Valcyte ma być dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności: ryczałt.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	Oszacowanie populacji docelowej opiera się na danych opublikowanych (danych Poltransplantu oraz publikacjach odnośnie odsetka osób seropozytywnych), natomiast populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją oszacowano już tylko w oparciu o opinię jednego eksperta. W tym zakresie weryfikacja oszacowania jest trudna do przeprowadzenia.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	**TAK**	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	**TAK**	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze	**TAK**	Udziały w rynku leków określono na podstawie opinii eksperta, w związku z czym parametr ten jest dotknięty znaczną niepewnością. Był on jednak

uzasadnione?		testowany w ramach analizy wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**TAK/?**	Dane na temat dostępności leku wnioskowanego w latach 2012-2014 otrzymano od MZ, ponieważ lek wnioskowany jak dotąd był refundowany w ramach importu docelowego. Przekazane dane dotyczą wskazań odrębnych niż wnioskowane oraz wskazań tylko częściowo pokrywających się z wnioskowanym, dlatego na ich podstawie nie można zweryfikować założeń wnioskodawcy. Dane udostępnione przez NFZ odnośnie sprzedaży komparatora też dotyczą wszystkich wskazań, w których lek Valcyte w postaci tabletek jest refundowany, a nie tylko wskazania wnioskowanego. Sugerują one stosowanie leku w liczniejszej populacji pacjentów niż to wynika z założeń wnioskodawcy. Niepewne założenia były jednak w dostatecznym zakresie testowane w analizie wrażliwości.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	**TAK**	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	**TAK**	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	**TAK**	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	**TAK**	W analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia, ponieważ oszacowano, na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, że w horyzoncie analizy budżet na refundację nie przekroczy 17% sumy środków publicznych przeznaczonych na finansowanie świadczeń gwarantowanych w planie finansowym Funduszu.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	**TAK**	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	**TAK**	.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których **może być stosowany** wnioskowany lek	**892**
Pacjenci ze wskazaniem określonym **we wniosku**	**806**
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest **obecnie** stosowana	

Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku **negatywnego** rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku **pozytywnego** rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

Wariant minimalny i maksymalny populacji obliczono jako i oszacowanej liczby chorych w populacji docelowej, uzyskując oszacowania: w wariancie minimalnym osób i w wariancie maksymalnym osób. Liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną uzyskano uwzględniając wielkość populacji docelowej oraz udziały w rynku, co prowadzi do wniosku że w wariancie minimalnym i maksymalnym technologię wnioskowaną będzie stosować odpowiednio i osób (w wariancie podstawowym jest to osób).

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny – scenariusz istniejący

	Scenariusz istniejący		
	Lipiec - grudzień 2015 r.	**2016 r.**	**Styczeń - czerwiec 2017 r.**
Koszty całkowite			
Minimalny			
Prawdopodobny			
Maksymalny			
Koszt leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego			
Minimalny			
Prawdopodobny			
Maksymalny			

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny – scenariusz nowy

	Scenariusz nowy		
	Lipiec - grudzień 2015 r.	**2016 r.**	**Styczeń - czerwiec 2017 r.**
Koszty całkowite			
Minimalny			
Prawdopodobny			
Maksymalny			
Koszt leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego			
Minimalny			
Prawdopodobny			
Maksymalny			

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny - analiza inkrementalna

	Wydatki inkrementalne		
	Lipiec - grudzień 2015 r.	**2016 r.**	**Styczeń - czerwiec 2017 r.**
Koszty całkowite			
Minimalny	-13 818,25	-27 636,51	-13 818,25
Prawdopodobny	-15 363,15	-30 726,30	-15 363,15
Maksymalny	-16 908,05	-33 816,10	-16 908,05
Koszt leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego			
Minimalny	199 578,88	399 157,77	199 578,88
Prawdopodobny	221 892,05	443 784,10	221 892,05
Maksymalny	244 205,22	488 410,44	244 205,22

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Valcyte (walgacyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego. Łączne wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę koszt leku) w populacji docelowej **spadną** w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 15,36 tys. PLN (13,82 tys. PLN; 16,91 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., **o 30,73 tys.** PLN (27,64 tys. PLN; 33,82 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 15,36 tys. PLN (13,82 tys. PLN; 16,91 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 221,89 tys. PLN (199,58 tys. PLN; 244,21 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., **o 443,78 tys. PLN** (399,16 tys. PLN; 488,41 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 221,89 tys. PLN (199,58 tys. PLN; 244,21 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził dodatkową analizę wrażliwości, w której testował następujące parametry:

- średni czas leczenia;
- udział proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym;
- udział proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu nowym;
- średnia dawka dzienna w populacji docelowej obejmującej chorych, u których zalecane jest podawanie produktu Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego;
- odsetek dawców narządów miąższowych zakażonych CMV (D+).

Wyniki przedstawia się w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (PLN) wariant minimalny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny			Wynik inkrementalny (PLN) wariant maksymalny		
				Lipiec - grudzień 2015 r.	2016 r.	Styczeń - czerwiec 2017 r.	Lipiec - grudzień 2015 r.	2016 r.	Styczeń - czerwiec 2017 r.	Lipiec - grudzień 2015 r.	2016 r.	Styczeń - czerwiec 2017 r.
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	**-13 818**	**-27 637**	**-13 818**	**-15 363**	**-30 726**	**-15 363**	**-16 908**	**-33 816**	**-16 908**
Średni czas leczenia (w dniach)*		min	100,0	-15 133	-30 266	-15 133	-16 825	-33 650	-16 825	-18 517	-37 033	-18 517
		max	200,0	-30 266	-60 532	-30 266	-33 650	-67 299	-33 650	-37 033	-74 067	-37 033
Udział proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym**		min		-9 412	-18 825	-9 412	-10 465	-20 930	-10 465	-11 517	-23 034	-11 517
		max		-18 224	-36 448	-18 224	-20 262	-40 523	-20 262	-22 299	-44 598	-22 299
Udział proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu nowym***		min		-13 312	-26 625	-13 312	-14 801	-29 601	-14 801	-16 289	-32 578	-16 289
		analiza podstawowa		-13 818	-27 637	-13 818	-15 363	-30 726	-15 363	-16 908	-33 816	-16 908
Średnia dawka dzienna w populacji docelowej - chorzy, którym zalecane jest podawanie Valcyte r-r ze względu na trudności w połykaniu, bądź stosowanie obniżonej dawki (mg)****		min		-9 358	-18 715	-9 358	-10 404	-20 808	-10 404	-11 450	-22 900	-11 450
		max		-42 109	-84 218	-42 109	-46 817	-93 634	-46 817	-51 525	-103 050	-51 525
Odsetek dawców narządów miąższowych zakażonych CMV (D+)*****	50,0%	n/d	81,2%	-13 825	-27 649	-13 825	-15 363	-30 726	-15 363	-16 902	-33 803	-16 902

