



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Walgancyklowir we wskazaniach:  
zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji  
narządów lub szpiku – leczenie;  
zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji  
narządów lub szpiku – leczenie**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
dalszego finansowania ze środków publicznych  
leków zawierających daną substancję czynną  
we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTMiT-BOR-434-21/2015

Data ukończenia: styczeń 2016 r.

**Wykaz skrótów**

**AE** – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane

**Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**AKL** – Analiza kliniczna leczenia

**b.d.** – brak danych

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – ang. *confidence interval*, przedział ufności

**CMV** – ang. Cytomegalovirus, wirus cytomegalii

**EBV** – ang. Epstein-Barr virus, wirus Ebsteina-Barra

**EMA** – European Medicines Agency

**FDA** – U. S. Food and Drug Administration

**IS** – istotny statystycznie

**ITT** – ang. *intention-to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

**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.)

**nd** – nie dotyczy

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NICE** – National Institute for Health and Care Excellence

**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

**OR** – ang. *odds ratio*, iloraz szans

**RCT** – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną

**RR** – (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**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

**URPL** – 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 opieki zdrowotnej** – ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>5</b>
2.1. Analiza pojęć dotyczących leczenia i profilaktyki chorób wirusowych .....	5
2.2. Problem zdrowotny.....	6
2.3. Interwencja oceniana .....	8
2.4. Alternatywne technologie medyczne.....	8
2.5. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości rekomendacje/opinie Prezesa Agencji .....	8
<b>3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>15</b>
4.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna: Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) po transplatacji narządów lub szpiku – leczenie .....	16
4.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna: Zakażenia wirusem Ebsteina-Barr (EBV) po transplatacji narządów lub szpiku – leczenie .....	16
4.3. Bezpieczeństwo stosowania .....	16
<b>5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>18</b>
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	18
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	18
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>19</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>20</b>
7.1. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	20
7.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	21
7.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	23
7.4. Publikacje wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów .....	23
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>25</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2015-12-29  
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające walgancyklowir we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU oraz PLA.4600.512.2015.3.ISU.

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną walgancyklowir, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Ceglar, tabl. powł., 450 mg	60 szt.	5909991207229	Sandoz GmbH
Valcyte, tabl. powł., 450 mg	60 szt. (1 but.po 60 szt.)	5909990727407	Roche Polska Sp. z o.o.
Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml	1 but.po 12 g	5902768001082	Roche Polska Sp. z o.o.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do przedmiotowego zlecenia (pismo PLA.4600.512.2015.2.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	Valganciclovirum	doustna	zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU oraz w związku z pismem znak PLA.4600.512.2015.3.ISU z dnia 08.01.2016 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania w terminie do 21.01.2016 r. materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję czynną walgancyklowir, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-7/2013, dotyczącego zastosowania walgancyklowiru we wskazaniach: zapobieganie i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów i szpiku – u dzieci w wieku do 18 roku życia; oraz 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, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

### 2.1. Analiza pojęć dotyczących leczenia i profilaktyki chorób wirusowych

Niniejsze zlecenie dotyczy leczenia zakażeń wirusem cytomegalii oraz wirusem Epsteina-Barr u pacjentów po transplantacji narządów lub szpiku. W przypadku chorób wirusowych stosuje się ich leczenie lub profilaktykę. Profilaktyka stosowana jest u pacjentów, u których nie wystąpiły objawy choroby. Leczenie z kolei odnosi się do pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby. Różne strategie profilaktyki chorób opisane są różnymi pojęciami w literaturze, poniżej przedstawiono ich krótką charakterystykę przygotowaną na podstawie Zaleceń Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego oraz Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej, oraz licznych wytycznych międzynarodowych:

- Profilaktyka uniwersalna (ang. universal prophylaxis) – profilaktyka przeciwwirusowa skierowana do wszystkich pacjentów, niezależnie od ryzyka wystąpienia zakażenia wirusowego.

- Leczenie wyprzedzające (ang. preemptive therapy, czasem również early treatment); profilaktyka przeciwwirusowa skierowana do pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka, u których wykryto wiremę CMV, pomimo braku objawów choroby.

Niniejsze zlecenie dotyczy leczenia chorób wirusowych a nie ich profilaktyki, w związku z tym do niniejszego opracowania nie włączano badań klinicznych oceniających różne formy profilaktyki zakażeń (tj. prophylaxis, preemptive treatment) a jedynie publikacje dotyczące leczenia chorób (targeted treatment). Do opracowania włączono wyłącznie publikacje oceniające skuteczność leczenia walgancyklowirem zakażeń wirusem cytomegalii oraz wirusem Epsteina-Barr u pacjentów po transplantacji narządów lub szpiku.

## 2.2. Problem zdrowotny

Zakażenia należą do najczęstszych powikłań u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych. O rozwoju infekcji decydują wirulencja drobnoustroju i podatność gospodarza. Ekspozycja na mikroorganizmy może być środowiskowa lub endogenna. Na upośledzoną odpowiedź układu immunologicznego składa się wiele czynników, w tym: stosowanie leków immunosupresyjnych, integralność barier (tj. skóry i błon śluzowych), współistnienie innych chorób, neutropenia, limfopenia, zaburzenia metaboliczne (cukrzyca, mocznica), niedożywienie.

Zakażenia u biorców przeszczepów cechują się zmniejszoną odpowiedzią zapalną, skąpo objawowym przebiegiem klinicznym, szybkim zajęciem narządów i tkanek, występowaniem nadkażeń albo nawrotów oraz uogólnianiem się choroby a także częstym przechodzeniem w stan przewlekły. Nierzadko, częściej niż u osób immunokompetentnych, dochodzi do zakażenia mieszaną florą obejmującą dwa lub więcej drobnoustrojów. Taki przebieg kliniczny nakazuje szybką diagnostykę i intensywne leczenie. Terapię zakażeń należy wdrożyć jak najszybciej, stąd jest to najczęściej leczenie empiryczne, modyfikację przeprowadza się po uzyskaniu wyników badań mikrobiologicznych. W ciężkich i średnio ciężkich infekcjach należy zredukować immunosupresję. W celu zmniejszenia ryzyka zakażeń powszechnie stosuje się różne metody profilaktyki farmakologicznej lub immunizację czynną bądź bierną.

Zakażenia wirusowe należą do najczęstszych powikłań u biorców przeszczepów narządowych. Leki immunosupresyjne stosowane w zapobieganiu i leczeniu procesu odrzucania blokują najważniejszy etap obrony przeciwwirusowej, jakim jest odpowiedź cytotoksycznych limfocytów T zależna od układu HLA. Sprzyja to reaktywacji zakażeń utajonych, wzmożonej replikacji wirusów i uogólnianiu się zakażenia, a także zaostrza przebieg kliniczny.

Zakażenia wirusowe odgrywają szczególną rolę, gdyż nie tylko bezpośrednio oddziałują na biorców przeszczepów i wywołują wiele różnych chorób (zapalenie: płuc, wątroby, okrężnicy, opon mózgowych itd.), ale też pośrednio wpływają na przeżycie biorców i samych przeszczepów, wywierając efekt immunomodulacyjny, który zwiększa ryzyko zakażeń oportunistycznych (Pneumocystis, Listeria, Toxoplasma, Aspergillus). Ponadto wirusy biorą udział w onkogenezie oraz w i przewlekłym uszkodzeniu przeszczepu.

Do pierwotnego zakażenia CMV dochodzi w dzieciństwie. Około 80% dorosłych jest nosicielami wirusa. Po pierwotnym zakażeniu wirus pozostaje w formie utajonej w monocytach i makrofagach gospodarza. Wirus może ulec transmisji z przeszczepionym narządem lub przetaczaną krwią. Na skutek leczenia immunosupresyjnego po transplantacji dochodzi do reaktywacji i namnażania CMV u około 60–90% biorców.

Odróżnia się postać pierwotną i wtórną zakażenia CMV. Postać pierwotna to zakażenie wirusem dawcy u biorcy, u którego wynik badania serologicznego był ujemny, natomiast wtórna – to reaktywacja CMV u biorcy z dodatnim wynikiem badania serologicznego lub nadkażenie pochodzącym od dawcy szczepem CMV.

