



## **Rekomendacja nr 121/2023**

**z dnia 27 października 2023 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Valcyte (Valganciclovirum) we wskazaniu: zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte (Valganciclovirum), we wskazaniu: zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Zakażenie ludzkim wirusem cytomegalii (CMV) może przebiegać bezobjawowo lub w postaci choroby cytomegalowirusowej, której obraz kliniczny jest związany ze statusem immunologicznym chorego. Wrodzone zakażenie CMV jest najczęstszą przyczyną nieuwarunkowanego genetycznie niedosłuchu odbiorczego, występującego na świecie z częstością 7/ 1000 noworodków.

Analiza skuteczności stosowania walgancyklowiru w grupie pacjentów pediatrycznych, z wrodzonym zakażeniem wirusem CMV (badania Morioka 2022, Kimberlin 2015, Yang 2021) wykazała skuteczność w zakresie obniżenia ekspresji DNA wirusa w stosunku do wartości wyjściowych, a także korzystny profil bezpieczeństwa stosowania walgancyklowiru w formie doustnej w tej grupie chorych. Dowody naukowe odnoszące się do pozostałej populacji pacjentów- badanie Martin 2002 oraz metaanaliza przeglądu ogólnej charakterystyki klinicznej i porównania wyników leczenia zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka i zapalenia śródbłonna wywołanego wirusem CMV – Nora 2020, wskazują na skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa stosowania walgancyklowiru w formie doustnej we wskazaniach: zakażenie CMV u pacjentów z obniżoną odpornością, zakażenie CMV u pacjentów zakażonych HIV oraz zakażenia CMV u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów miękkich lub szpiku.

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego, w zależności od przyjętego wariantu od 0,8 do 1,3 mln zł.

Odnalezione polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do wrodzonej choroby spowodowanej przez cytomegalowirusa (CMV) wskazują walgancyklowir w formie doustnej jako jeden z zalecanych leków, lecz jego stosowanie powinno być ograniczone do choroby o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego. Walgancyklowir zalecany jest także

w leczeniu oportunistycznych infekcji (w tym infekcji spowodowanych CMV) w przebiegu AIDS, a także profilaktyce i terapii zakażeń CMV po przeszczepieniach komórek krwiotwórczych i narządów, szczególnie u chorych z wysokim ryzykiem infekcji CMV.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne (All Wales Medicine Strategy Group 2011 oraz Scottish Medicines Consortium 2009 i 2010) wskazują, że lek Valcyte powinien być refundowany wyłącznie w grupie pacjentów, którzy nie mogą przyjmować walgancyklowiru w postaci tabletek doustnych lub z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min (AWMSG 2011) oraz zwracają uwagę, iż walgancyklowir powinien być ordynowany wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami po transplantacji lub leczących pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Biorąc pod uwagę powyższe, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości zasadne jest wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Valcyte we wskazaniach: zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych. Z uwagi na rozbieżne wskazanie względem aktualnie refundowanego wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz ze względu na wyższy koszt ocenianej technologii, istotne będzie monitorowanie rzeczywistego wpływu na budżet płatnika publicznego i dążenie do zapewnienia dostępności produktu leczniczego na terenie Polski.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Valcyte, valganciclovirum, proszek do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml, we wskazaniu zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826).

### **Problem zdrowotny**

Wirus cytomegalii (CMV) należy do najczęstszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych oraz u osób z obniżoną odpornością. Obraz kliniczny zależy przede wszystkim od statusu immunologicznego osoby zakażonej. U osób immunokompetentnych zakażenie pierwotne najczęściej przebiega bezobjawowo, rzadko w postaci narządowej.

Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych przebiega jako:

- cytomegalia objawowa o ciężkim przebiegu (żółtaczką, małogłowie, powiększenie wątroby i śledziona, mała masa urodzeniowa, zapalenie naczyń i siatkówki, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego), cytomegalia objawowa o łagodnym przebiegu,
- cytomegalia bezobjawowa z izolowanym niedosłuchem,
- bezobjawowe wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii, bez utraty słuchu.

Do wertykalnego zakażenia CMV może dojść np. wewnątrzmacicznie i w trakcie porodu. Jego przyczyną może być np. pierwotne zakażenie u matki lub reaktywacja zakażenia latentnego.