*W wariancie minimalnym i maksymalnym uwzględniono długość terapii wskazaną w ChPL oraz maksymalną długość terapii wskazaną w ChPL. Wariant minimalny przyjęty na podstawie ChPL zakłada wciąż **dłuższy** średni czas leczenia od wariantu przyjętego na podstawie opinii eksperta w analizie podstawowej.
**Przyjęto arbitralne założenie, że zamiast osób, odpowiednio (w wariancie minimalnym) lub chorych (w wariancie maksymalnym) będzie otrzymywało lek wnioskowany w ramach importu docelowego w przypadku jego nieobjęcia refundacją.
***W wariancie minimalnym uwzględniono udział taki, jak w scenariuszu istniejącym, drugi wariant pokrywa się z analizą podstawową.
****Dla średniej dobowej dawki leku w wariancie minimalnym uwzględniono najczęściej wskazywaną przez eksperta dawkę dobową w przypadku zaleceń obniżenia dawki, a w wariancie maksymalnym maksymalną dawkę dobową wskazaną przez eksperta.
*****Odsetek dawców narządów miąższowych będących nosicielami cytomegalii w analizie wrażliwości przyjęto na podstawie brazyl jskiej publ kacji Ribeiro 2012.

Analiza wrażliwości potwierdziła wnioski z analizy podstawowej – dla każdego scenariusza objęcie refundacja leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego. Największa zmiana występuje w przypadku uwzględnienia maksymalnej dobowej dawki leku – oszczędności płatnika publicznego rosną wówczas o 205% w stosunku do analizy podstawowej. Oszczędności rosną też znacznie (o 119%) przy przyjęciu maksymalnego czasu stosowania leku wynoszącego 200 dni (ten wariant analizy wrażliwości jest jednak nieprawdopodobny ponieważ we wnioskowanych wskazaniach lek może być stosowany maksymalnie do 200 dni po przeszczepieniu nerki oraz do 100 dni po przeszczepieniu innego narządu miąższowego. Przeszczepy nerki stanowią większość, ale nie 100% przeprowadzanych przeszczepień narządów miąższowych. Nie jest również prawdopodobne aby średni czas leczenia w dniach był równym maksymalnemu czasowi leczenia). Oszczędności rosną również w przypadku przyjęcia maksymalnego udziału w rynku proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym (o 32%) oraz o 10% w przypadku przyjęcia średniego czasu leczenia na podstawie ChPL w wariancie minimalnym (wariant minimalny przyjęty na podstawie ChPL zakłada wciąż dłuższy średni czas leczenia od wariantu przyjętego na podstawie opinii eksperta w analizie podstawowej).

Oszczędności uzyskiwane w związku z objęciem refundacją wnioskowanego produktu leczniczego maleją w przypadku przyjęcia wariantu minimalnego odnośnie udziału proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym (o 32%) oraz w scenariuszu nowym (o 4%); największy spadek oszczędności wiąże się z przyjęciem minimalnej średniej dobowej dawki leku wynoszącej [redacted] (spadek uzyskiwanych oszczędności o 32% w stosunku do scenariusza podstawowego).

Nie ma wpływu na wyniki analizy przyjęcie założenia o odsetku seropozytywnych dawców narządów miąższowych na podstawie publikacji Ribeiro 2012 r.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W przypadku przyjęcia prawidłowej ceny detalicznej leku Valcyte (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym ([redacted] za opakowanie zamiast [redacted] za opakowanie – patrz Komentarz analityka AOTMiT w sekcji Koszt leku w rozdziale 5.1. *Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*) spadek wydatków płatnika publicznego w związku z objęciem refundacją leku Valcyte w stosunku do wydatków ponoszonych w scenariuszu istniejącym jest nieco wyższy niż wynika to z analizy wnioskodawcy i wynosi [redacted] zamiast [redacted]

Ponieważ oceniany produkt leczniczy Valcyte jest obecnie dopuszczony do obrotu w Polsce (pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedmiotowego produktu leczniczego Prezes URPLWMiPB wydał dnia 3 września 2014 r.) nie ma do niego zastosowania art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji dotyczący importu docelowego (patrz Komentarz analityka AOTMiT do sekcji Rozpatrywane scenariusze w rozdziale 5.1. *Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*). Podważa to zasadność założenia, że w scenariuszu istniejącym lek wnioskowany jest refundowany w ramach importu docelowego – dla scenariusza zakładającego, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda** decyzji o objęciu leku wnioskowanego refundacją należałoby raczej założyć, że lek wnioskowany będzie nierefundowany, a tym samym wydatki **płatnika publicznego** w związku z jego stosowaniem w grupie pacjentów wymagających stosowania leku w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego powinny wynieść 0 PLN. Przy przyjęciu takiego założenia zmienia się wnioskowanie z analizy, ponieważ wyniki wskazują, że po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Valcyte nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. W tym przypadku łączne wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę koszt leku) w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 43,82 tys. PLN (39,41 tys. PLN; 48,22 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., o 87,63 tys. PLN (78,82 tys. PLN; 96,45 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 43,82 tys. PLN (39,41 tys. PLN; 48,22 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Valcyte w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 281,07 tys. PLN (252,81 tys. PLN; 309,34 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., o 562,15 tys. PLN (505,62 tys. PLN; 618,67 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 281,07 tys. PLN (252,81 tys. PLN; 309,34 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Należy jednak zwrócić uwagę, że powyższe zakłada, że pomimo braku możliwości uzyskania refundacji leku wnioskowanego w ramach importu docelowego nie zmieni się jego udział w rynku (i pozostanie na poziomie około [redacted], czyli takim jaki zakładano dla sytuacji dalszego funkcjonowania importu docelowego). Oznacza to przyjęcie założenia, że liczba osób stosujących lek wnioskowany pozostanie niezmieniona pomimo konieczności sfinansowania stosowania leku we własnym zakresie.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku **Valcyte (walgancyklowir), w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego**, we wskazaniach:

1) **Zakażenie wirusem cytomegalii** u pacjentów poddawanych **przeszczepom narządów miąższowych** - **profilaktyka** po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją **do 100 dni po przeszczepie**;

2) **Zakażenie wirusem cytomegalii** u pacjentów poddawanych **przeszczepom nerek** - **profilaktyka** po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją **do 200 dni po przeszczepie**.