Choroba CMV (objawy kliniczne replikacji wirusa) występuje u 8% biorców nerki, 29% biorców wątroby, 25% biorców serca, 50% biorców trzustki, 22% biorców jelita cienkiego i 39% biorców płuco-serca. Największe ryzyko wystąpienia choroby obserwuje się w przebiegu pierwotnej infekcji CMV. Zakażenie rozwija się najczęściej w ciągu 1–4 miesięcy po przeszczepieniu, jeśli pacjent nie otrzymuje profilaktyki anty-CMV. Częstość zakażeń zależy od stanu serologicznego dawcy i biorcy, doboru w zakresie HLA, stosowanej immunosupresji, rodzaju przeszczepionego narządu, rozwoju procesu odrzucania, zakażenia i odpowiedzi

zapalnej (stymulacja TNF- $\alpha$  i innych cytokin prozapalnych). Spośród leków immunosupresyjnych najsilniejszy wpływ na reaktywację CMV ma globulina antytymocytarna.

Narządy przeszczepione są bardziej wrażliwe na działanie CMV niż narządy własne biorcy, dlatego obserwuje się stany zapalne w przeszczepionej wątrobie, płucach, sercu, trzustce. Uważa się, że CMV uszkadza przeszczep. Proces ostrego odrzucania i zakażenie CMV wzajemnie na siebie oddziałują.

Zakażenie CMV może przebiegać bezobjawowo lub jako zespół objawów klinicznych (tzw. choroba CMV) o różnym nasileniu. Choroba CMV przyjmuje postać wiremiczną, czyli zespołu CMV (gorączka, bóle mięśni i stawów, osłabienie, leukopenia, małopłytkowość), lub postać inwazyjną, obejmującą różne układy i narządy:

- zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (przełyku, żołądka, jelita cienkiego, grubego) z takimi objawami, jak: dysfagia, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, krwawienie, przedziurawienia;
- zapalenie wątroby – najczęstsza postać u biorców przeszczepu wątroby – z umiarkowanym wzrostem aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) i fosfatazy zasadowej (alkaline phosphatase – ALP), po upływie 2–4 dni również aminotransferazy alaninowej (alaninę aminotransferase – ALT) i asparaginianowej (aspartate aminotransferase – AST), z niewielkim zwiększeniem stężenia bilirubiny;
- zapalenie trzustki;
- śródmiąższowe zapalenie płuc (gorączka, duszność, suchy kaszel, hipoksemia, zmiany śródmiąższowe w obrazie radiologicznym);
- zapalenie mięśnia sercowego;
- zapalenie mózgu;
- zapalenie siatkówki (>6 mies. po przeszczepieniu).

Najczęściej występuje zespół CMV, a z postaci narządowych częsta jest postać brzuszna, którą należy różnicować z zatruciem pokarmowym, niepożądanymi działaniami leków (zwłaszcza mykofenolanu mofetylu), chorobą wrzodową. Najgroźniejszy przebieg ma śródmiąższowe zapalenie płuc.

Rozpoznanie choroby CMV opiera się na stwierdzeniu objawów klinicznych oraz wykryciu obecności wirusa w narządzie lub wiremii. Zalecanymi metodami diagnostyki i monitorowania wiremii CMV są: oznaczenie antygenemii pp65 lub wykrycie DNA CMV metodą PCR (PCR ilościowy pozwala na monitorowanie leczenia). Oznaczenie przeciwciał anty-CMV wykorzystuje się jedynie do określenia wyjściowego statusu serologicznego dawcy i biorcy. Ze względu na stosowane leczenie immunosupresyjne biorcy mogą nie wytwarzać immunoglobulin w klasie IgM lub proces jest opóźniony, a po ich wytworzeniu czas utrzymywania się przeciwciał IgM jest długi, co utrudnia różnicowanie infekcji aktualnej z przebyłą.

Do zakażenia EBV dochodzi w dzieciństwie, w większości przypadków jest bezobjawowe, u części osób przebiega jako mononukleozą zakaźną. Około 90% osób dorosłych ma w surowicy przeciwciała anty-EBV. Zakażenie utrzymuje się w limfocytach B w formie utajonej. Do transmisji EBV dochodzi z przeszczepionym narządem – w przypadku seronegatywnego biorcy rozwija się pierwotna infekcja EBV. Kliniczna postać niepowikłanego zakażenia EBV to zespół mononukleozy (gorączka, bóle mięśni, gardła, głowy, powiększone szyjne węzły chłonne).

Zakażenie EBV jest odpowiedzialne za rozwój potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (post-transplant lymphoproliferative disease – PTLN). PTLN częściej występuje u dzieci niż u dorosłych, zwykle w pierwszym roku po transplantacji. Replikację EBV stwierdza się u 20–30% biorców przeszczepów (Durlak 2006).

Patrz również załącznik do niniejszego opracowania, raport nr: AOTM-RK-434-7/2013, str. 7.

## 2.3. Interwencja oceniana

### Walgancyklowir

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe, nukleozydy i nukleotydy

Kod ATC: J05A B14.

Postać farmaceutyczna: tabletki powlekane

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).

Działanie wirusostatyczne gancyklowiru wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w dwóch mechanizmach: (a) kompetycyjnego zahamowania wbudowywania trójfosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa z udziałem polimerazy DNA oraz (b) wbudowywania trójfosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, powodujące zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.

Dawkowanie: zazwyczaj 900 mg / doba.

Wskazania zarejestrowane: Produkt Valcyte wskazany jest do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS).

Produkt Valcyte wskazany jest również w zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów niezakażonych wirusem cytomegalii, którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięsisty od dawcy zakażonego CMV (ChPL Valcyte).

Patrz również załącznik do niniejszego opracowania, raport nr: AOTM-RK-434-7/2013, str. 11.

## 2.4. Alternatywne technologie medyczne

Rekomendowaną technologią alternatywną dla walgancyklowiru jest gancyklowir podawany dożylnie. Gancyklowir dostępny jest wyłącznie w ramach leczenia szpitalnego.

## 2.5. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości rekomendacje/opinie Prezesa Agencji

Dotychczas nie wydawano opinii we wskazaniach tożsamych z ocenianymi. Poniżej zestawiono opinie Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej/rekomendacje/opinie Prezesa AOTMiT dotyczące walgancyklowiru ogółem, bez względu na oceniane wskazanie

**Tabela 1. Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej/rekomendacje/opinie Prezesa AOTMiT dotyczące ocenianych technologii.**

Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
Rekomendacja nr 32/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Valcyte (walgancyklowir), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka a 12 g, we wskazaniach: 1. Zakażenie	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Valcyte (walgancyklowir), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka a 12 g, kod EAN: 5902768001082 ze względu na wiarygodność przedstawionych opracowań we wskazaniach: 1. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsistych – 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; z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej: 116.0, Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postaci do stosowania doustnego. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie widzi uzasadnienia dla objęcia



Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
<p>wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsaszowych – 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</p>	<p>refundacją leku Valcyte na proponowanych warunkach.</p> <p>W ramach przedstawionej dokumentacji wnioskodawca wykonał porównanie z jedną technologią alternatywną (walgancyklowir w tabletkach), która we wnioskowanej populacji docelowej jest de facto niemożliwa do zastosowania z przyczyn obiektywnych. Nie wykonano natomiast porównania z adekwatnym komparatorem, tj. gancyklowirem podawanym dożylnie i walgancyklowirem podawanym w warunkach szpitalnych.</p> <p>Oszacowania przeprowadzone przez Agencję wskazują, że stosowanie gancyklowiru jest związane z niższymi kosztami, a istniejące ograniczenia przedstawionych przez wnioskodawcę analiz farmakoeconomicznych uniemożliwiają wiarygodną ocenę kosztów obu terapii i wpływ decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej na budżet płatnika publicznego.</p> <p>Biorąc jednak pod uwagę populację, dla której stosowanie roztworu doustnego może pozwolić na zastosowanie adekwatnej terapii (w tym szczególnie populacji dziecięcej), Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją ocenianej terapii pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do kosztu gancyklowiru, lub zagwarantowania w ramach instrumentu dzielenia ryzyka, że ewentualne przekroczenie kosztów terapii zostanie zwrócone (przekroczenie powinno być oszacowane dla każdego pacjenta oddzielnie i powinno polegać na określeniu dziennego dawkowania i kosztu gancyklowiru i walgancyklowiru wynikającego z dawkowania, gdyby je zastosować alternatywnie u danego pacjenta, a następnie wskazaniu, że różnica między kosztami dziennego dawkowania podlegałaby zwrotowi).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Valcyte (walgancyklowir), EAN 5902768001082, we wskazaniu: „zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsaszowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie; zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne 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 wskazaniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. „Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsaszowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie;</li> <li>2. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie”, w ramach istniejącej grupy limitowej 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postaci do stosowania doustnego), w której podstawą limitu jest lek Valcyte w postaci tabletek i wydawanie go pacjentom za odpłatnością ryczałtową.</li> </ol> <p>Obecnie w Polsce refundowany jest w takich samych wskazaniach, za opłatą ryczałtową, walgancyklowir (Valcyte) w tabletkach, którego efektywność została udowodniona naukowo. U niektórych chorych niemożliwe jest podanie walgancyklowiru w formie tabletek, ze względu na problemy z polykaniem lub koniecznością zmniejszenia dawki leku. Są to głównie małe dzieci oraz chorzy, u których zalecane jest stosowanie obniżonej dawki, mniejszej niż 450 mg/dobę, np. u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi 10–40 ml/min oraz u chorych dializowanych. Udowodniono równoważność tych dwóch postaci farmaceutycznych walgancyklowiru.</p> <p>Cena dziennej dawki leku w proszku jest minimalnie mniejsza dla płatnika publicznego, w porównaniu z postacią tabletkową leku i wiąże się (pacjent będzie musiał wykupić do 5 opakowań Valcyte w proszku miesięcznie). Z powodu małej wielkości populacji docelowej dla walgancyklowiru w postaci proszku, nie należy się spodziewać, że jego udział w obrocie ilościowym w tej grupie limitowej przekroczy 15%.</p> <p>Wszystkie wytyczne 10 agencji HTA oraz organizacji i towarzystw zajmujących się problemami transplantacyjnymi (oprócz kanadyjskiej rekomendacji CPS 2013), odnosiły się pozytywnie do stosowania walgancyklowiru doustnie (bez rozróżnienia między tabletkami a proszkiem) w profilaktyce CMV u pacjentów po przeszczepieniu narządu mięsaszowego. 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 tyko 3 (amerykańska AASLD+ AST 2012–2013, kanadyjska CSTCW 2005 i międzynarodowa KDIGO 2009) ograniczają okres podawania leku do 3 miesięcy.</p> <p>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 klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Valcyte jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), w tym w 3 krajach o PKB per capita, zbliżonym do Polski (Grecja, Portugalia i Węgry).</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 125/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu</p>	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię z 2 grudnia 2013r. dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne 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.</p> <p>Dowody naukowe, zalecenia towarzystw naukowych, w tym Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, wskazują na zasadność podtrzymania opinii Rady z dnia 2 grudnia 2013r. dotyczącą objęcia refundacją</p>

Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
podawania odmiennych niż określone w ChPL	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.
Opinia Rady Przejrzystości nr 33/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: diazepam, ketokonazol, fenoksymetylopenicylina, walgancyklowir w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: diazepam we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – drgawki inne niż określone w CHPL, ketokonazol we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – choroba Cushinga i zespół Cushinga, fenoksymetylopenicylina we wskazaniu odmiennym niż określone w CHPL – zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku – profilaktyka, zakażenia u pacjentów z zaburzeniami odporności –profilaktyka, zakażenia u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego – profilaktyka, walgancyklowir zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie i zakażenie wirusem Epsteina i Barr po transplantacji narządu lub szpiku – leczenie.  Za zasadnością stosowania w.w. produktów leczniczych w podanych wskazaniach przemawiają dowody naukowe zawarte w przeglądach systematycznych, wytyczne i rekomendacje międzynarodowych i polskich organizacji medycznych i towarzystw naukowych oraz wieloletnia praktyka kliniczna.
Opinia Rady Przejrzystości nr 425/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku u dzieci do 18 roku życia – leczenie.  Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę opinii z dnia 18 czerwca 2012r. Rada nadal uważa za zasadne finansowanie tych produktów leczniczych w zakresie wskazań objętych zleceniem MZ, tj. zapobieganie i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów i szpiku – u dzieci w wieku do 18 roku życia. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.
Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolom, sulfamethoxazolom + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolom, sulfamethoxazolom + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.  Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę stanowiska z dnia 18 czerwca 2012r. 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.
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	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte (Valganciclovirum) w zawieszynie 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 jednakże wskazania atrezji 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.  Wrodzone i nabyte zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) oraz ich powikłania stanowią poważny problem w zakresie zdrowia publicznego.  Istotnym zagadnieniem są również infekcje spowodowane przez wirus Epsteina-Barr (EBV), także w świetle powikłań po przeszczepieniu wątroby, z podejrzeniem w części przypadków choroby limfoproliferacyjnej.  Atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu niezgodnej grupowo wątroby od ojca powikłana zakrzepicą nie była rozważana w opracowaniu, ponieważ uznano, że jest to szczegółowe rozpoznanie wskazane we wniosku o wydanie zgody na import docelowy. Biorąc pod uwagę etiologię i leczenie tej choroby można przyjąć domyślnie, że wystąpienie o leczenie walgancyklowirem było związane z istniejącym (u pacjenta po przeszczepie wykonanym z powodu atrezji dróg żółciowych), zakażeniem CMV lub EBV, ale pozwala to włączyć podobne przypadki do innych grup wskazań bez tworzenia wskazania odrębnego jak to ma miejsce w zleceniu.

Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
<p>grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV – przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod</p>	<p>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. Walganciclowir jako preparat stosowany doustnie charakteryzuje się wyższą przyswajalnością w porównaniu z gancyklowirem, którego jest pochodną. W dostępnych źródłach istnieją dowody na porównywalną skuteczność podawania gancyklowiru i walgancyklowiru.</p> <p>W przypadkach zakażeń CMV opornych na gancyklowir może być stosowany foscarnet, cechujący się jednakże większą toksycznością.</p> <p>Doustne stosowanie Valcyte jest w przebiegu przewlekłego, wielotygodniowego leczenia przeciwwirusowego wygodniejszą formą podawania leku w porównaniu z dożylnymi iniekcjami gancyklowiru, co ma szczególne znaczenie u małych dzieci. Dla populacji pediatrycznej istnieją dowody na bezpieczne, przedłużone podawanie gancyklowiru (powyżej 12 tygodni) i mimo braku tego typu dowodów pochodzących z badań randomizowanych, nie ma podstaw do przypuszczeń, aby inaczej było w odniesieniu do wancyklowiru. Podkreśla się natomiast, że w przypadkach wielotygodniowego dożylnego leczenia noworodków i niemowląt niekorzystna jest konieczność kaniulacji żył centralnych dziecka, często drogą żył obwodowych, co jest obciążające dla dziecka psychologicznie, wymaga długotrwałej hospitalizacji pacjenta i jest związane z ryzykiem dodatkowym powikłań naczyniowych.</p> <p>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.</p> <p>Nie zaleca się natomiast kruszenia tabletek zawierających wancyklowir (dopuszczonych do obrotu w Polsce) celem przygotowania w ten sposób zawiesiny do podania dzieciom, ze względu na trudności precyzyjnego wówczas dawkowania leku. Niedogodność tego typu nie ma miejsca przy stosowaniu gotowej zawiesiny.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Valcyte wskazują, że jest to lek dla którego istnieją dane dotyczące bezpiecznego stosowania wancyklowiru u pacjentów po przeszczepie wątroby.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 jego 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.</p>
<p>Rekomendacja nr 152/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte (valgancyclovirum), 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, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV,</p>	<p>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 (valgancyclovirum), 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.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach ww. procedury produktu leczniczego Valcyte (valgancyclovirum), zawiesina a 50 mg/ml we wskazaniu: atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte (Valganciclovirum) 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.</p> <p>Leczenie stosowanym doustnie produktem leczniczym Valcyte w zawiesinie á 50 mg/ml, zarówno u osób dorosłych jak i u dzieci jest w wymienionych wskazaniach skuteczną alternatywą dla dożylnego podawania gancyklowiru, stosowanego z reguły w pierwszej linii leczenia. Walganciclowir jako preparat stosowany doustnie charakteryzuje się wyższą biodostępnością w porównaniu z gancyklowirem, którego jest pochodną. W dostępnych źródłach istnieją dowody na porównywalną skuteczność podawania gancyklowiru i walgancyklowiru.</p>

Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
podejrzanie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV	<p>Doustne stosowanie Valcyte jest w przebiegu przewlekłego, wielotygodniowego leczenia przeciwwirusowego wygodniejszą formą podawania leku w porównaniu z dożylnymi iniekcjami gancyklowiru, co ma szczególne znaczenie u małych dzieci. Dla populacji pediatrycznej istnieją dowody na bezpieczne, przedłużone podawanie gancyklowiru (powyżej 12 tygodni) i mimo braku tego typu dowodów pochodzących z badań randomizowanych, nie ma podstaw do przypuszczeń, aby inaczej było w odniesieniu do wancyklowiru. Podkreśla się natomiast, że w przypadkach wielotygodniowego dożylnego leczenia noworodków i niemowląt niekorzystna jest konieczność kaniulacji żył centralnych dziecka, często drogą żył obwodowych, co jest obciążające dla dziecka psychologicznie, wymaga długotrwałej hospitalizacji pacjenta i jest związane z ryzykiem dodatkowym powikłań naczyniowych.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Istnieją kontrowersje dotyczące stosowania wancyklowiru u pacjentów po przeszczepie wątroby. Atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu niezgodnej grupowo wątroby od ojca powikłana zakrzepicą nie była rozważana w procesie przygotowywania niniejszej rekomendacji. Biorąc pod uwagę etiologię i leczenie tej choroby należy przyjąć, że wystąpienie o leczenie walgancyklowirem było związane z istniejącym (u pacjenta po przeszczepie wykonanym z powodu atrezji dróg żółciowych), zakażeniem CMV lub EBV, więc pozwala to włączyć podobne przypadki do innych grup wskazań bez tworzenia wskazania odrębnego, jak to ma miejsce w zleceniu.</p>
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 mięszzowych przez okres do 100 dni po przeszczepie	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych walgancyklowiru (Valcyte) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych przez okres do 100 dni po przeszczepie, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>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 CMF u biorców narządów mięszzowych. W perspektywie 3 miesięcy zalecanej profilaktyki koszty są podobne do stosowanego dożylnie gancyklowiru. Wobec tego celowe jest finansowanie walgancyklowiru ze środków publicznych.</p>

### 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Leczeniem z wyboru w przypadku zakażeń CMV u pacjentów po transplantacjach jest gancyklowir w podaniu dożylnym, niektóre wytyczne rekomendują również podawanie walgancyklowiru w postaci doustnej. Poza tym możliwe jest stosowanie foskarnetu, cidofowiru, immunoglobulin w postaci dożylniej lub terapii złożonych stanowiących kombinację dwóch lub więcej w/w leków. W przypadku leczenia zakażeń EBV u pacjentów po transplantacjach jest obniżenie dawki leków immunosupresyjnych, lub zaprzestanie terapii immunosupresyjnej. Wytyczne nie wymieniają walgancyklowiru ani innych leków o działaniu przeciwwirusowym.

Tabela 2. Rekomendacje kliniczne

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<b>Zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie</b>	
<p><b>Kotton 2013, Międzynarodowe</b> Aktualizacja międzynarodowych wytycznych postępowania z zakażeniami CMV u pacjentów po transplantacji narządów Konsensus ekspertów i przegląd literatury Siła rekomendacji: rekomendacja: silna, jakość dowodów: silna: spójne dowody na podstawie dobrej jakości badań RCT rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana: spójne dowody na podstawie badań RCT o ograniczonej jakości rekomendacja: silna, jakość dowodów: niska: dowody na podstawie badań obserwacyjnych</p>	<p>W przypadku choroby CMV o przebiegu innym niż ciężki w pierwszej linii leczenia zaleca się walgancyklowir doustnie w dawce 900 mg / 12h lub gancyklowir dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. /12h (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Walgancyklowir jest preferowaną opcją terapeutyczną z wyjątkiem chorych z chorobą z chorobą zagrażającą życiu pacjenta, oraz w sytuacjach niskiej biodostępności leków podawanych doustnie (rekomendacja: silna, jakość dowodów: niska).</p> <p>Zmiana terapii pomiędzy gancyklowirem i walgancyklowirem może być dokonywana bez zmiany dawkowania (rekomendacja: silna, jakość dowodów: niska).</p> <p>Nie zaleca się podawania gancyklowiru w postaci doustnej, acyklowiru lub walacyklowiru (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>Należy unikać zmniejszania dawki leku z powodu występowania zdarzeń niepożądanych z uwagi na możliwość wystąpienia oporność CMV (rekomendacja: silna, jakość dowodów: niska).</p> <p>Leczenie należy kontynuować do eliminacji wirerii u pacjenta potwierdzonej jednym lub dwoma badaniami, po co najmniej 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby CMV, możliwe jest stosowanie drugorzędowej profilaktyki walgancyklowirem w dawce 900 mg/dzień przez 1–3 miesiące (rekomendacja: silna, jakość dowodów: niska).</p> <p>Obniżenie dawki terapii immunosupresyjnej powinno być rozważone u pacjentów z chorobą CMV o przebiegu ciężkim, nieodpowiadających na leczenie, z wysoką wirerią, leukopenią (rekomendacja: silna, jakość dowodów: niska).</p> <p>W przypadku nawrotu choroby po okresie wolnym od choroby i leczenia zaleca się zastosowanie tej samej terapii, jak w przypadku pierwszej manifestacji choroby (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p> <p>W przypadku nawrotu choroby zlokalizowanej w obrębie klatki piersiowej możliwe jest zastosowanie terapii złożonej z wykorzystaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej w podaniu dożylnym (rekomendacja: silna, jakość dowodów: umiarkowana).</p>
<p><b>Yu 2013, USA</b> Walgancyklowir w leczeniu pacjentów pediatrycznych po przeszczepie organu unaczynionego; Opinia ekspercka i przegląd literatury</p>	<p>Leczenie: walgancyklowir nie jest zarejestrowany w leczeniu cytomegalii u pacjentów po przeszczepach organów unaczynionych w jakiegokolwiek grupie wiekowej. Leczeniem z wyboru jest dożylnie podawany gancyklowir. Odnaleziono jedno badanie, badanie VICTOR, wskazujące na brak przewagi leczenia walgancyklowirem w stosunku do dożylnie podawanego gancyklowiru wśród pacjentów po przeszczepie organu unaczynionego, badanie dotyczyło jednak populacji pacjentów dorosłych.</p>
<p><b>Durlik 2010, Polska</b> Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych pod redakcją prof. dr hab. med. Magdaleny Durlik</p>	<p>Objawowa infekcja CMV (zespół CMV i choroba CMV) wymaga bezwzględnego leczenia. Lekiem z wyboru jest gancyklowir podawany iv. U dorosłych biorców z chorobą CMV o łagodnym przebiegu można stosować terapię dożylną gancyklowirem lub leczenie walgancyklowirem. Należy monitorować wirerię CMV raz w tygodniu i leczyć do zahamowania repl kacji (przynajmniej jeden ujemny wynik). Leczenie wspomagające obejmuje redukcję immunosupresji, podanie immunoglobuliny anty-CMV, czynnik wzrostu granulocytów i terapię nadkażeń bakteryjnych i grzybiczych. W przypadku oporności na gancyklowir należy zastosować foskarnet lub cidofowir.</p>
<p><b>KDIGO 2009, USA</b> Wytyczne kliniczne opieki nad chorymi po przeszczepie nerki. Przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspertów. Siła rekomendacji: 1 – rekomenduje się, 2 – zaleca się; Jakość dowodów: A – wysoka, B – umiarkowana, C – niska, D – bardzo niska</p>	<p>Rekomenduje się leczenie choroby CMV o przebiegu ciężkim z użyciem gancyklowiru w postaci dożylniej (1D).</p> <p>Rekomenduje się leczenie choroby CMV o przebiegu innym niż ciężki z użyciem gancyklowiru w postaci dożylniej lub walgancyklowiru w postaci doustnej (1D).</p> <p>Pacjenci pediatryczni z objawami choroby CMV powinni być leczeni gancyklowirem w postaci dożylniej (1D).</p> <p>Zaleca się kontynuowanie terapii przeciwwirusowej, aż do całkowitej eliminacji wirerii (2D).</p>

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<b>Durlik 2007, Polska</b> Zakażenie wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego	Leczenie po transplantacji nerki: Leczeniem z wyboru jest terapia gancyklowirem podawanym dożylnie. U dzieci, podobnie jak i u chorych dorosłych, w przypadkach przedłużającej się terapii i/lub profilaktyki zakażenia CMV stosuje się doustnie walgancyklowir. Leczenie takie poprzedzone musi być uzyskanie świadomej zgody opiekunów pacjenta.
<b>Bueno 2002, USA</b> Profilaktyka i leczenie cytomegalii u dzieci po transplantacji narządów i szpiku, Przegląd literatury	Rekomendowane interwencje w kolejności zgodnej z liniami leczenia po transplantacji organu unaczynionego: dożylnie gancyklowir; dożylnie gancyklowir + foskarnet + immunoglobuliny; dożylnie gancyklowir + cidofovir + immunoglobuliny.  Rekomendowane interwencje w kolejności zgodnej z liniami leczenia po transplantacji komórek krwiotwórczych: dożylnie gancyklowir; foskarnet; dożylnie gancyklowir + immunoglobuliny.
<b>Zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie</b>	
<b>KDIGO 2009, USA</b> Wytyczne kliniczne opieki nad chorymi po przeszczepie nerki. Przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspertów. Siła rekomendacji: 1 – rekomenduje się, 2 – zaleca się; Jakość dowodów: A – wysoka, B – umiarkowana, C – niska, D – bardzo niska	Rekomendacja nie wymienia walgancyklowiru, ani innych leków przeciwwirusowych. U pacjentów z objawami choroby EBV rekomenduje się redukcję lub zaprzestanie stosowania terapii immunosupresyjnej (1C)

W trakcie prac analitycznych otrzymano jedną opinię ekspercką dotyczącą zasadności finansowania walgancyklowiru.

