



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

**Walgancyklowir
w wybranych wskazaniach
pozarejestacyjnych**

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

Nr: BOR.434.14.2016

Data ukończenia: maj 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

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.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b 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	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Analiza pojęć dotyczących leczenia i profilaktyki chorób wirusowych	6
2.2. Technologia oceniania	6
2.2.1. Informacje podstawowe	6
2.2.2. Wskazania zarejestrowane	7
2.2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	7
2.3. Problem zdrowotny	8
2.4. Technologie alternatywne	10
2.5. Opinie eksperckie	10
2.6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
3. Analiza kliniczna	11
3.1. Metodologia analizy klinicznej	11
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	12
3.2.1. Przeszczepienie komórek macierzystych	13
3.2.2. Przeszczepienie tkanki	14
3.2.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)	14
3.3. Ograniczenia	15
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	15
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	16
5. Kluczowe informacje i wnioski	18
6. Źródła	19
7. Załączniki	20
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	20
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	21

1. Informacje o zleceniu

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

2016-04-01

PLA.4600.207.2016.1.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. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancję czynną walgancyklowir:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	Valganciclovirum	doustna	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

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (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. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
Ceglar, tabl. powł., 450 mg	60 szt.	5909991207229
Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml	1 but.po 12 g	5902768001082
Valcyte, tabl. powł., 450 mg	60 szt. (1 but.po 60 szt.)	5909990727407

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa, postać i dawka leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Ceglar, tabl. powł., 450 mg	Sandoz GmbH
Valcyte, tabl. powł., 450 mg	Roche Polska Sp. z o.o.
Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml	Roche Polska Sp. z o.o.

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 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, 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.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej walgancyklowir w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: 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

Dodatkowe informacje:

Rada Przejrzystości opiniowała już zasadność finansowania walgancyklowiru w przedmiotowym wskazaniu w 2014 roku w Opinii 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 podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wystąpiono z prośbą o dane do konsultantów krajowych oraz Narodowego Funduszu Zdrowia.

2.1. Analiza pojęć dotyczących leczenia i profilaktyki chorób wirusowych

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 wirus CMV, pomimo braku objawów choroby.

2.2. Technologia oceniania

2.2.1. Informacje podstawowe

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.

2.2.2. Wskazania zarejestrowane

Walgancyklowir wskazany jest do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS).

Walgancyklowir wskazany jest również w zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów niezakażonych wirusem cytomegalii, którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięszsowy od dawcy zakażonego CMV.

2.2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas Rada Przejrzystości 3-krotnie wydawała opinię odnośnie zasadności finansowania walgancyklowiru we wskazaniach. Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze opinie dotyczące walgancyklowiru wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu	
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 podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię z 2 grudnia 2013 r. 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. Uzasadnienie Dowody naukowe, zalecenia towarzystw naukowych, w tym Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, wskazują na zasadność podtrzymania opinii Rady z dnia 2 grudnia 2013 r. dotyczącą 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.
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 przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu	
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 Charakterystyce Produktu Leczniczego	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. Uzasadnienie 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.
Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu	
Opinia Rady Przejrzystości 109/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w transplantologii	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w transplantologii, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości	
określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	organizacji medycznych i towarzystw naukowych. Uzasadnienie Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w transplantologii, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.	
Zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie		
Opinia Rady Przejrzystości nr 38/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirem we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną valganciclovirem we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.	
	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Ceglar tabl. powł. 450 mg 60 szt., 5909991207229	zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie
	Valcyte tabl. powł. 450 mg 60 szt. (1 but.po 60 szt.), 5909990727407	zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie
Valcyte proszek do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml 1 but.po 12 g, 5902768001082	zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej	
Valgancyklowir jest prolekiem przeznaczonym do podawania doustnego, który w organizmie pacjenta jest przekształcany do gancyklowiru. Objawowe infekcje wirusami cytomegalii i Ebsteina-Barr u pacjentów z przeszczepionymi narządami mają często, ze względu na immunosupresję, ciężki przebieg i leczone są w warunkach szpitalnych, a wówczas lekiem z wyboru jest gancyklowir podawany dożylnie. Jednak u pacjentów z niezbyt ciężkim przebiegiem objawowej infekcji wirusowej valgancyklowir jest równie skuteczny jak gancyklowir. U pacjentów niewymagających hospitalizacji doustne stosowanie valgancyklowiru jest wygodniejszą formą podawania leku w porównaniu z dożylnymi iniekcjami gancyklowiru.		