Według danych NFZ, w latach 2017-2022 zakażenie wirusem cytomegalii rozpoznano u odpowiednio 4776, 4957, 4640, 3485, 3879, 4329 pacjentów ogółem (dorośli i dzieci), a wrodzone zakażenie wywołane wirusem CMV u odpowiednio 493, 573, 495, 477, 510, 608 pacjentów pediatrycznych.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie wytycznych klinicznych oraz statusu refundacyjnego leków w Polsce, alternatywnymi technologiami medycznymi dla produktu leczniczego Valcyte:

- w leczeniu wrodzonego zakażenia wirusem CMV jest gancyklowir podawany dożylnie,
- w leczeniu zakażenia wirusem CMV u pacjentów po transplantacji narządów- gancyklowir lub foscarnet w formie dożylniej lub letermowir w formie doustnej,
- W leczeniu zakażenia wirusem CMV przy jednoczesnym zakażeniu wirusem HIV- gancyklowir lub foscarnet w formie dożylniej.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, analogu 2'-deoksyguanozyny, hamującego replikację herpeswirusów in vitro i in vivo w wyniku kompetycyjnego zahamowania wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa oraz wbudowywania trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa.

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

Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącego listy leków refundowanych z dnia 30 sierpnia 2023 r., produkt leczniczy Valcyte jest objęty refundacją we wskazaniach:

- zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszszowych w profilaktyce po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu, w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej,
- zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepieniu, w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.

oraz objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku kostnego, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu, 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.

Produkt leczniczy Valcyte nie jest dostępny w Polsce, a oceniane wskazanie dotyczy leczenia zakażenia wirusem cytomegalii oraz wrodzonego zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych.

Produkt leczniczy Valcyte byłby sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977) na podstawie recepty oraz zapotrzebowania wystawionego przez lekarza w podmiocie wykonującym działalność leczniczą na produkt leczniczy stosowany w podmiocie wykonującym działalność leczniczą lub na produkt leczniczy stosowany poza podmiotem wykonującym działalność leczniczą, którego zasadność wystawienia została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny.

Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Produkt taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Dowody naukowe dotyczące leczenia wrodzonego zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych obejmują:

- Badanie Morioka 2022- wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne, obejmujące 25 japońskich pacjentów w wieku  $\leq 2$  miesięcy z wrodzonym zakażeniem wirusem cytomegalii, którym podawano walgancyklowir przez okres 6 miesięcy,
- Badanie Kimberlin 2015- wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie III fazy, porównujące leczenie doustnym walgancyklowirem z objawowym przebiegiem wrodzonego zakażenia wirusem cytomegalii (cCMV), populacja: noworodki w wieku do 30 dni z objawową cCMV, interwencja: doustny walgancyklowir w dawce 16 mg/kg m.c. dwa razy dziennie przez 6 tygodni (po 6 tygodniach 47 pacjentom podano placebo, a u 49 kontynuowano leczenie walgancyklowirem przez 6 miesięcy),
- Badanie Yang 2021- badanie randomizowane, obejmujące dwie grupy noworodków, każda po 24 osoby, jedna otrzymywała dożylnie gancyklowir, druga doustny walgancyklowir.

Dowody naukowe dotyczące leczenia zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) obejmują:

- Badanie Martin 2002- wieloośrodkowe, kontrolowane badanie typu non-inferiority, mające na celu porównania skuteczności doustnego walgancyklowiru z dożylnym gancyklowirem w terapii przeciw CMV, populacja: pacjenci z nowozdiagnozowanym zakażeniem CMV towarzyszącym AIDS, interwencja: doustny walgancyklowir w dawce 900 mg/dzień (80 pacjentów) oraz dożylny gancyklowir w dawce 5 mg/kg m.c. 2x na dzień (80 pacjentów), po 7 dniach wszystkim pacjentom (160 osób) podano terapię podtrzymującą z doustnym walgancyklowirem 900 mg/2x dzień,
- Badanie Nora 2020- metaanaliza na podstawie przeglądu systematycznego ogólnej charakterystyki klinicznej i porównania wyników leczenia zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka i zapalenia śródbłonna wywołanego wirusem CMV.

Pozostałe odnalezione dowody naukowe to cztery nierandomizowane badania typu cross-over analizujące biorównoważność oraz bezpieczeństwo walgancyklowiru podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek u dorosłych chorych po przeszczepieniu nerek (Pescovitz 2007).