**Tabela 3. Opinia ekspercka Konsultant Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, dr hab. Marka Husa.**

Pytanie	Opinia eksperta
Proszę podać kluczowe przyczyny (zarówno argumenty „za”, jak i „przeciw”), dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: powinna być finansowana ze środków publicznych	Na podstawie doświadczeń i wiedzy opartej na zaleceniach i rekomendacjach międzynarodowych grup ekspertów min.: ECIL -4 ( 2011); ASBMT ( American Society for Blood and Marrow Transplantation) ; British Committee for Standards in Haematology; British Society of Blood and Marrow Transplantation; Karolinska Institutet – CMV infection in SCT recipients; management 2014  W mojej opinii zastosowanie walgancyklowiru w terapii preemptywnej infekcji CMV u chorych w głębokiej immunosupresji po transplantacjach szpiku wydaje się uzasadnione. Dodatkowym argumentem „za” jest możliwość prowadzenia terapii w warunkach ambulatoryjnych oraz dostępność znacznie tańszych generycznych preparatów walgancyklowiru.
Proszę określić skuteczności kliniczną i praktyczną ocenianej technologii. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podane informacje stanowią opinię własną.	Zastosowanie walgancyklowiru obejmuje – wtórna profilaktykę infekcji CMV u chorych zainfekowanych lub z nawrotem infekcji CMV szczególnie w okresie przewlekłej GVHD; – terapię wyprzedzającą – u chorych z ostrymi białaczkami po alloprzeszczepie szpiku.
Proszę określić bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podane informacje stanowią opinię własną.	W mojej opinii skuteczność walgancyklowiru w dawce 900 mg 2 x dziennie jest porównywalny do gancyklowiru podawanego iv.( 5 mg/kg m.c.) a profil bezpieczeństwa jest lepszy. Lek nie ma istotnego działania mielosupresyjnego jak gancyklowir oraz nie jest nefrotoksyczny jak foskarnet lub cidofovir.
Proszę określić relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podane informacje stanowią opinię własną.	Na podstawie dostępnej literatury oraz doświadczeń ośrodka w którym pracuję – oceniam bardzo pozytywnie relację korzyści do potencjalnego ryzyka terapii – walgancyklowir

Pytanie	Opinia eksperta
Proszę określić wpływ finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podane informacje stanowią opinię własną.	Leczenie późnych powikłań infekcji CMV i EBV u chorych po przeszczepie szpiku dotyka istotnej grupy szczególnie pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych. Należy pamiętać, że zmiany indukowane replikacją CMV mogą dotyczyć wielu narządów: przewodu pokarmowego, wątroby, ośrodkowego układu nerwowego, oczu czy układu oddechowego, gdzie śmiertelność wywołana reaktywacją CMV w tej grupie chorych wynosi ponad 50%. Poza tym infekcja CMV istotnie podnosi ryzyko wtórnych inwazyjnych grzybic lub ciężkich infekcji bakteryjnych, tj. bardzo kosztownych, długotrwałych i obciążonych ryzykiem śmierci terapii.
Proszę wskazać alternatywną technologię medyczną oraz jej efektywności kliniczną i bezpieczeństwo stosowania. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podane informacje stanowią opinię własną	Leki stosowane w tym wskazaniu to: gancyklowir, foskarnet lub cidofowir. Istnieje możliwość terapii kombinowanych w szczególnie uzasadnionych klinicznie sytuacjach np. gancyklowir + foskarnet.

#### 4. Wskazanie dowodów naukowych

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (29.12.2015). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu case series (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków. W sytuacji spornej wybór rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z diagramem PRISMA.

Tabela 4. Kryteria włączenia do przeglądu literatury

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) po transplantacji narządów lub szpiku; Zakażenia wirusem Ebsteina-Barr (EBV) po transplantacji narządów lub szpiku. (leczenie)	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla ocenianej populacji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów z ocenianym wskazaniem przekraczał 50% całkowitej populacji.
<u>Interwencja</u> : walgancyklowir	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla ocenianej interwencji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów, którym podawano ocenianą interwencję przekraczał 50% całkowitej populacji.
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.

Opis	Komentarz
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<b>Punkty końcowe:</b> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	Wykluczano badania, w których skuteczność oceniano wyłącznie przy użyciu surogatowych punktów końcowych.

#### 4.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna: Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie

Do analizy klinicznej włączono jedną publikację Vaziri 2014, stanowiącą przegląd systematyczny literatury oceniający skuteczność walgancyklowiru w leczeniu zakażeń CMV u pacjentów po transplantacji narządów. Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność walgancyklowiru w leczeniu zakażeń CMV u pacjentów po transplantacji szpiku.

Przeszukiwanie publikacji do przeglądu Vaziri 2014 wykonano z użyciem PubMed, Ovid oraz Cochrane Central i objęto nim publikacje wydane do grudnia 2010 roku. Ostatecznie do analizy włączono 3 badania (obejmujące łącznie 422 pacjentów) oceniające skuteczność walgancyklowiru (w postaci doustnej) w porównaniu z gancyklowirem (w postaci dożylną) w leczeniu cytomegalii u pacjentów po transplantacji narządów.

Tabela 5. Badania włączone do przeglądu Vaziri 2014.

Badanie	Typ badania	Liczba pacjentów	Przeszczepiany narząd
Asberg 2007 Asberg 2009	Prospektywne badanie kontrolne z randomizacją	321	Dowolny narząd
Humar 2005	Prospektywne badanie z historyczną grupą kontrolną	64	Dowolny narząd
Luan 2006	Nierandomizowane badanie obserwacyjne	37	Nerka, trzustka

Sukces w leczeniu we wszystkich badaniach definiowano, jako zmniejszenie objawów cytomegalii oraz eliminację wirerii CMV w 21 dniu terapii. W dwóch badaniach raportowano oddzielnie wyniki dla eliminacji wirerii. Metaanaliza wyników w zakresie eliminacji wirerii nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami – walgancyklowir vs. gancyklowir (RR=0,95, 95%CI: 0,77–1,16). Metaanaliza wyników w zakresie uzyskania sukcesu w leczeniu również nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami interwencji – walgancyklowir vs. gancyklowir (RR=0,98, 95%CI: 0,91–1,06).

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań klinicznych opublikowanych po dacie odnalezionego przeglądu systematycznego.

#### 4.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna: Zakażenia wirusem Ebsteina-Barr (EBV) po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie

Nie odnaleziono jakiegokolwiek publikacji oceniającej skuteczność walgancyklowiru w leczeniu zakażenia EBV u pacjentów po transplantacji narządów lub szpiku.

#### 4.3. Bezpieczeństwo stosowania

##### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Valcyte

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, który po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Można się spodziewać, że wszelkie działania niepożądane związane z przyjmowaniem gancyklowiru będą również występować w przypadku walgancyklowiru. 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 były neutropenia, niedokrwistość oraz biegunka.

Podawanie walgancyklowiru związane jest z większym ryzykiem występowania biegunki niż podanie dożylnie gancyklowiru. Dodatkowo stosowanie walgancyklowiru jest związane z większym ryzykiem wystąpienia neutropenii i leukopenii niż podanie doustne gancyklowiru.

Ciężka neutropenia (<500 komórek/ $\mu$ l) jest obserwowana częściej u pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirus CMV, leczonych walgancyklowirem, niż u pacjentów po przeszczepach narządów miękkich, otrzymujących walgancyklowir.