2.3. 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 leczenia 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 uszkodzenia 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 anti-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- α 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). Oznaczanie przeciwciał anti-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.

2.4. Technologie alternatywne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniu, na podstawie odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się: gancyklowir w podaniu dożylnym, acyklowir oraz foskarnet.

2.5. Opinie eksperckie

Poniżej przedstawiono otrzymane opinie eksperckie. Wszyscy eksperci pozytywnie opowiedzieli się za finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających walgancyklowir w rozważanych wskazaniach pozarejestacyjnych. Jeden z ekspertów wskazał możliwość rozszerzenia refundowanych wskazań pozarejestacyjnych dla itrakonazolu.

Jeden z ekspertów zgłosił ponadto, iż treść wskazania powinna być skorygowana. Obecnie wskazanie brzmi zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu narządów, kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu; proponowana zmiana brzmi zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniom narządów, kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu.

Tabela 2. Opinie polskich ekspertów dotyczących finansowania walgancyklowiru w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym



Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu			
	„Badania pokazują, że lek ten może być z powodzeniem stosowany zarówno w leczeniu wyprzedzającym jak i profilaktyce nawrotu zakażenia wirusem CMV. Moją wątpliwość budzi ograniczenie zastosowania tylko do profilaktyki jak i sztywne wyznaczenia jej prowadzenia do 110 dnia po transplantacji. Może to spowodować z jednej strony nieuzasadnione nadużywanie leku, a z drugiej jego niedostępność dla pacjentów, u których infekcja CMV wystąpi po 110 dniu od transplantacji.”	„Nie znajduję takich przyczyn.”	„Uważam, że lek powinien być finansowany ze środków publicznych, niemniej należałoby zweryfikować i rozszerzyć zakres wskazań.”
	„Brak odpowiedników o potwierdzonej równoważnej skuteczności klinicznej (opinia własna, oparta o dane piśmiennictwa).”	„Brak odpowiedników o równoważnej skuteczności terapeutycznej. Chorzy są już ustawieni na tych właśnie lekach (opinia własna!).”	„TAK”

Tabela 3. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania walgancyklowiru w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.




Ekspert	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu	
	„Jednoznaczna przewaga korzyści nad ryzykiem. Opinię postawiono w oparciu o doświadczenia własne i dane z literatury.”
	„Względnie niewielkie skutki uboczne. „Risc-benefit ratio” – zdecydowanie na korzyść leku (opinia własna).”

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych względem stosowania walgancyklowiru w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne
zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu	
	„Profil wskazań i zakres użycia ocenianych technologii (leków) dotyczy bardzo różnorodnej populacji chorych. Co powoduje, że trudno jednoznacznie wskazać technologię (leki) alternatywną. Większość z ocenianych leków została umieszczona na liście leków pierwszego rzutu lub leków z wyboru

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne
[REDACTED]	do stosowania w różnych fazach procedury przeszczepiania, czy to narządów, czy komórek, a także niedoborów odporności (np. Ciclosporinum, Tacrolimusum, Acidum mycophenolicum, Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum), inne muszą zostać zastosowane wobec nieskuteczności lub nietolerancji wymienionych powyżej i innych leków używanych w opiece nad pacjentem poddanym transplantacji lub chorym na niedobór odporności (np. Azathioprinum, Everolimusum, Sirolimusum, Valganciclovirum). Spośród ocenianych technologii (leków) tylko Itraconazolium nie znajduje podstaw do stosowania, a tym samym do jego refundacji, szczególnie gdy są dostępne alternatywne preparaty przeciwgrzybicze, które są bardziej skuteczne i bezpieczniejsze do użycia. Opinia powstała na podstawie doświadczeń własnych i piśmiennictwa.”
[REDACTED]	„Brak. (Opinia własna oparta o piśmiennictwo).”

2.6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące zastosowania profilaktyki CMV walgancyklowirem u pacjentów po transplantacjach. Walgancyklowir zalecany jest głównie w terapii wyprzedzającej w pierwszej linii leczenia w przypadku pacjentów z niezaburzonym wchłanianiem z przewodu pokarmowego.