Liczbę pacjentów po przeszczepach narządów miąższowych zagrożonych pierwotną infekcją wirusem cytomegalii oszacowano na 806. Lek wnioskowany będzie natomiast stosowany tylko u części pacjentów z populacji docelowej. Główną grupę stanowią chorzy:

- u których niemożliwe jest podanie leku w formie tabletek (ze względu na niemożność lub problem z połykaniem – głównie małe dzieci);
- u których zalecane jest stosowanie obniżonej dawki leku – mniejszej niż 450 mg/dobę, w tym:
  - chorzy z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi 10-40 ml/min;
  - chorzy dializowani.

Na podstawie opinii eksperta populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku wydania decyzji o jej objęciu refundacją oszacowano na [redacted] osób.

Rozpatrywano dwa scenariusza:

Scenariusz istniejący – produkt Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest finansowany w rozpatrywanych wskazaniach w ramach importu docelowego. Pozostali pacjenci z populacji docelowej stosują walgancyklowir w postaci tabletek, finansowany w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w aptece na receptę;

Scenariusz nowy – produkt Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest finansowany ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w aptece na receptę i znajduje się w istniejącej grupie limitowej 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postacie do stosowania doustnego), w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt Valcyte w postaci tabletek.

Zgodnie z wnioskiem, lek Valcyte ma być dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności: ryczałt. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Wyniki

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Valcyte (walgacyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego. Łączne wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę koszt leku) w populacji docelowej **spadną** w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 15,36 tys. PLN (13,82 tys. PLN; 16,91 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., o **30,73 tys. PLN** (27,64 tys. PLN; 33,82 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 15,36 tys. PLN (13,82 tys. PLN; 16,91 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 221,89 tys. PLN (199,58 tys. PLN; 244,21 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., **o 443,78 tys. PLN** (399,16 tys. PLN; 488,41 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 221,89 tys. PLN (199,58 tys. PLN; 244,21 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

W przypadku przyjęcia prawidłowej ceny detalicznej leku Valcyte (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym, tj. [redacted] za opakowanie zamiast [redacted] za opakowanie (wnioskodawca błędnie przyjął, że w analizowanym przypadku marża detaliczna wynosi 20 PLN, podczas gdy powinna ona być wyliczona zgodnie z art. 7 ust. 4 ustawy o refundacji), spadek wydatków płatnika publicznego w związku z objęciem refundacją leku Valcyte w stosunku do wydatków ponoszonych w scenariuszu istniejącym jest nieco wyższy niż wynika to z analizy wnioskodawcy i wynosi [redacted] zamiast [redacted]

Oszczędności dla płatnika wynikają z faktu [redacted]

Analiza wrażliwości potwierdziła wnioski z analizy podstawowej – dla każdego scenariusza objęcie refundacja leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego. Największa zmiana występuje w przypadku uwzględnienia maksymalnej dobowej dawki leku – oszczędności płatnika publicznego rosną wówczas o 205% w stosunku do analizy podstawowej. Oszczędności rosną też znacznie (o 119%) przy przyjęciu maksymalnego czasu stosowania leku wynoszącego 200 dni (ten wariant analizy wrażliwości jest jednak nieprawdopodobny ponieważ we wnioskowanych wskazaniach lek może być stosowany maksymalnie do 200 dni po przeszczepieniu nerki oraz do 100 dni po przeszczepieniu innego narządu miąższowego. Przeszczepy nerki stanowią większość, ale nie 100% przeprowadzanych przeszczepień narządów miąższowych. Nie jest również prawdopodobne aby średni czas leczenia w dniach był równym maksymalnemu czasowi leczenia). Oszczędności rosną również w przypadku przyjęcia maksymalnego udziału w rynku proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym (o 32%) oraz o 10% w przypadku przyjęcia średniego czasu leczenia na podstawie ChPL w wariancie minimalnym (wariant minimalny przyjęty na podstawie ChPL zakłada wciąż dłuższy średni czas leczenia od wariantu przyjętego na podstawie opinii eksperta w analizie podstawowej).

Oszczędności uzyskiwane w związku z objęciem refundacją wnioskowanego produktu leczniczego maleją w przypadku przyjęcia wariantu minimalnego odnośnie udziału proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym (o 32%) oraz w scenariuszu nowym (o 4%); największy spadek oszczędności wiąże się z przyjęciem minimalnej średniej dobowej dawki leku wynoszącej (spadek uzyskiwanych oszczędności o 32% w stosunku do scenariusza podstawowego).

Nie ma wpływu na wyniki analizy przyjęcie założenia o odsetku seropozytywnych dawców narządów miąższowych na podstawie publikacji Ribeiro 2012 r.

Wnioskowanie z analizy zmienia się jeżeli uznać, że niezasadne jest założenie wnioskodawcy, że w scenariuszu istniejącym lek wnioskowany jest refundowany w ramach importu docelowego - oceniany produkt leczniczy Valcyte jest obecnie dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z dnia 3 września 2014 r., a więc nie ma do niego zastosowania art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji dotyczący importu docelowego. W przypadku przyjęcia założenia, że w scenariuszu istniejącym lek wnioskowany jest nierefundowany, a tym samym wydatki **płatnika publicznego** w związku z jego stosowaniem w grupie pacjentów wymagających stosowania leku w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego wynoszą 0 PLN następuje wzrost wydatków płatnika publicznego. W tym przypadku łączne wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę koszt leku) w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 43,82 tys. PLN (39,41 tys. PLN; 48,22 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., o 87,63 tys. PLN (78,82 tys. PLN; 96,45 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 43,82 tys. PLN (39,41 tys. PLN; 48,22 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Valcyte w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 281,07 tys. PLN (252,81 tys. PLN; 309,34 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., o 562,15 tys. PLN (505,62 tys. PLN; 618,67 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 281,07 tys. PLN (252,81 tys. PLN; 309,34 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Należy jednak zwrócić uwagę, że powyższe zakłada, że pomimo braku możliwości uzyskania refundacji leku wnioskowanego w ramach importu docelowego nie zmieni się jego udział w rynku (i pozostanie na poziomie około , czyli takim jaki zakładano dla sytuacji dalszego funkcjonowania importu docelowego). Oznacza to przyjęcie założenia, że liczba osób stosujących lek wnioskowany pozostanie niezmieniona pomimo konieczności sfinansowania stosowania leku we własnym zakresie.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy – analizę racjonalizacyjną przedkłada się w przypadku gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji (art. 26 pkt 2 lit. j ustawy o refundacji).