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 zakażonych AIDS w leczeniu początkowym lub podtrzymującym zapalenia siatkówki wywołanego wirusem CMV lub u pacjentów z przeszczepami 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 (umiarkowanym), jak i ciężkim (zagrożającym życiu).

Działania niepożądane w każdej grupie częstości są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Często: Kandydoza jamy ustnej, posocznica (bakteriemia lub wiremia), zapalenie tkanki łącznej, zakażenie układu moczowego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo często: (Ciężka) neutropenia, niedokrwistość; Często: Ciężka niedokrwistość, (ciężka) trombocytopenia, (ciężka) leukopenia, (ciężka) pancytopenia; Niezbyt często: Uszkodzenie czynności szpiku kostnego; Rzadko: Anemia aplastyczna.

Zaburzenia układu immunologicznego: Niezbyt często: Reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Często: Zmniejszenie łaknienia, jadłowstręt.

Zaburzenia psychiczne: Często: Depresja, niepokój, splątanie, zaburzenia logicznego myślenia; Niezbyt często: Pobudzenie, zaburzenia psychotyczne, halucynacje.

Zaburzenia układu nerwowego: Często: Ból głowy, bezsenność, zaburzenia odczuwania smaku, osłabienie czucia, parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, drgawki; Niezbyt często: Drżenie.

Zaburzenia oka: Często: Obrzęk płamki żółtej, odklejenie siatkówki, zmętnienia w ciele szklistym, ból oka; Niezbyt często: Zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek.

Zaburzenia ucha i błędnika: Często: Ból ucha; Niezbyt często: Głuchota.

Zaburzenia serca: Niezbyt często: Arytmia.

Zaburzenia naczyniowe: Niezbyt często: Niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: Bardzo często: Duszność; Często: Kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit: Bardzo często: Biegunka; Często: Nudności, wymioty, ból brzucha, ból nadbrzusza, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, utrudnione połykanie; Niezbyt często: Rozdęcie brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Często: (Ciężkie) zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie we krwi aktywności fosfatazy alkalicznej i (lub) aminotransferazy asparaginianowej; Niezbyt często: Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: Zapalenie skóry, nocne poty, świąd; Niezbyt często: Łysienie, pokrzywka, sucha skóra.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: Bóle pleców, bóle mięśni, bóle stawów, skurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Często: Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zaburzenie czynności nerek; Niezbyt często: Krwimocz, niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Niezbyt często: Bezpłodność u mężczyzn.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: Zmęczenie, gorączka, dreszcze, ból, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, osłabienie.

Badania diagnostyczne: Często: Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Ciężka trombocytopenia może być związana z krwawieniem zagrażającym życiu.

## Dzieci

Dane dotyczące stosowania walgancyklowiru u dzieci są ograniczone. Poniżej przedstawiono podsumowanie wszystkich zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły u więcej niż 10% (bardzo częste) wszystkich leczonych dzieci.

Tabela 6. Bardzo częste zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste zdarzenia niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, neutropenia
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, zaparcie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, odrzucanie przeszczepu

## 5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W ocenianych wskazaniach aktualnie dostępny jest wyłącznie jeden produkt walgancyklowiru.

Tabela 7. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych walgancyklowiru we wskazaniach: zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie w Polsce na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86).

Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Valcyte, tabl. powł., 450 mg 60 szt. (1 but.po 60 szt.), 5909990727407	116.0, Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postacie do stosowania doustnego	5400,00	5670,00	5751,66	4334,16	Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsnych – 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	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	ryczałt	1420,70

### 5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych otrzymanych od Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 15.01.2016 r., pismem znak PLA.4600.512.2015.3.ISU.

**Tabela 8. Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych otrzymanych od Narodowego Funduszu Zdrowia**

Wskazanie	Liczba pacjentów (2014.03–2015.02)	Kwota refundacji (2014.03–2015.02)	Liczba pacjentów (2015.03–2015.08)	Kwota refundacji (2015.03–2015.08)
Cytomegalia (CMV)	134	1 977 487,20	-	-
Mononukleozą (EBV)	10	160 336,80	-	-

Rzeczywiste wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie cytomegalii i mononukleozy u pacjentów po przeszczepach mogą być jednak znacznie niższe, gdyż przedstawione przez NFZ dane dotyczą prawdopodobnie zarówno przypadków leczenia, jak i profilaktyki z użyciem walgancyklowiru.

## 6. Podsumowanie

### Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU oraz w związku z pismem znak PLA.4600.512.2015.3.ISU z dnia 08.01.2016 r. Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania w terminie do 21.01.2016 r. materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję czynną walgancyklowir, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

### Problem zdrowotny

Zakażenia należą do najczęstszych powikłań u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych. O rozwoju infekcji decydują wirulencja drobnoustroju i podatność gospodarza. Ekspozycja na mikroorganizmy może być środowiskowa lub endogenna. Na upośledzoną odpowiedź układu immunologicznego składa się wiele czynników, w tym: stosowanie leków immunosupresyjnych, integralność barier (tj. skóry i błon śluzowych), współistnienie innych chorób, neutropenia, limfopenia, zaburzenia metaboliczne (cukrzyca, mocznica), niedożywienie.

### Interwencja oceniana

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.

### Interwencje alternatywne

Rekomendowaną technologią alternatywną dla walgancyklowiru jest gancyklowir podawany dożylnie. Gancyklowir dostępny jest wyłącznie w ramach leczenia szpitalnego.

### Skuteczność praktyczna i kliniczna: Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie

Do analizy klinicznej włączono jedną publikację Vaziri 2014, stanowiącą przegląd systematyczny literatury oceniający skuteczność walgancyklowiru w leczeniu zakażeń CMV u pacjentów po transplantacji narządów. Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność walgancyklowiru w leczeniu zakażeń CMV u pacjentów po transplantacji szpiku.

Przeszukiwanie publikacji do przeglądu Vaziri 2014 wykonano z użyciem PubMed, Ovid oraz Cochrane Central i objęto nim publikacje wydane do grudnia 2010 roku. Ostatecznie do analizy włączono 3 badania

oceniające skuteczność walgancyklowiru (w postaci doustnej) w porównaniu z gancyklowirem (w postaci dożyłnej) w leczeniu cytomegalii u pacjentów po transplantacji narządów.

Sukces w leczeniu we wszystkich badaniach definiowano, jako zmniejszenie objawów cytomegalii oraz eliminację wirerii CMV w 21 dniu terapii. W dwóch badaniach raportowano oddzielnie wyniki dla eliminacji wirerii. Metaanaliza wyników w zakresie eliminacji wirerii nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami – walgancyklowir vs. gancyklowir (RR=0,95, 95%CI: 0,77–1,16). Metaanaliza wyników w zakresie uzyskania sukcesu w leczeniu również nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami interwencji – walgancyklowir vs. gancyklowir (RR=0,98, 95%CI: 0,91–1,06).

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań klinicznych opublikowanych po dacie odnalezionego przeglądu systematycznego

### **Skuteczność praktyczna i kliniczna: Zakażenia wirusem Ebsteina-Barr (EBV) po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie**

Nie odnaleziono jakiegokolwiek publikacji oceniającej skuteczność walgancyklowiru w leczeniu zakażenia EBV u pacjentów po transplantacji narządów lub szpiku.

### **Bezpieczeństwo**

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, który po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Można się spodziewać, że wszelkie działania niepożądane związane z przyjmowaniem gancyklowiru będą również występować w przypadku walgancyklowiru. 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 były neutropenia, niedokrwistość oraz biegunka.

Podawanie walgancyklowiru związane jest z większym ryzykiem występowania biegunki niż podanie dożyłne gancyklowiru. Dodatkowo stosowanie walgancyklowiru jest związane z większym ryzykiem wystąpienia neutropenii i leukopenii niż podanie doustne gancyklowiru.

### **Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Leczeniem z wyboru w przypadku zakażeń CMV u pacjentów po transplantacjach jest gancyklowir w podaniu dożylnym, niektóre wytyczne rekomendują również podawanie walgancyklowiru w postaci doustnej. Poza tym możliwe jest stosowanie foskarnetu, cidofowiru, immunoglobulin w postaci dożyłnej lub terapii złożonych stanowiących kombinację dwóch lub więcej w/w leków. W przypadku leczenia zakażeń EBV u pacjentów po transplantacjach jest obniżenie dawki leków immunosupresyjnych, lub zaprzestanie terapii immunosupresyjnej. Wytyczne nie wymieniają walgancyklowiru ani innych leków o działaniu przeciwwirusowym.