Tabela 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p>Emery 2013, Wielka Brytania Wytyczne postępowania z zakażeniami CMV u pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych Konsensus ekspertów i przegląd literatury Oceniono siłę rekomendacji i jakości dowodów w skali GRADE.</p>	<p>Pierwotna profilaktyka z użyciem gancyklowiru nie jest rutynowo zalecana z uwagi na wysoką toksyczność (1B). Pierwotna profilaktyka z użyciem acyklowiru lub walacyklowiru może być stosowana jedynie w przypadku jednoczesnego monitorowania wirerii CMV (1B). Walacyklowir oraz walgancyklowir stanowią uzasadnioną opcję terapeutyczną w przypadku profilaktyki wtórnej w przypadku jednoczesnego monitorowania wirerii CMV (1C). Immunoglobulina w podaniu dożylnym nie jest zalecana w profilaktyce CMV (1A). Gancyklowir zalecany jest w terapii wyprzedzającej CMV (1A). Walgancyklowir zalecany jest w terapii wyprzedzającej u pacjentów z poprawnym wchłanianiem z przewodu pokarmowego (1A). Foskarnet jest rekomendowany w pierwszej linii terapii wyprzedzającej w przypadku pacjentów, u których wystąpiła neutropenia lub niepowodzenie terapii gancyklowirem (1A). Terapia wyprzedzająca cidofowirem zalecana jest w III linii leczenia w przypadku pacjentów, u których terapia gancyklowirem lub foskarnetem nie przyniosła rezultatów (2B).</p>
<p>Kotton 2013, USA Wytyczne postępowania z zakażeniami CMV u pacjentów po transplantacjach. Opinia ekspercka</p>	<p>Profilaktyka CMV najczęściej obejmuje stosowanie walgancyklowiru. W przypadku pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia choroby CMV stosuje się gancyklowir w podaniu dożylnym. Zaleca się dawkowanie 900 mg/dzień, w przypadku pacjentów z obniżonym klirensiem kreatyniny zaleca się dawkę 450 mg/dzień. W przypadku prowadzenia terapii wyprzedzającej zaleca się stosowanie podwójnej dawki leków. Zalecany czas trwania profilaktyki wynosi 3-6 miesięcy, w przypadku pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia choroby CMV korzystne może być wydłużenie okresu stosowania profilaktyki.</p>

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (16.04.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniej Opinii Rady Przejrzystości w ocenianym wskazaniu, tj. od marca 2013 r. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. 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.

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.

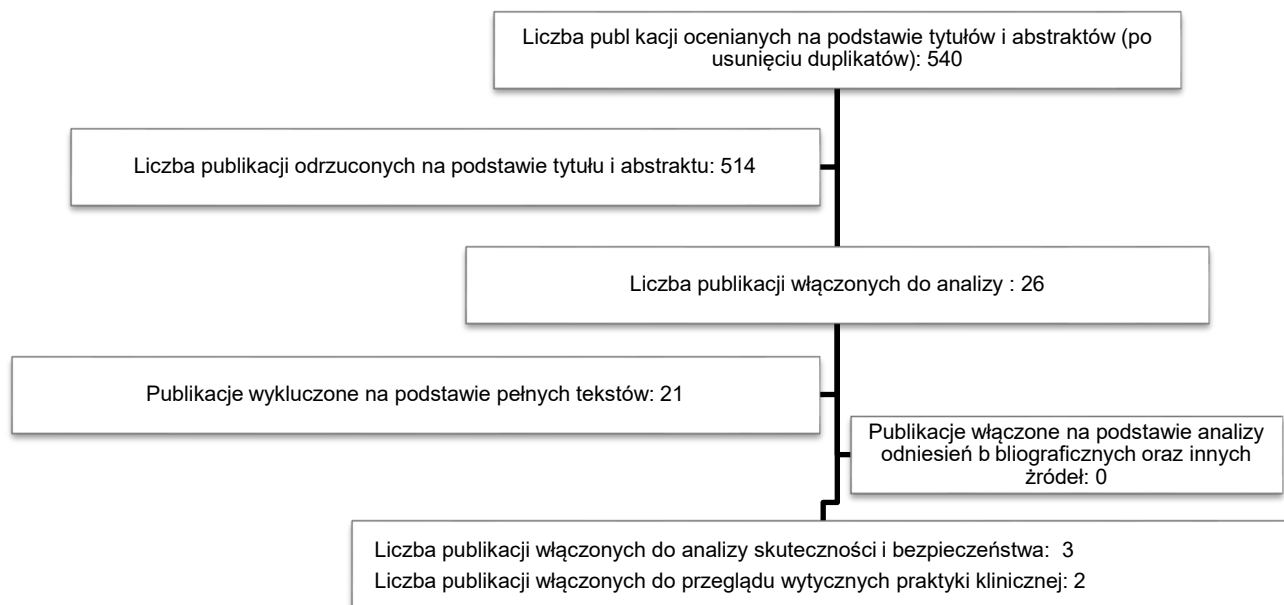
Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 6. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu	-
<u>Interwencje:</u> walgancyklowir	-
Komparator: dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
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 przeglądów systematycznych literatury, włączano by badania komparatywne z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie. 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.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

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

Schemat 1. Diagram PRISMA.