#### *Skuteczność*

#### *Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych (cCMV)*

#### *Badanie Morioka 2022*

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała zmianę wartości mediany dla wyjściowego poziomu DNA wirusa CMV we krwi po 6-miesięcznym leczeniu walgancyklowirem: -246,0 IU/ml (95% CI: -905,0; -35,0,  $p < 0,0001$ ).

#### Badanie Kimberlin 2015

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie poprawy słuchu pomiędzy grupą otrzymującą walgancyklowir vs placebo. Grupa przyjmująca walgancyklowir przez 6 miesięcy uzyskała wyższy wynik testu Bayley w 24 miesiącu dla wspólnego wskaźnika mowy ( $p=0,005$ ) i dla mowy biernej ( $p=0,003$ ).

#### Badanie Yang 2021

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w ekspresji wirusa CMV pomiędzy grupą otrzymującą dożylny gancyklowir, a grupą otrzymującą walgancyklowir doustnie.

#### *Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) w pozostałej ocenianej populacji*

#### Badanie Martin 2002

W obydwu grupach (przyjmującej gancyklowir dożylnie i walgancyklowir doustnie) zaobserwowano progresję choroby po 4 tygodniach – u odpowiednio 7 z 70 vs 7 z 71 pacjentów przyjmujących gancyklowir i walgancyklowir (95% CI: - 9,7; - 10). Jako progresję choroby przyjęto przesunięcie się granicy zmiany zapalnej w obszarze siatkówki o 750  $\mu\text{m}$  lub więcej lub pojawienie się nowej zmiany CMVR o średnicy 750  $\mu\text{m}$  lub więcej.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Badanie Morioka 2022

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19 niemowląt (79,2%). U jednego niemowlęcia stwierdzono neutropenię 3. stopnia, a u 4 niemowląt neutropenię 2. stopnia oraz pojedyncze przypadki zapalenia nosogardzieli, zapalenia ucha środkowego, wyprysku łojotokowego, liszajca i pieluszkowego zapalenia skóry. W trakcie leczenia nie doszło do zgonu.

#### Badanie Kimberlin 2015

W analizie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących walgancyklowir i placebo.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

#### *ChPL Valcyte*

U pacjentów leczonych walgancyklowirem najcięższymi i najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zdarzenia hematologiczne i obejmują one neutropenię, niedokrwistość i małopłytkowość.

Stosowanie doustne walgancyklowiru wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia biegunki w porównaniu z dożylnym podaniem gancyklowiru.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV częściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: gorączka, zakażenia drożdżakami, depresja, ciężka neutropenia ( $\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$ ) i reakcje skórne. Natomiast w grupie biorców przeszczepów narządów mięszszowych częściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia czynności nerek i wątroby.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 zł (3 x 58 642 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Produkt leczniczy Valcyte znajduje się na liście refundacyjnej i jest refundowany w ramach grupy limitowej 116.2, Leki przeciwwirusowe, walgancyklowir do stosowania doustnego, płynne postaci farmaceutyczne, nie jest jednak dostępny w Polsce.

Obecnie refundowany jest walgancyklowir w tabletkach tj. produkt leczniczy Valhit. Koszt leku Valcyte sprowadzanego w ramach importu docelowego jest 28-krotnie wyższy niż koszt leku Valhit. W latach 2017-2022 produkt leczniczy Valcyte został zrefundowany u 41-106 osób, głównie u pacjentów pediatrycznych (91-100%), z czego u 17%-45% w wieku 0 lat w zależności od roku.

Łączna kwota refundacji za lata 2017-2022 wyniosła ok. 1,5 mln zł.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)**

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W wariantcie zakładającym mniejszą liczbę dni hospitalizacji w grupie stosującej leczenie doustne vs dożylnie, analiza wpływu na budżet wskazuje na (założenie na podstawie publikacji Jedlińska-Pijanowska 2020):

- spadek wydatków płatnika publicznego o około 0,4 mln zł w ciągu roku dla populacji z wrodzonym zakażeniem wirusem cytomegalii,
- wzrost wydatków płatnika publicznego o około 1,2 mln zł w ciągu roku dla populacji z zakażeniem wirusem cytomegalii, tj. w populacji po transplantacji oraz z chorobą wywołaną przez wirus HIV, której skutkiem jest cytomegalia.