## **7. Załączniki**

### **7.1. Wcześniejsze opracowania Agencji**

Opracowanie nr: AOTM-RK-434-7/2013: Acyklowir, itraconazol, walgancyklowir, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego. Warszawa, listopad 2013 r.:

- Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)
  - Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku: acyklowir, itraconazol, sulfametoksazol + trymetoprym;
  - Profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców przeszczepów: acyklowir;
  - Zapobieganie i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów i szpiku – u dzieci w wieku do 18 roku życia: walgancyklowir;

- o 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: walgancyklowir.

## 7.2. Strategie wyszukiwania publikacji

PubMed 29.12.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
37	Search (((((Valcyt) OR Valcyte) OR "valganciclovir" [Supplementary Concept]) OR valganciclovir)) AND (((((((((((Disease) OR Diseases)) AND Inclusion)) OR "Cytomegalovirus Infections"[Mesh]) OR Cytomegalovirus) OR CMV) OR (((Salivary) AND Gland) AND Virus) AND Disease)) OR EBV) OR ((Epstein) AND Barr) AND Virus)) OR "Epstein-Barr Virus Infections"[Mesh])) AND (((((((grafting*) OR graftings) OR grafting) OR transplantation*) OR transplantations) OR transplantation) OR "Organ Transplantation"[Mesh]) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]))	465
36	Search ((Valcyt) OR Valcyte) OR "valganciclovir" [Supplementary Concept]) OR valganciclovir	892
35	Search Valcyt	891
34	Search Valcyte	892
32	Search "valganciclovir" [Supplementary Concept]	568
1	Search valganciclovir	891
29	Search (((((((((((Disease) OR Diseases)) AND Inclusion)) OR "Cytomegalovirus Infections"[Mesh]) OR Cytomegalovirus) OR CMV) OR (((Salivary) AND Gland) AND Virus) AND Disease)) OR EBV) OR ((Epstein) AND Barr) AND Virus)) OR "Epstein-Barr Virus Infections"[Mesh])) AND (((((((grafting*) OR graftings) OR grafting) OR transplantation*) OR transplantations) OR transplantation) OR "Organ Transplantation"[Mesh]) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]))	17066
28	Search (((((((((((Disease) OR Diseases)) AND Inclusion)) OR "Cytomegalovirus Infections"[Mesh]) OR Cytomegalovirus) OR CMV) OR (((Salivary) AND Gland) AND Virus) AND Disease)) OR EBV) OR ((Epstein) AND Barr) AND Virus)) OR "Epstein-Barr Virus Infections"[Mesh]	136972
26	Search ((Disease) OR Diseases)) AND Inclusion	47541
27	Search "Cytomegalovirus Infections"[Mesh]	22396
25	Search (Disease) OR Diseases	5353982
24	Search Inclusion	162148
23	Search Cytomegalovirus	43100
22	Search CMV	21676
21	Search ((Salivary) AND Gland) AND Virus) AND Disease	486
17	Search EBV	21736
16	Search ((Epstein) AND Barr) AND Virus	29310
15	Search "Epstein-Barr Virus Infections"[Mesh]	22167
12	Search (((((((grafting*) OR graftings) OR grafting) OR transplantation*) OR transplantations) OR transplantation) OR "Organ Transplantation"[Mesh]) OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]	665729
11	Search grafting*	62509
10	Search graftings	163
9	Search grafting	663802
8	Search transplantation*	611461
7	Search transplantations	625751
6	Search transplantation	624613
5	Search "Organ Transplantation"[Mesh]	177199
3	Search "Bone Marrow Transplantation"[Mesh]	42051

Ovid 29.12.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp bone marrow transplantation/	93347
2	exp organ transplantation/	454660

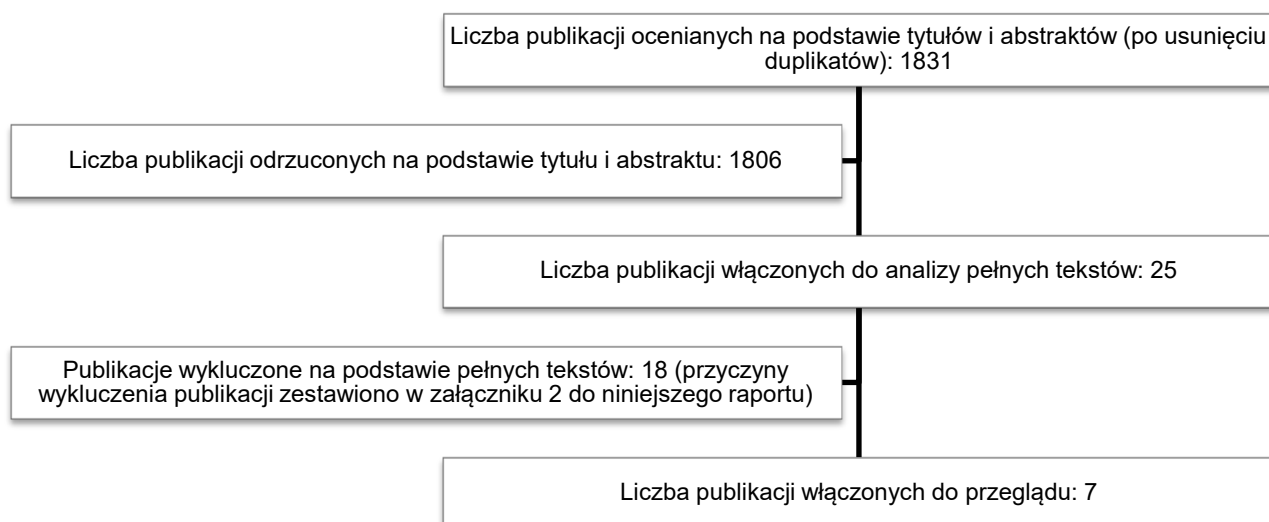
ID	Kwerenda	Trafienia
3	transplantation.af.	1268617
4	transplantations.af.	23391
5	"transplantation*" .af.	1279004
6	grafting.af.	128242
7	graftings.af.	321
8	"grafting*" .af.	128455
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	1378495
10	exp Epstein Barr virus infection/	13567
11	Epstein.af.	96447
12	Barr.af.	86609
13	Virus.af.	1671709
14	11 and 12 and 13	67171
15	EBV.af.	47624
16	10 or 14 or 15	83539
17	Salivary.af.	115730
18	Gland.af.	520518
19	Virus.af.	1671709
20	Disease.af.	9023906
21	17 and 18 and 19 and 20	1502
22	CMV.af.	52391
23	Cytomegalovirus.af.	99753
24	Disease.af.	9023906
25	Diseases.af.	4342623
26	24 or 25	11571525
27	Inclusion.af.	368253
28	26 and 27	132703
29	exp cytomegalovirus infection/	50410
30	21 or 22 or 23 or 28 or 29	244492
31	16 or 30	316312
32	9 and 31	48416
33	exp valganciclovir/	4133
34	valganciclovir.af.	5154
35	Valcyte.af.	273
36	Valcyt.af.	1
37	33 or 34 or 35 or 36	5155
38	32 and 37	2765
39	remove duplicates from 38	2320
40	limit 39 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review") [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process,Ovid MEDLINE(R) Daily Update,Ovid OLDMEDLINE(R); records were retained]	585
41	39 not 40	1735

Cochrane 29.12.2015

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1370
2	MeSH descriptor: [Organ Transplantation] explode all trees	5463
3	transplantation or transplantations or transplantation* (Word variations have been searched)	23883
4	grafting or graftings or grafting* (Word variations have been searched)	18019

ID	Kwerenda	Trafienia
5	1 or 2 or 3 or 4	33472
6	MeSH descriptor: [Epstein-Barr Virus Infections] explode all trees	125
7	Epstein and Barr and Virus (Word variations have been searched)	247
8	EBV (Word variations have been searched)	219
9	Salivary and Gland and Virus and Disease (Word variations have been searched)	20
10	CMV or Cytomegalovirus (Word variations have been searched)	1806
11	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees	656
12	Disease or Diseases (Word variations have been searched)	233671
13	Inclusion (Word variations have been searched)	73061
14	12 and 13	28992
15	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 14	30851
16	5 and 15	3663
17	valganciclovir or Valcyte or Valcyt (Word variations have been searched)	185
18	16 and 17	137