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W tabeli poniżej zebrano odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania walgancyklowiru w ocenianych wskazaniach.

Tabela 32. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
AASLD+AST 2012-2013	Pozytywna z ograniczeniem*	U dorosłych po przeszczepie zaleca się profilaktyczne podanie **walgancyklowiru** (900 mg/dzień) lub dożylne podawanie **gancyklowiru**. U pacjentów wysokiego ryzyka (D+/B-) zaleca się profilaktykę VGC lub GC przez okres przynajmniej 3 miesięcy po przeszczepie. U chorych dzieci D+/B- po przeszczepie wątroby w ramach terapii profilaktycznej zaleca się dożylne podawanie **gancyklowiru**.
ASTS+ AST 2013	Pozytywna	Zalecane leki to **walgancyklowir** lub dożylnie podany **gancyklowir**. U pacjentów po przeszczepie nerki możliwe jest także podanie **walacyklowiru**. W pojedynczych przypadkach pacjentów po przeszczepie serca lub płuc można stosować immunoglobuliny. Acyklowir nie powinien być stosowany w profilaktyce CMV. Przeszczep nerki D+/B–: 6 miesięcy Przeszczep trzustki lub nerki i trzustki D+/B–: 3–6 miesięcy Przeszczep wątroby D+/B–: 3–6 miesięcy Przeszczep serca D+/B–: 3–6 miesięcy Przeszczep płuca lub płuca i serca D+/B–: 12 miesięcy
CCHMC 2013	Pozytywna	Zalecane leki to **walgancyklowir** lub dożylnie podany **gancyklowir**. Przeszczep nerki D+/B– lub B+: 3–6 miesięcy Przeszczep wątroby B+ lub D+/B–: 120 dni Przeszczep serca B+ lub D+/B–: 6 miesięcy Przeszczep płuca B+ lub D+/B–: 12 miesięcy
CPS 2013	Negatywna	W ramach postępowania profilaktycznego w zakażeniu CMV rekomendowane jest stosowanie **gancyklowiru** w postaci dożylnej w monoterapii lub w skojarzeniu z immunoglobuliną anty-CMV podawaną dożylnie. Standardowy czas leczenia profilaktycznego wynosi 3 miesiące (w zależności od ośrodka może wahać się od 2 tygodni do 6 miesięcy).
CSTCW 2005	Pozytywna z ograniczeniem*	Zalecane leki to **walgancyklowir** lub dożylnie podany **gancyklowir,** oraz w przypadku przeszczepu nerki, wątroby, trzustki, serca [D+/B–, B+] **walacyklowir**.
TTS 2013	Pozytywna	Długość leczenia profilaktycznego powinna wynosić 3-6 miesięcy. Przeszczep nerki D+/B− (u dorosłych): 6 miesięcy Przeszczep nerki D+/B− (u dzieci): 3–6 miesięcy Przeczep wątroby D+/B− (u dzieci): 3–4 miesiące Przeszczep serca D+/B− (u dzieci): 3 miesiące Przeszczep płuca B+ lub D+/B− (u dzieci): 3-6 miesięcy
KDIGO 2009	Pozytywna z ograniczeniem*	Okres profilaktyki: 3 miesięcy od transplantacji

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
BTS 2011	Pozytywna	U biorców nerki: przez 100-200 dni U biorców wątroby: przez 100 dni U biorców nerki+trzustki: przez 100-200 dni U biorców płuca: przez 100-360 dni U biorców serca: przez 100 dni
KHA-CARI 2011	Pozytywna	Zalecana profilaktyka CMV u biorców przeszczepów organów miąższowych obejmuje: doustny **VGC**, doustny lub dożylny **GC**. Nie zaleca się dodawania immunoglobulin anty-CMV do terapii profilaktycznej z użyciem leków przeciwwirusowych ze względu na brak dowodów potwierdzających korzyści terapii skojarzonej. U biorców (wysokiego ryzyka) D+/B- po przeszczepieniu nerki, rekomendowane jest wydłużenie profilaktyki zakażeń wirusem CMV z 3 do 6 miesięcy, jeśli w istotny sposób obniży to ryzyko wiremii lub rozwoju cytomegalii.
PTT 2010	Pozytywna	Zalecane leki to **walgancyklowir** lub dożylnie podany **gancyklowir**. Nerka, wątroba, trzustka, serce **D+/B–**: 3 do 6 miesięcy Płuco, serce-płuco **D+/B–**: minimum 6 miesięcy

* okres: 3 miesiące
[opracowanie własne AOTMiT]

Uwaga AOTMiT: W rekomendacjach klinicznych nie zostało wyszczególnione czy rekomendacja dotyczy walgancyklowiru w postaci tabletek czy w postaci proszku do sporządzania roztworu. Rekomendacje odnosiły się do „doustnego podania walgancyklowiru".

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Scottish Medicines Consortium, **SMC 2003, 2010**	Pozytywna	Szkockie Konsorcjum Medyczne **SMC** wydało w 2010 r. pozytywną opinię dotyczącą 200. dniowej terapii z użyciem walgancyklowiru w postaci tabletek oraz proszku do sporządzenia roztworu doustnego w profilaktyce zakażenia CMV u chorych po przeszczepie nerki. SMC wydało również pozytywną rekomendację dla VGC w 2003 r. Rekomendacja dotyczyła finansowania profilaktyki zakażeń wirusem CMV u chorych po przeszczepieniu narządu miąższowego. W swojej decyzji SMC podkreśliło, iż walgancyklowir może być podawany raz na dobę w porównaniu z dotychczas stosowaną terapią (przyjmowanie leku trzy razy na dobę) w celu zwiększenia wygody dla chorego oraz zwiększenia prawdopodobieństwa przestrzegania zasad stosowania leku. Walgancyklowir powinien być stosowany jedynie przez lekarzy w wyspecjalizowanych ośrodkach transplantologii lub leczenia zakażeń.
Haute Autorité de Santé, **HAS 2013**	Pozytywna	Francuska Agencja **HAS**, w oparciu o wyniki oceny skuteczności i koszty leczenia, wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania leku Rovalcyte [inna nazwa leku Valcyte] (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzenia roztworu doustnego oraz tabletek powlekanych we wskazaniach zgodnych z ChPL, m.in. w postępowaniu profilaktycznym zakażeń CMV u chorych D+/B- po przeszczepieniu narządu miąższowego.
All Wales Medicines Strategy Group, **AWMSG 2011**	Pozytywna z ograniczeniem	**AWMSG** rekomenduje finansowania produktu leczniczego Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w ramach 200. dniowego postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV u chorych D+/B- po przeszczepie nerki, którzy nie mogą przyjmować walgancyklowiru w postaci tabletek doustnych lub z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min. **AWMSG** uważa za niezasadne finansowanie leku Valcyte w powyższym wskazaniu w ramach "*shared care*" na terenie Walii. http://www.wmic.wales.nhs.uk/shared_care.php