3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania do analizy klinicznej i bezpieczeństwa włączono 3 publikacje. Odnaleziono 1 publikację oceniającą skuteczność profilaktyki CMV u pacjentów poddawanych przeszczepieniu szpiku (przegląd

systematyczny, CADTH 2015) oraz 1 publikację oceniającą skuteczność profilaktyki CMV u pacjentów poddawanych przeszczepieniu tkanek lub komórek (seria przypadków, Knoll 2013). Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności walgancyklowiru w profilaktyce zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny lub rogówki. Ponadto publikację Takahata 2015 włączono wyłącznie do analizy bezpieczeństwa.

3.2.1. Przeszczepienie komórek macierzystych

Publikacja CADTH 2015 stanowi przegląd systematyczny dowodów skuteczności walgancyklowiru we wskazaniach pozarejestacyjnych. Spośród ocenianych w ramach niniejszego raportu wskazań przegląd CADTH 2015 obejmuje ocenę skuteczności profilaktyki walgancyklowirem CMV u pacjentów poddawanych przeszczepieniu szpiku (komórek macierzystych). Do analizy komparatywnej przeglądu, obejmującej porównanie dowodów skuteczności walgancyklowiru z gancyklowirem, foskarnetem oraz cidofowirem, włączono 4 publikacje, w tym 1 badanie RCT, 1 badanie prospektywne oraz 2 badania retrospektywne. Przegląd zawiera wyłącznie jakościową analizę wyników. Leki stosowane były w ramach terapii wyprzedzającej.

Walgancyklowir vs. gancyklowir (Chawla 2012, Kaynar 2012, na podstawie CADTH 2015)

Publikacja Chawla 2012 stanowi pilotażowe, podwójnie zaślepione, jednośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną. Do badania włączono 37 pacjentów, mediana wieku wyniosła 53 lata (zakres: 18-64 lata). Pacjentom podawano walgancyklowir (n=19) w dawce 900 mg/2 x dziennie przez 7 dni po zabiegu, a następnie w dawce 900 mg/dzień do 21 dnia po zabiegu lub gancyklowir (n=18) w dawce 5 mg/kg m.c./2 x dziennie przez 7 dni, a następnie w dawce 5 mg/kg m.c./dzień do 21 dnia po zabiegu. Wiremie CMV monitorowano początkowo, co tydzień a następnie, co 2 tygodnie aż do 180 dnia po zabiegu.

Skuteczność walgancyklowiru w badaniu była nie gorsza (non inferior) niż gancyklowiru. W 28 dniu obserwacji usunięcie wiremii uzyskano u 89,5% pacjentów w grupie walgancyklowiru oraz u 83% pacjentów w grupie gancyklowiru (p=0,030). U żadnego z pacjentów nie wystąpiła choroba CMV. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów po 6 miesiącach obserwacji (68,4 (95%CI:42,8-84,4) vs. 77,8% (95%CI: 51,1-91,0). Ani po 1 roku obserwacji (63,2 (95%CI: 37,9-80,4) vs. 61,1% (95%CI: 35,3-79,2). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w obu grupach (Chawla 2012).

Publikacja Kaynar 2012 stanowi analizę retrospektywną, do której włączono 59 pacjentów, mediana wieku wyniosła 27 lat (zakres 14-57 lat). Pacjentom podawano walgancyklowir (n=40) w dawce 900 mg/dzień lub gancyklowir (n=19) w dawce 5 mg/ kg m.c./dzień. Skuteczność obu schematów leczenia była porównywalna. Walgancyklowir wykazał korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z gancyklowirem. Neutropenię obserwowano u 2% pacjentów z grupy walgancyklowiru w porównaniu z 21% pacjentów z grupy gancyklowiru (p=0,018), trombocytopenię obserwowano u 0% pacjentów z grupy walgancyklowiru w porównaniu z 13% pacjentów z grupy gancyklowiru (p=0,040) (Kaynar 2012).