### 7.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań



### 7.4. Publikacje wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Al-Rawi, O., F. bdel-Rahman, R. Al-Najjar, H. bu-Jazar, M. Salam, and M. Saad. 2015. Cytomegalovirus Reactivation in Adult Recipients of Autologous Stem Cell Transplantation: a Single Center Experience. <i>Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.</i> 7:e2015049.	Publikacja nie ocenia skuteczności leczenia CMV lub EBV
Asberg, A., A. Bjerre, and M. Neely. 2014. New algorithm for valganciclovir dosing in pediatric solid organ transplant recipients. <i>Pediatr. Transplant</i> 18:103–111.	Publikacja nie ocenia skuteczności leczenia CMV lub EBV
Bontant, T. S. 2014. Survey of CMV management in pediatric allogeneic HSCT programs, on behalf of the inborn errors, infectious diseases and pediatric diseases working parties of EBMT. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 49:276–279.	Publikacja nie ocenia skuteczności leczenia CMV lub EBV
Caldes, A., S. Gil-Vernet, Y. Armendariz, H. Colom, L. Pou, J. Niubo, L. Llado, J. Torras, N. Manito, G. Rufi, and J. M. Grinyo. 2010. Sequential treatment of cytomegalovirus infection or disease with a short course of intravenous ganciclovir followed by oral valganciclovir: efficacy, safety, and pharmacokinetics. <i>Transpl. Infect. Dis.</i> 12:204–212.	Publikacja nie ocenia skuteczności leczenia CMV lub EBV
Costanzo, M. R. D. 2010. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. <i>Journal of Heart and Lung Transplantation</i> 29:914–956.	Publikacja nie ocenia skuteczności leczenia CMV lub EBV

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Kawalec, P., M. Szkultecka-Debek, J. Maks, A. Paszulewicz, A. Kaweczynska-Lason, and A. Pilc. 2013. Clinical efficacy and safety of prolonged use of the valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in patients after kidney transplantation]. <i>Pol. Merkur Lekarski</i> 35:10–13.	Publikacja nie ocenia skuteczności leczenia CMV lub EBV
Manuel, O., N. Perrottet, and M. Pascual. 2011. Valganciclovir to prevent or treat cytomegalovirus disease in organ transplantation. <i>Expert Rev. Anti Infect. Ther.</i> 9:955–965.	Publikacja nie ocenia skuteczności leczenia CMV lub EBV
Pegues, D. A. 2008. Utility of oral valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease after renal transplantation. <i>Nat. Clin. Pract. Nephrol.</i> 4:18–19.	Brak wyników skuteczności dla terapii walgancyklowirem
San-Juan, R. F.-R. 2015. Current preventive strategies and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. Results of the ESGICH Questionnaire-based Cross-sectional Survey. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> 21:604.	Publikacja nie ocenia skuteczności leczenia CMV lub EBV
Sharland, M., S. Luck, P. Griffiths, and M. Cotton. 2011. Antiviral therapy of CMV disease in children. <i>Adv. Exp. Med. Biol.</i> 697:243–260.	Publikacja nie ocenia skuteczności leczenia CMV lub EBV
Venturi, C., J. Bueno, J. Gavalda, T. Tortola, L. Pou, A. Medina, G. Codina, R. Charco, and A. Pahissa. 2009. Impact of valganciclovir on Epstein-Barr Virus polymerase chain reaction in pediatric liver transplantation: preliminary report. <i>Transplant Proc.</i> 41:1038–1040.	Publikacja nie ocenia skuteczności leczenia CMV lub EBV
Hierro, L., R. ez-Dorado, C. Diaz, I. De, V, E. Frauca, C. Camarena, G. Munoz-Bartolo, Z. A. Gonzalez de, S. M. Lopez, and P. Jara. 2008. Efficacy and safety of valganciclovir in liver-transplanted children infected with Epstein-Barr virus. <i>Liver Transpl.</i> 14:1185–1193.	Publikacja nie ocenia skuteczności leczenia CMV lub EBV
Len, O., J. Gavalda, J. M. Aguado, N. Borrell, C. Cervera, J. M. Cisneros, V. Cuervas-Mons, M. Gurgui, P. Martin-Davila, M. Montejo, P. Munoz, G. Bou, J. Carratala, J. Torre-Cisneros, and A. Pahissa. 2008. Valganciclovir as treatment for cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. <i>Clin. Infect. Dis.</i> 46:20–27.	Odnaleziono dowody wyższej jakości (przegląd systematyczny literatury)
Suneja, M. and R. Nair. 2008. Cytomegalovirus glomerulopathy in a kidney allograft with response to oral valganciclovir. <i>Am. J. Kidney Dis.</i> 52:e1–e4.	Odnaleziono dowody wyższej jakości (przegląd systematyczny literatury)
Babel, N., L. Gabdrakhmanova, J. S. Juergensen, N. Eibl, J. Hoerstrup, M. Hammer, C. Rosenberger, C. Hoefflich, U. Frei, F. Rohde, H. D. Volk, and P. Reinke. 2004. Treatment of cytomegalovirus disease with valganciclovir in renal transplant recipients: a single center experience. <i>Transplantation</i> 78:283–285.	Odnaleziono dowody wyższej jakości (przegląd systematyczny literatury)
Fellay, J., J. P. Venetz, M. Pascual, J. D. Aubert, C. Seudoux, and P. R. Meylan. 2005. Treatment of cytomegalovirus infection or disease in solid organ transplant recipients with valganciclovir. <i>Am. J. Transplant</i> 5:1781–1782.	Odnaleziono dowody wyższej jakości (przegląd systematyczny literatury)
Manuel, O., N. Perrottet, and M. Pascual. 2011. Valganciclovir to prevent or treat cytomegalovirus disease in organ transplantation. <i>Expert Rev. Anti Infect. Ther.</i> 9:955–965.	Odnaleziono dowody wyższej jakości (przegląd systematyczny literatury)
Merrikhi, A.-R. A.-S. 2013. Cytomegalovirus colitis in a 10 year-old girl after kidney transplantation. <i>Iranian Journal of Pediatrics</i> 23:220–222.	Odnaleziono dowody wyższej jakości (przegląd systematyczny literatury)



## 8. Piśmiennictwo

- Asberg 2007** Asberg, A., A. Humar, H. Rollag, A. G. Jardine, H. Mouas, M. D. Pescovitz, D. Sgarabotto, M. Tuncer, I. L. Noronha, and A. Hartmann. 2007. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant* 7:2106–2113.
- Asberg 2009** Asberg, A., A. Humar, A. G. Jardine, H. Rollag, M. D. Pescovitz, H. Mouas, A. Bignamini, H. Toz, I. Dittmer, M. Montejo, and A. Hartmann. 2009. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant* 9:1205–1213.
- Bueno 2002** Bueno J, Ramil C, Green M. Current Management Strategies for the Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Infection in Pediatric Transplant Recipients. *Pediatr Drugs* 2002; 4 (5): 279–290
- Durlik 2006** Durlik Magdalena Zakażenia u chorych po przeszczepieniu narządu [w]: *Transplantologia kliniczna*, red. Leszek Pączek, Wojciech Rowiński, Janusz Wąsaszewski. Wydawnictwo: PZWL 2006.
- Durlik 2007** Durlik M. i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie: Transplantologii Klinicznej, Chorób Zakaźnych, Hematologii i Nefrologii dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*, 2007, 11, Numer 3
- Durlik 2010** Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych pod redakcją prof. dr hab. med. Magdaleny Durlik, Warszawa 2010
- Humar 2005** Humar, A., D. Siegal, G. Moussa, and D. Kumar. 2005. A prospective assessment of valganciclovir for the treatment of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 192:1154–1157.
- KDIGO 2009** McCullough KP, Keith DS, Meyer KH, et al. Kidney and pancreas transplant in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end stage renal disease. *Am J Transplant.* 2009;9:894–906.
- Kotton 2013** Kotton, C. N. K. 2013. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 96:333–360.
- Luan 2006** Luan, F. L., P. Chopra, J. Park, S. Norman, D. Cibrik, and A. Ojo. 2006. Efficacy of valganciclovir in the treatment of cytomegalovirus disease in kidney and pancreas transplant recipients. *Transplant Proc.* 38:3673–3675.
- Vaziri 2014** Vaziri S.Pezhman. 2014. Efficacy of valganciclovir and ganciclovir for cytomegalovirus disease in solid organ transplants: A Meta-Analysis. *Journal of Research in Medical Sciences* 19:1185–1192.
- Yu 2013** Yu, M. A. and J. M. Park. 2013. Valganciclovir: therapeutic role in pediatric solid organ transplant recipients. *Expert Opin. Pharmacother.* 14:807–815.