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 34. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania leku Valcyte (walgancyklowir) w profilaktyce CMV u pacjentów po przeszczepie – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne					
USA	AASLD+ AST 2012-2013		+		Okres profilaktyki: 3 miesiące
	ASTS+ AST 2013	+			Przeszczep nerki D+/B–: 6 miesięcy Przeszczep trzustki lub nerki i trzustki D+/B–: 3–6 miesięcy Przeszczep wątroby D+/B–: 3–6 miesięcy Przeszczep serca D+/B–: 3–6 miesięcy Przeszczep płuca lub płuca i serca D+/B–: 12 miesięcy
	CCHMC 2013	+			Przeszczep nerki D+/B– lub B+: 3–6 miesięcy Przeszczep wątroby B+ lub D+/B–: 120 dni Przeszczep serca B+ lub D+/B–: 6 miesięcy Przeszczep płuca B+ lub D+/B–: 12 miesięcy
Kanada	CPS 2013			-	W ramach postępowania profilaktycznego w zakażeniu CMV rekomendowane jest stosowanie **gancyklowiru** w postaci dożylnej w monoterapii lub w skojarzeniu z immunoglobuliną anty-CMV podawaną dożylnie. Standardowy czas leczenia profilaktycznego wynosi 3 miesiące (w zależności od ośrodka może wahać się od 2 tygodni do 6 miesięcy).
	CSTCW 2005		+		Okres profilaktyki: 3 miesiące
Świat	TTS 2013	+			Długość leczenia profilaktycznego powinna wynosić 3-6 miesięcy. Przeszczep nerki D+/B− (u dorosłych): 6 miesięcy Przeszczep nerki D+/B− (u dzieci): 3–6 miesięcy Przeczep wątroby D+/B− (u dzieci): 3–4 miesiące Przeszczep serca D+/B− (u dzieci): 3 miesiące Przeszczep płuca B+ lub D+/B− (u dzieci): 3-6 miesięcy
	KDIGO 2009		+		Okres profilaktyki: 3 miesięce od transplantacji
Wielka Brytania	BTS 2011	+			U biorców nerki: przez 100-200 dni U biorców wątroby: przez 100 dni U biorców nerki+trzustki: przez 100-200 dni U biorców płuca: przez 100-360 dni U biorców serca: przez 100 dni
Australii	KHA-CARI 2011	+			U biorców (wysokiego ryzyka) D+/B- po przeszczepieniu nerki, rekomendowane jest wydłużenie profilaktyki zakażeń wirusem CMV z 3 do 6 miesięcy, jeśli w istotny sposób obniży to ryzyko wiremii lub rozwoju cytomegalii.
Polska	PTT 2010	+			Nerka, wątroba, trzustka, serce **D+/B–**: 3 do 6 miesięcy Płuco, serce-płuco **D+/B–**: minimum 6 miesięcy
Rekomendacje refundacyjne					
Szkocja	**SMC 2010**	+			W ramach 200. dniowej terapii w profilaktyce zakażenia CMV u chorych po przeszczepie **nerki**.
Francja	**HAS 2013**	+			
Walia	**AWMSG 2011**		+		W ramach 200. dniowego postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV u chorych D+/B- po przeszczepie **nerki.** **Ograniczenie:** pacjenci, którzy nie mogą przyjmować walgancyklowiru w

					postaci tabletek doustnych lub z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min

[opracowanie własne AOTMiT]

Odnaleziono wytyczne 10 agencji HTA oraz organizacji i towarzystw zajmujących się problemami transplantacyjnymi. Wszystkie wytyczne (prócz kanadyjskiej rekomendacji CPS 2013) odnosiły się pozytywnie do stosowania walgancyklowiru doustnie (bez rozróżnienia miedzy tabletkami a proszkiem) w profilaktyce CMV u pacjentów po przeszczepie. Wytyczne różnią się pod względem rekomendowanej długości podawania leku - większość (amerykańskie ASTS+ AST 2013 i CCHMC 2013, międzynarodowa TTS 2013, brytyjska BTS 2011, australijska KHA-CARI 2011, polska PTT 2010) zaleca okres do 6 miesięcy (lub 200 dni), a tylko 3 (amerykańska AASLD+ AST 2012-2013, kanadyjska CSTCW 2005, międzynarodowa KDIGO 2009) ograniczają okres podawania leku do 3 miesięcy.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Valcyte (walgancyklowir). Wszystkie rekomendacje (szkocka/SMC 2010, francuska/HAS 2013, walijska/AWMSG 2011) odnoszą się pozytywnie do stosowania leku w ramach postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV. Jedynie walijska rekomendacja (AWMSG) z 2011 r. ogranicza refundowanie wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować walgancyklowiru w postaci tabletek doustnych lub z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	tak	100%	produkt refundowany bez ograniczeń	nie
Belgia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Bułgaria	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Cypr	tak	100%	produkt nie jest refundowany	nie
Czechy	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Dania	tak	100%	refundacja bez ograniczeń w leczeniu	nie
Estonia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Finlandia	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Francja	tak	100%/65%	ograniczona refundacja apteczna	nie
Grecja	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Hiszpania	tak	100%	refundacja bez ograniczenia	nie
Holandia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Irlandia	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Islandia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Liechtenstein	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Litwa	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Luksemburg	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Łotwa	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Malta	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Niemcy	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Norwegia	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Portugalia	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Rumunia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Słowacja	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Słowenia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Szwajcaria	Roche nie prowadzi sprzedaży leku			
Szwecja	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Węgry	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Wielka Brytania	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Włochy	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie

[Źródło**:** wniosek refundacyjny – stan na 18/02/2015 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Valcyte jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). We wszystkich krajach produkt leczniczy jest finansowany w 100%. W żadnym kraju, gdzie występuje refundacja produktu leczniczego nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach (Grecja, Portugalia i Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*[11] (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji), a w 4 pozostałych nie jest prowadzona sprzedaż leku. We wszystkich krajach produkt leczniczy jest finansowany w 100%. Nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka w żadnym z tych krajów.