Walgancyklowir vs. gancyklowir, cidofowir lub foskarnet (Bakram 2012, na podstawie CADTH 2015)

Publikacja Bakram 2012 stanowi badanie prospektywne (n=169) z historyczną grupą kontrolną (n=118). Walgancyklowir podawano w dawce 900 mg/2 x dziennie, gancyklowir w dawce 5 mg/ kg m.c./2 x dziennie, foskarnet w dawce 90 mg/kg m.c./2 x dziennie, cidofowir w dawce 5 mg/kg m.c./tydzień. Terapię wyprzedzającą rozpoczynano w momencie wykrycia u pacjenta wiremii CMV. Usunięcie wiremii CMV uzyskano u 79% pacjentów z grupy walgancyklowiru oraz u 69% pacjentów z grupy innego leku (p=0,04). Nie zaobserwowano różnic w długości czasu hospitalizacji między grupami: 8 dni (zakres:0-257 dni) vs. 10 dni (zakres:0-89 dni). Przypadki ciężkiej neutropenii częściej występowały w grupie walgancyklowiru (brak szczegółowych danych), natomiast neutropenia ogółem częściej występowała w grupie pacjentów leczonych innym lekiem (gancyklowir, cidofowir lub foskarnet) 19% vs. 53% (p=0,004). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w czasie trwania neutropenii 8 vs. 7 dni (Bakram 2012).

Walgancyklowir vs. gancyklowir lub foskarnet (Ruiz-Camps 2011, na podstawie CADTH 2015)

Publikacja Ruiz-Camps 2011 stanowi analizę retrospektywną oceniającą skuteczność walgancyklowiru (n=57) względem gancyklowiru (n=83) lub foskarnetu (n=26). Mediana wieku pacjentów wyniosła 39 lat (zakres: 0-67 lat). Walgancyklowir podawano w dawce 900 mg/2 x dziennie, gancyklowir w dawce 5 mg/ kg m.c./2 x dziennie, foskarnet w dawce 90 mg/kg m.c./2 x dziennie. Powodzenie terapii definiowane, jako odsetek pacjentów, u których uzyskano usunięcie wiremii CMV wyniósł odpowiednio 9,4% vs. 83,7% vs. 76% (walgancyklowir vs. gancyklowir vs. foskarnet), nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. Nawrót choroby CMV odnotowano odpowiednio u 7,4% vs. 9,6% vs. 7,1% pacjentów, przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano odpowiednio u 4,9% vs. 4,8% vs. 6,1% pacjentów (Ruiz-Camps 2011).

3.2.2. Przeszczepienie tkanki

Odnaleziono jedną publikację Knoll 2013 stanowiącą opis serii przypadków 4 pacjentów poddanych przeszczepieniu skóry twarzy (przeszczepienie tkanki) oraz przegląd literatury zawierające zestawienie wyników opisów przypadków 13 pacjentów. Profilaktykę CMV z użyciu walgancyklowiru stosowano u pacjentów przez 6 miesięcy, lub dłużej jeśli otrzymywali oni leczenie immunosupresyjne.

U dwóch z czterech pacjentów odnotowano wiremę CMV po zakończeniu profilaktyki walgancyklowirem. Ponadto spośród 13 pacjentów uwzględnionych w przeglądnie literatury wiremę CMV odnotowano u 3 pacjentów.

3.2.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono również publikację Takahata 2015 stanowiącą analizę retrospektywną i porównującą bezpieczeństwo stosowania terapii wyprzedzającej walgancyklowirem u chorych po przeszczepieniu komórek macierzystych w dawce 900 mg/2 x dziennie (dawka standardowa) z dawką 900 mg/dzień (dawka obniżona).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy obiema grupami w odniesieniu do punktów końcowych: usunięcie wiremii, wystąpienie choroby CMV. Zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej w grupie standardowej dawki ($p < 0,01$). Neutropenię odnotowano u 33% vs. 15% pacjentów ($p = 0,26$), trombocytopenię odnotowano u 39% vs. 15% pacjentów ($p = 0,14$) (Takahata 2015).

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/ μ l) jest obserwowana częściej u pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirus CMV, leczonych walgancyklowirem, niż u pacjentów po przeszczepach narządów mięszowych, 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 plamki 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 naczyń: 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 7. 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

3.3. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (z wyjątkiem jednego przeglądu systematycznego literatury). Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności walgancyklowiru w profilaktyce zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny lub rogówki.

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższych tabelach przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych objętych zleceniem MZ zawierających substancję czynną walgancyklowir. Walgancyklowir we wnioskowanych wskazaniu pozarejestacyjnym jest dostępny dla pacjenta za odpłatnością ryczałtową.