[11] http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en

11. Opinie ekspertów

Agencja zwróciła się z prośbą o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych; uzyskano odpowiedź od dwóch z nich. W niniejszej AWA nie wykorzystano jednak żadnej opinii ze względu na występowanie konfliktu interesów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Valcyte (walgancyklowir), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka a 12 g, kod EAN: 5902768001082, we wskazaniach:

1. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów miąższowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie

2. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie

wpłynął do AOTMiT dnia 23 lutego 2015 r., pismem znak: MZ-PLR-4610-596(4)/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Wirus cytomegalii (CMV) należy do najczęstszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych oraz u osób z obniżoną odpornością. Poprzez wywierane efekty bezpośrednie i pośrednie, wirus ma niekorzystny wpływ na przeżycie biorców i przeszczepionych narządów. Infekcja CMV wymaga profilaktyki, szybkiej diagnostyki, monitorowania i leczenia.

Rozpowszechnienie wirusa cytomegalii w populacji jest duże. Odsetek osób seropozytywnych w krajach wysokorozwiniętych szacuje się na około 40–60%, natomiast w krajach rozwijających się liczba ta osiąga poziom powyżej 80%. Poziom seroprewalencji wśród kobiet w Europie jest bardzo zróżnicowany (od 30% do około 90%) i zależy od takich czynników jak wiek, pochodzenie, status socjo-ekonomiczny.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla walgancyklowiru (produkt leczniczy Valcyte) w postaci proszku do sporządzenia roztworu doustnego w profilaktyce CMV u pacjentów po przeszczepie w analizie wnioskodawcy wskazano walgancyklowir w postaci tabletek.

Skuteczność kliniczna – ocena biorównoważności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 1 nierandomizowane badanie typu *cross-over* – **Pescovitz 2007**. Włączone do analizy badanie oceniało biorównoważność dwóch postaci walgancyklowiru (roztwór vs tabletki), dodatkowo analizowano w nim dane porównujące ich bezpieczeństwo, jednakże zaprezentowane wyniki opierały się na ograniczonym okresie obserwacji i krótkiej ekspozycji na lek (podanie 2 dawek w czasie 2 kolejnych dni dla każdej postaci leku).

Analiza biorównoważności walgancyklowiru podawanego w postaci roztworu doustnego względem walgancyklowiru stosowanego w formie tabletek opiera się na wynikach krytycznych parametrów farmakokinetycznych, uznanych za niezbędne w ocenie biorównoważności leków. Na podstawie ilorazu średnich wartości dla maksymalnego stężenia leku we krwi oraz pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godzin dla leku VGC (proszek/roztwór doustny) względem VGC (tabletki) wykazano biorównoważność obu postaci farmaceutycznych leku. Wartości analizowanych parametrów wynosiły odpowiednio dla punktu końcowego iloraz średnich AUC_{0-24} – 100% (90% CI: 96; 104), a dla punktu końcowego iloraz średnich C_{max} – 95% (90% CI: 89; 101), a 90% przedział ufności zawierał się w zakresie akceptacji 80-125%.

Dodatkowo w odniesieniu do czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) różnica median wyniosła 1,00 godzinę, co wynikało najprawdopodobniej z konieczności rozpuszczenie leku w formie tabletki w przewodzie pokarmowym przed absorpcją. Zaobserwowana różnica w t_{max} nie miała jednak wpływu na pozostałe parametry farmakokinetyczne. Ponadto, analizując punkt końcowy: biologiczny okresu półtrwania leku we krwi, uznano iż średnie wartości tego parametru dla obydwu grup były zbliżone.

Bezpieczeństwo

Analiza profilu bezpieczeństwa walgancyklowiru na podstawie badania Pescovitz 2007 wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą roztwór doustny, a grupą otrzymującą tabletki. Ocena odsetka chorych, u których raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego wykazała, iż profile bezpieczeństwa obu postaci farmaceutycznych można uznać za porównywalne. Jedynie u jednego chorego podczas stosowania walgancyklowiru w postaci tabletek stwierdzono wystąpienie bólu głowy prawdopodobnie związanego ze stosowaniem leku. Raportowane zdarzenia niepożądane były nieliczne i miały charakter łagodny. Nie zaobserwowano występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Należy zwrócić uwagę, iż powyższe wyniki otrzymano na podstawie krótkiego okresu obserwacji chorych (2-dniowa ekspozycja na każdą kolejną postać walgancyklowiru oraz 7-14 dni okresu *follow-up*).

Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych określonych na podstawie dodatkowej analizy bezpieczeństwa, znajdowały się zaburzenia: krwi i układu chłonnego (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia oraz pancytopenia), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (głownie zakażenia dróg oddechowych) oraz objawy pochodzące z różnych grup terapeutycznych, takie jak: zaparcia, nudności, kaszel, duszności i gorączka. Ponadto ze względu na możliwość podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania walgancyklowiru u chorych z niewydolnością nerek lub po przeszczepie nerki.

Wyniki analizy ekonomicznej i cena progowa

Stosowanie walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzenia roztworu w porównaniu do walgancyklowiru w postaci tabletek, w wariancie podstawowym, jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego o [redacted] w horyzoncie czasowym analizy oraz [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej – w każdym rozpatrywanym wariancie koszty terapii walgancyklowirem w postaci proszku są niższe w porównaniu do walgancyklowiru w postaci tabletek (różnica ta wzrasta wraz z ilością zużytego leku). Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) potwierdzają wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej – [redacted]

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, z tego powodu ceny maksymalne skalkulowano tak, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt alternatywnej technologii medycznej o najkorzystniejszej relacji uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, refundowanej w omawianym wskazaniu – walgancyklowiru w postaci tabletek. Cena maksymalna z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynosi [redacted] za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego. Cena maksymalna z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) wynosi [redacted] za opakowanie wnioskowanego leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Valcyte (walgacyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego. Łączne wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę koszt leku) w populacji docelowej **spadną** w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 15,36 tys. PLN (13,82 tys. PLN; 16,91 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., **o 30,73 tys.** PLN (27,64 tys. PLN; 33,82 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 15,36 tys. PLN (13,82 tys. PLN; 16,91 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 221,89 tys. PLN (199,58 tys. PLN; 244,21 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., **o 443,78 tys. PLN** (399,16 tys. PLN; 488,41 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 221,89 tys. PLN (199,58 tys. PLN; 244,21 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

W przypadku przyjęcia prawidłowej ceny detalicznej leku Valcyte (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym, tj. [redacted] za opakowanie zamiast [redacted] za opakowanie (wnioskodawca błędnie przyjął, że w analizowanym przypadku marża detaliczna wynosi 20 zł, podczas gdy powinna ona być wyliczona zgodnie z art. 7 ust. 4 ustawy o refundacji), spadek wydatków płatnika publicznego w związku z objęciem refundacją leku Valcyte w stosunku do wydatków ponoszonych w scenariuszu istniejącym jest nieco wyższy niż wynika to z analizy wnioskodawcy i wynosi [redacted] zamiast [redacted]

Oszczędności dla płatnika wynikają z faktu

Analiza wrażliwości potwierdziła wnioski z analizy podstawowej – dla każdego scenariusza objęcie refundacja leku Valcyte w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego. Największa zmiana występuje w przypadku uwzględnienia maksymalnej dobowej dawki leku – oszczędności płatnika publicznego rosną wówczas o 205% w stosunku do analizy podstawowej. Oszczędności rosną też znacznie (o 119%) przy przyjęciu maksymalnego czasu stosowania leku wynoszącego 200 dni (ten wariant analizy wrażliwości jest jednak nieprawdopodobny ponieważ we wnioskowanych wskazaniach lek może być stosowany maksymalnie do 200 dni po przeszczepieniu nerki oraz do 100 dni po przeszczepieniu innego narządu miąższowego. Przeszczepy nerki stanowią większość, ale nie 100% przeprowadzanych przeszczepień narządów miąższowych. Nie jest również prawdopodobne aby średni czas leczenia w dniach był równym maksymalnemu czasowi leczenia). Oszczędności rosną również w przypadku przyjęcia maksymalnego udziału w rynku proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym (o 32%) oraz o 10% w przypadku przyjęcia średniego czasu leczenia na podstawie ChPL w wariancie minimalnym (wariant minimalny przyjęty na podstawie ChPL zakłada wciąż dłuższy średni czas leczenia od wariantu przyjętego na podstawie opinii eksperta w analizie podstawowej).

Oszczędności uzyskiwane w związku z objęciem refundacją wnioskowanego produktu leczniczego maleją w przypadku przyjęcia wariantu minimalnego odnośnie udziału proszku do sporządzania roztworu doustnego w scenariuszu istniejącym (o 32%) oraz w scenariuszu nowym (o 4%); największy spadek oszczędności wiąże się z przyjęciem minimalnej średniej dobowej dawki leku wynoszącej (spadek uzyskiwanych oszczędności o 32% w stosunku do scenariusza podstawowego).

Nie ma wpływu na wyniki analizy przyjęcie założenia o odsetku seropozytywnych dawców narządów miąższowych na podstawie publikacji Ribeiro 2012 r.

Wnioskowanie z analizy zmienia się jeżeli uznać, że niezasadne jest założenie wnioskodawcy, że w scenariuszu istniejącym lek wnioskowany jest refundowany w ramach importu docelowego - oceniany produkt leczniczy Valcyte jest obecnie dopuszczony do obrotu w Polsce na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z dnia 3 września 2014 r., a więc nie ma do niego zastosowania art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji dotyczący importu docelowego. W przypadku przyjęcia założenia, że w scenariuszu istniejącym lek wnioskowany jest nierefundowany, a tym samym wydatki **płatnika publicznego** w związku z jego stosowaniem w grupie pacjentów wymagających stosowania leku w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego wynoszą 0 PLN następuje wzrost wydatków płatnika publicznego. W tym przypadku łączne wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę koszt leku) w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 43,82 tys. PLN (39,41 tys. PLN; 48,22 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., o 87,63 tys. PLN (78,82 tys. PLN; 96,45 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 43,82 tys. PLN (39,41 tys. PLN; 48,22 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Valcyte w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 281,07 tys. PLN (252,81 tys. PLN; 309,34 tys. PLN) od lipca do grudnia 2015 r., o 562,15 tys. PLN (505,62 tys. PLN; 618,67 tys. PLN) w 2016 r., oraz o 281,07 tys. PLN (252,81 tys. PLN; 309,34 tys. PLN) od stycznia do czerwca 2017 r.

Należy jednak zwrócić uwagę, że powyższe zakłada, że pomimo braku możliwości uzyskania refundacji leku wnioskowanego w ramach importu docelowego nie zmieni się jego udział w rynku (i pozostanie na poziomie około , czyli takim jaki zakładano dla sytuacji dalszego funkcjonowania importu docelowego). Oznacza to przyjęcie założenia, że liczba osób stosujących lek wnioskowany pozostanie niezmieniona pomimo konieczności sfinansowania stosowania leku we własnym zakresie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono wytyczne 10 agencji HTA oraz organizacji i towarzystw zajmujących się problemami transplantacyjnymi. Wszystkie wytyczne (prócz kanadyjskiej rekomendacji CPS 2013) odnosiły się pozytywnie do stosowania walgancyklowiru doustnie (bez rozróżnienia miedzy tabletkami a proszkiem) w profilaktyce CMV u pacjentów po przeszczepie. Wytyczne różnią się pod względem rekomendowanej długości podawania leku - większość (amerykańskie ASTS+ AST 2013 i CCHMC 2013, międzynarodowa TTS 2013, brytyjska BTS 2011, australijska KHA-CARI 2011, polska PTT 2010) zaleca okres do 6 miesięcy (lub 200 dni), a tylko 3 (amerykańska AASLD+ AST 2012-2013, kanadyjska CSTCW 2005, międzynarodowa KDIGO 2009) ograniczają okres podawania leku do 3 miesięcy.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Valcyte (walgancyklowir). Wszystkie rekomendacje (szkocka/SMC 2010, francuska/HAS 2013, walijska/AWMSG 2011) odnoszą się pozytywnie do stosowania leku w ramach postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV. Jedynie walijska rekomendacja (AWMSG) z 2011 r. ogranicza refundowanie wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować walgancyklowiru w postaci tabletek doustnych lub z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny,

PTT 2010 Dęborska-Materkowska D, Durlik M, Grenda R, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego i leczenia w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządów, Warszawa 2010.