Tabela 8. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną walgancyklowir na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opak., kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych	PO	WDS
Ceglar, tabl. powł., 450 mg, 60 szt., 5909991207229	116.0. Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir - postacie do stosowania doustnego	3928,50	4124,93	4204,99	4204,99	Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszkowych - 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	zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie	ryczałt	3,20
Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 but.po 12 g, 5902768001082		1010,24	1060,75	1092,35	778,71	Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszkowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej; Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej	zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej		316,84
Valcyte, tabl. powł., 450 mg, 60 szt. (1 but.po 60 szt.), 5909990727407		4050,00	4252,50	4332,56	4204,99	Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszkowych - 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		130,77
UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy									

4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Do dnia przekazania raportu Radzie Przejrzystości nie otrzymano danych NFZ dotyczących wydatków na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce w ocenianych wskazaniach pozarejestrycyjnych. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu całkowitych wydatków na refundację leku we wskazaniach rejestrycyjnych oraz pozarejestrycyjnych na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) oraz komunikatów DGL NFZ, za ostatnie 12 miesięcy.

Tabela 9. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leku we wskazaniach rejestracyjnych oraz pozarejestacyjnych na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48) oraz komunikatów DGL NFZ, za ostatnie 12 miesięcy.

Nazwa handlowa, dawka, opakowanie, kod EAN	02-2015	03-2015	04-2015	05-2015	06-2015	07-2015	08-2015	09-2015	10-2015	11-2015	12-2015	01-2016	suma
Valcyte, 450 mg, 60 tabl. (butelka), 5909990727407	1 674 628,80	1 769 643,20	1 739 951,20	1 817 150,40	1 989 364,00	1 829 027,20	2 001 240,80	1 799 335,20	2 102 193,60	1 959 675,20	3 450 216,80	12 992,88	22 145 419,28
Valcyte, 50 mg/ml, 1 but.po 12 g, 5902768001082	-	-	-	-	-	-	-	4 388,36	14 262,17	17 553,44	28 524,34	-	64 728,31
Ceglar, 450 mg, 60 szt., 5909991207229	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	485 067,52	485 067,52
												suma	22 695 215,11

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

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 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej walgancyklowir w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu

Dodatkowe informacje:

Rada Przejrzystości opiniowała już zasadność finansowania walgancyklowiru w przedmiotowym wskazaniu w 2014 roku w Opinii 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 podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

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.

Oceniana technologia medyczna

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.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania do analizy klinicznej i bezpieczeństwa włączono 3 publikacje. Odnaleziono 1 publikację oceniającą skuteczność profilaktyki CMV u pacjentów poddawanych przeszczepieniu szpiku (przegląd systematyczny, CADTH 2015) oraz 1 publikację oceniającą skuteczność profilaktyki CMV u pacjentów poddawanych przeszczepieniu tkanek lub komórek (seria przypadków, Knoll 2013). Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności walgancyklowiru w profilaktyce zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniom kończyny lub rogówki. Ponadto publikację Takahata 2015 włączono wyłącznie do analizy bezpieczeństwa.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące zastosowania profilaktyki CMV walgancyklowirem u pacjentów po transplantacjach. Walgancyklowir zalecany jest głównie w terapii wyprzedzającej w pierwszej linii leczenia w przypadku pacjentów z niezaburzonym wchłanianiem z przewodu pokarmowego.

6. Źródła

- Bakram 2012** Barkam C, Kamal H, Dammann E, Diedrich H, Buchholz S, Eder M, et al. Improving safety of preemptive therapy with oral valganciclovir for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Res.* 2012;2012:874601.
- Chawla 2012** Chawla JS, Ghobadi A, Mosley J, III, Verkruyse L, Trinkaus K, Abboud CN, et al. Oral valganciclovir versus ganciclovir as delayed pre-emptive therapy for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a pilot trial (04-0274) and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2012 Jun;14(3):259-67.
- Emery 2013** Emery, V. 2013. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology* 162:25-39.
- Kaynar 2013** Kaynar L, Metan G, Gökahmetoglu S, Kurnaz F, Mumcuoglu H, Öztürk A, et al. Can low-dose preemptive valganciclovir replace standard intravenous ganciclovir treatment in recipients of allogeneic stem cell transplantation? *J Chemother.* 2013 Oct;25(5):286-91.
- Knoll 2013** Knoll, B. M., S. P. Hammond, S. Koo, N. C. Issa, S. G. Tullius, L. R. Baden, B. Pomahac, and F. M. Marty. 2013. Infections following facial composite tissue allotransplantation--single center experience and review of the literature. *Am. J. Transplant* 13:770-779.
- Kotton 2013** Kotton, C. N. 2013. CMV: Prevention, diagnosis and therapy. *American Journal of Transplantation* 13:24-40.
- Ruiz-Camps 2011** Ruiz-Camps I, Len O, de la Cámara R, Gurgui M, Martino R, Jarque I, et al. Valganciclovir as pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *Antivir Ther.* 2011;16(7):951-7.
- Takahata 2015** Takahata, M. 2015. Occurrence of adverse events caused by valganciclovir as pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation is reduced by low-dose administration. *Transplant Infectious Disease* 17:810-815.

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 16.04.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
45	Search (((Valganciclovir) AND (((Cytomegalovirus) OR CMV) OR "Cytomegalovirus Infections"[Mesh])) AND (((Transplantat) OR Transplantation) OR "Transplantation"[Mesh]) Filters: Publication date from 2013/03/01	110
44	Search (((Valganciclovir) AND (((Cytomegalovirus) OR CMV) OR "Cytomegalovirus Infections"[Mesh])) AND (((Transplantat) OR Transplantation) OR "Transplantation"[Mesh])	463
43	Search ((Transplantat) OR Transplantation) OR "Transplantation"[Mesh]	632510
42	Search Transplantat	687191
41	Search Transplantation	632500
40	Search "Transplantation"[Mesh]	440681
37	Search (Valganciclovir) AND (((Cytomegalovirus) OR CMV) OR "Cytomegalovirus Infections"[Mesh]) Filters: Publication date from 2013/03/01	222
36	Search (Valganciclovir) AND (((Cytomegalovirus) OR CMV) OR "Cytomegalovirus Infections"[Mesh])	768
35	Search ((Cytomegalovirus) OR CMV) OR "Cytomegalovirus Infections"[Mesh]	48843
34	Search Cytomegalovirus	43518
33	Search CMV	21956
29	Search "Cytomegalovirus Infections"[Mesh]	22546
26	Search Valganciclovir	917

EMBASE 16.04.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp valganciclovir/	4281
2	exp cytomegalovirus infection/	27786
3	CMV.af.	31101
4	Cytomegalovirus.af.	56619
5	2 or 3 or 4	66257
6	valganciclovir.af.	4383
7	1 or 6	4383
8	5 and 7	3376
9	exp transplantation/	739617
10	Transplantation.af.	631154
11	Transplant.af.	231727
12	9 or 10 or 11	862918
13	8 and 12	2363
14	limit 13 to yr="2013 -Current"	749
15	limit 14 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review")	227
16	14 not 15	522

Cochrane 16.04.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	Valganciclovir (Word variations have been searched)	189
2	CMV or Cytomegalovirus (Word variations have been searched)	1843
3	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees	672
4	2 or 3	1843
5	1 and 4	173

ID	Kwerenda	Trafienia
6	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	11482
7	Transplantation or Transplant (Word variations have been searched)	26535
8	6 or 7	27022
9	5 and 8 Publication Year from 2013	47

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 10. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