Bonaros 2008 Bonaros N, et al. CMV-hyperimmune globulin for preventing cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients: a meta-analysis. *Clinical Transplantation* 2008, 22, 89-97.

Dunal 2013 Dunal M, Trzcińska A, Siennicka J. Wirus cytomegalii – problem zakażeń wrodzonych. *Post Mikrobiol*. 2013, 52(1): 17-28.

Durlik 2009 Durlik M. Zakażenie wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009, 13: 157-163.

Opinia dotycząca szacowanego rocznego zapotrzebowania na lek Valcyte – proszek do sporządzania roztworu doustnego, Warszawa, 03.02.2015.

Dęborska-Materkowska 2011 Dęborowska-Materkowska D., Durlik M., *Farmakoterapia zakażenia wirusem cytomegalii po pransplantacji nerki w świetle nowych wytycznych*, Nefrol. Dial. Pol 2011, 15: 93-98

Analiza Kliniczna

Pescovitz 2007 Pescovitz M, Jain A, Robson R, et al. Establishing pharmacokinetic bioequivalence of valganiclovir oral solution versus the tablet formulation. *Transplantation Proceedings* 2007, 39: 3111-3116.

EMA 2012 European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Guideline on the investigation of bioequivalence,* London, 20 January 2010, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (data dostępu: 24.03.2015 r.)

Vaudry 2009 Vaudry W, Ettenger R, Jara P, et al. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009, 9(3): 636-643.

FDA 2014 Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs – general considerations;* March 2014 http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm389370.pdf [project zaleceń] (data dostępu: 11.12.2014)

FDA 2010 Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information. Valcyte (valganciclovir hydrochloride) tablets; Valcyte® (valganciclovir hydrochloride) for oral solution, 8/2010 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021304s008,022257s003lbl.pdf (data dostępu: 10.12.2014)

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

AASLD+AST 2012 American Association for the Study of Liver Disease and the American Society of Transplantation. Long-Term Management of Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by AASLD and AST. http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/managementadultltenhanced.pdf (data dostępu: 30.03.2015 r.)

AASLD+AST 2013 American Association for the Study of Liver Disease and the American Society of Transplantation. Long-Term Medical Management of the Pediatric Patient After Liver Transplantation: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplantation* 2013, 19: 798-825.

ASTS+AST 2013 American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeon, Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013, 13:93-106.

CCHMC 2013 Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-Based Care Guideline for Cytomegalovirus Prevention following Solid Organ Transplantation: Guideline 17, 30 september 2013, http://www.cincinnatichildrens.org/service/j/anderson-center/evidence-based-care/recommendations/default/ (data dostępu: 30.03.2015 r.)

CPS 2013	Canadian Paediatric Society, Minimizing infection risk after paediatric organ transplants: Advice for practitioners, Upton D.A. *Paediatric Child Health* 2013, 18(3): 143-8. http://www.cps.ca/documents/position/minimizing-infection-risks-after-paediatric-organ-transplant (data dostępu: 30.03.2015 r.)
CSTCW 2005	Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Final Report, Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Report. *American Journal of Transplantation* 2005, 5: 218-227.
KDIGO 2009	Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S1-S157.
BTS 2011	British Transplantation Society, Guideline for the Prevention and Management of CMV Disease after Solid Organ Transplantation, third edition, August 2011, https://www.bts.org.uk/Documents/Guidelines/Active/Final%20CMV%20Guideline%20for%20web%2012-9-2011.pdf (data dostępu: 30.03.2015 r.)
KHA-CARI 2011	The Kidney Health Australia, Caring for Australasians with Renal Impairment Guideline, Pussell BA. Prophylaxis for Cytomegalovirus infections in patients following renal transplantation. *CMV Disease & Kidney Transplantation*, 2011, http://www.cari.org.au/Transplantation/transplantation%20cmv/Prophylaxis_for_CMV_infection_Oct_2011.pdf (data dostępu 30.03.2015 r.)
TTS 2013	The Transplantation Society International CMV Consensus Group. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantations. *Transplantation* 2013, 96: 333-360.
PTT 2010	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych 2010. http://www.p-t-t.org/recommendations/getFile/idf/8 (data dostępu: 24.03.2015 r.)
AWMSG 2011	Valganciclovir (Valcyte®) powder for oral solution. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/824 (data dostępu: 24.03.2015 r.)
HAS 2013	ROVALCYTE 450 mg, comprimé pelliculé; ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable. Traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMVnégatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12980_ROVALCYTE_PIS_RI_Avis2_CT12980.pdf
SMC 2011	valganciclovir (Valcyte). https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/662_10_valganciclovir_Valcyte/valganciclovir_Valcyte

Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet:

Vaudry 2009	Vaudry W., Ettenger R., Jara P. i in., Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients, Am J Transplant. 2009 Mar;9(3):636-43
Ribeiro 2012	Ribeiro I.F., Cunha do Nascimento A., Sousa T. i in., Seroprevalence of cytomegalovirus in solid organ donors from Ceará (Brazil), 1998-2010, Journal of Medicine and Medical Sciences 2012, 3 (7): 471-47

14. Załączniki

Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna „Valcyte (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) poddawanych przeszczepom narządów miąższowych od zakażonych dawców", [redacted] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 13 lutego 2015 r.;

Zal. 2. Analiza ekonomiczna „Valcyte (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) poddawanych przeszczepom narządów miąższowych od zakażonych dawców", [redacted] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16 lutego 2015 r.;

Zal. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Valcyte (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) poddawanych przeszczepom narządów miąższowych od zakażonych dawców", [redacted] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16 lutego 2015 r.;

Zal. 4. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (poniżej).

Tabela 36. Przegląd interwencji refundowanych we wskazaniach wnioskowanych na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. [http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia]

Substancja czynna	Valganciclovirum
Nazwa, postać, dawka	Valcyte, tabl. powl., 450 mg
Zawartość opakowania	60 tabl. (but.)
kod EAN	5909990727407
Grupa limitowa	116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir - postacie do stosowania doustnego
Urzędowa cena zbytu	5 562,00
Cena detaliczna	5 941,60
Wysokość limitu finansowania	5 941,60
Zakres wskazań objętych refundacją	Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów miąższowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie; Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie.
Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie; zakażenie wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; zakażenie wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie.
Poziom odpłatności	ryczałt
Dopłata świadczeniobiorcy	3,20

[Źródło: Obwieszczenie MZ]