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 profilaktyki CMV walgantycyklowirem (ocenia skuteczność leczenia choroby CMV).
Ang, M. 2013. Outcomes of corneal transplantation for irreversible corneal decompensation secondary to corneal endotheliitis in Asian eyes. <i>American Journal of Ophthalmology</i> 156:260-266.	Terapię walgantycyklowirem stosowano w leczeniu choroby CMV przed zabiegiem przeszczepienia rogówki
Ariza-Heredia, E. J. 2014. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. <i>Cancer Letters</i> 342:1-8.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki CMV walgantycyklowirem (ocenia skuteczność leczenia choroby CMV).
Azevedo, L. S., L. C. Pierrotti, E. Abdala, S. F. Costa, T. M. Strabelli, S. V. Campos, J. F. Ramos, A. Z. Latif, N. Litvinov, N. Z. Maluf, H. H. Caiiffa Filho, C. S. Pannuti, M. H. Lopes, V. A. Santos, C. C. Linardi, M. A. Yasuda, and H. H. Marques. 2015. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. <i>Clinics (Sao Paulo)</i> 70:515-523.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Boeckh, M. 2015. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A randomized trial. <i>Annals of internal medicine</i> 162:1-10.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki CMV walgantycyklowirem (ocenia skuteczność leczenia choroby CMV).
Bontant, T. 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.	Analiza retrospektywna, wykluczono z uwagi na odnalezienie dowodów wyższej jakości.
Dahi, P. B. 2015. Incidence, nature and mortality of cytomegalovirus infection after double-unit cord blood transplant. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 56:1799-1805.	Analiza retrospektywna, wykluczono z uwagi na odnalezienie dowodów wyższej jakości.
Herling, M. 2016. Persistent CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a CMV-seronegative donor-to-positive recipient constellation: Development of multidrug resistance in the absence of anti-viral cellular immunity. <i>Journal of Clinical Virology</i> 74:01.	Opis przypadku, wykluczono z uwagi na odnalezienie dowodów wyższej jakości.
Iglesias, M. 2016. Bilateral forearm transplantation in Mexico: 2-year outcomes. <i>Transplantation</i> 100:233-238.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki CMV walgantycyklowirem (ocenia skuteczność leczenia choroby CMV).
Kaminska, D., K. Koscielska-Kasprzak, M. Myszk, M. Banas k, A. Chelmonski, M. Boratynska, J. Jablecki, and M. Klinger. 2014. Significant infections after hand transplantation in a Polish population. <i>Transplant Proc.</i> 46:2887-2889.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki CMV walgantycyklowirem (ocenia skuteczność leczenia choroby CMV).
Kaynar, L., G. Metan, S. Gokahmetoglu, F. Kurnaz, H. Mumcuoglu, A. Ozturk, S. Sivgin, C. Pala, O. Yildiz, B. Eser, A. Unal, and M. Cetin. 2013. Can low-dose preemptive valganciclovir replace standard intravenous ganciclovir treatment in recipients of allogeneic stem cell transplantation? <i>J. Chemother.</i> 25:286-291.	Analiza retrospektywna, wykluczono z uwagi na odnalezienie dowodów wyższej jakości.
Marchesi, F. 2014. High incidence of post-transplant cytomegalovirus reactivations in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation after treatment with bortezomib-based regimens: A survey from the Rome Transplant Network. <i>Transplant Infectious Disease</i> 16:158-164.	Wykluczono z uwagi na odnalezienie dowodów wyższej jakości.
Mengarelli, A. 2016. Prospective surveillance vs clinically driven approach for CMV reactivation after autologous stem cell transplant. <i>Journal of Infection</i> 72:265-268.	Badanie epidemiologiczne, nie ocenia skuteczności profilaktyki CMV walgantycyklowirem
Naithani, R. 2015. Cytomegalovirus reactivation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients treated with novel agents. <i>Transplant Infectious Disease</i> 17:931-932.	Opis serii przypadków, wykluczono z uwagi na odnalezienie dowodów wyższej jakości.
Ong, S. Y., H. T. Truong, C. P. Diong, Y. C. Linn, A. Y. Ho, Y. T. Goh, and W. Y. Hwang. 2015. Use of Valacyclovir for the treatment of cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. <i>BMC Hematol.</i> 15:8.	Analiza retrospektywna, wykluczono z uwagi na odnalezienie dowodów wyższej jakości.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Romero, P. P. 2015. An update on the management and prevention of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Future Virology</i> 10:113-134.	Niesystematyczny przegląd literatury. Opinia odnosi się ogółem do zasadności prowadzenia profilaktyki bez wskazywania konkretnych interwencji (nie uwzględnia walgancyklowiru).
Servais, S. 2016. Response to antiviral therapy in haematopoietic stem cell transplant recipients with cytomegalovirus (CMV) reactivation according to the donor CMV serological status. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> 22:289.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki CMV walgancyklowirem (ocenia skuteczność leczenia choroby CMV).
Sharma, S. K., S. Kumar, N. Agrawal, L. Singh, A. Mukherjee, T. Seth, P. Mishra, S. Mathur, L. Dar, and M. Mahapatra. 2013. Cytomegalovirus reactivation following hematopoietic stem cell transplantation. <i>J. Infect. Dev. Ctries.</i> 7:1003-1007.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki CMV walgancyklowirem (ocenia skuteczność leczenia choroby CMV).
Solano, C. 2015. Cytomegalovirus infection management in allogeneic stem cell transplant recipients: A national survey in Spain. <i>Journal of Clinical Microbiology</i> 53:2741-2744.	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki CMV walgancyklowirem (ocenia skuteczność leczenia choroby CMV).
Sousa, H. 2014. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: A five-year retrospective review. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 20:1958-1967.	Analiza retrospektywna, wykluczono z uwagi na odnalezienie dowodów wyższej jakości.
Yacoub, A. 2014. Cytomegalovirus encephalitis in an allogeneic hematopoietic cell transplant recipient: A case report and review of literature. <i>Infectious Diseases in Clinical Practice</i> 22:e95-e99	Publikacja nie ocenia skuteczności profilaktyki CMV walgancyklowirem (ocenia skuteczność leczenia choroby CMV).