Łączny wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie około 0,8 mln zł.

W wariantcie zakładającym, iż liczba dni hospitalizacji nie ulegnie zmianie, analiza wpływu na budżet wskazuje na:

- wzrost wydatków płatnika publicznego o około 0,1 mln zł w ciągu roku dla populacji z wrodzonym zakażeniem wirusem cytomegalii,
- wzrost wydatków płatnika publicznego o około 1,2 mln zł w ciągu roku dla populacji z zakażeniem wirusem cytomegalii, tj. w populacji po transplantacji oraz z chorobą wywołaną przez wirus HIV, której skutkiem jest cytomegalia.

Łączny wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie około 1,3 mln zł.

#### Ograniczenia analizy

- założenie, że liczebność populacji stosująca lek w ramach importu docelowego będzie zbliżona do liczby pacjentów stosujących lek Valcyte gdy był dostępny na rynku polskim,
- przyjęcie na podstawie publikacji Jedlińska-Pijanowska 2020, że pacjenci z wrodzonym zakażeniem wirusem CMV stosujący lek w formie dożylniej (gancyklowir) będą hospitalizowani o 20 dni dłużej niż pacjenci stosujący lek w formie doustnej (walgancyklowir),
- cena produktu leczniczego Valcyte, sprowadzanego w ramach importu docelowego, która może ulec zmianie, aktualnie jest około 3-krotnie wyższa niż cena figurująca w Obwieszczeniu MZ.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

### Wytyczne kliniczne

1. Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia wrodzonej choroby spowodowanej przez cytomegalowirusa (cCMV): Polskie Towarzystwo Epidemiologii i Leczenia Chorób Zakaźnych (PTEiLCZ 2016), International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group (ICCRG 2017), European Expert Consensus (EEC 2017) oraz Canadian Pediatric Society (CPS 2020) i The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC 2021):
  - wszystkie wymienione wytyczne wskazują walgancyklowir podawany w formie doustnej jako jeden z leków zalecanych przy leczeniu cCMV, alternatywnie dla gancyklowiru stosowanego dożylnie. Walgancyklowir zaleca się podawać u noworodków z cCMV jedynie w przypadku choroby o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego. Proponowany schemat terapeutyczny obejmuje sześciomiesięczne leczenie przy dawkowaniu 16 mg/kg m.c. dwa razy na dobę,
  - pacjentki w ciąży leczone z powodu zakażenia wirusem CMV (w tym profilaktyka i leczenie zakażenia płodu) mogą być poddane terapii walacyklowirem (ICCRG 2017 i SOGC 2021) oraz acyklowirem (ICCRG 2017). Walgancyklowir i gancyklowir nie są zalecane ze względu na potencjalne właściwości toksyczne i teratogenne.
2. Odnaleziono 2 dokumenty odnoszące się do stosowania walgancyklowiru w leczeniu oportunistycznych infekcji (w tym CMV) w przebiegu AIDS: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS 2023) oraz National Institutes of Health/HIV Medicine Association and Infectious Diseases Society of America (NIH/HMAIDSA 2021):
  - w przypadku cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki zalecanymi opcjami leczenia są: doustny walgancyklowir oraz gancyklowir lub foskarnet podawany dożylnie lub dożyłkowo. W przypadku zakażenia jelit, błony śluzowej żołądka oraz przetyku wywołanych przez CMV, zaleca się stosowanie walgancyklowiru, gancyklowiru oraz foskarnetu. W przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego zalecaną terapią jest leczenie skojarzone gancyklowiru z foskarnetem,
  - W dokumentach American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT 2021), European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-7 2019) oraz PTEiLChZ 2016 i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020) odniesiono się do leczenia zakażeń CMV występującego po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, wskazując na stosowanie walgancyklowiru i gancyklowiru (wszystkie organizacje) oraz foskarnetu (wszystkie organizacje poza PTOK 2020).
3. Wytyczne ASTCT 2021 i Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO/SITO/AMCLI 2019) wskazują również na możliwość stosowania letermowiru w przypadku profilaktyki przeciwwirusowej po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, a GITMO/SITO/AMCLI 2019 wymienia walacyklowir i acyklowir jako opcję leczenia dla pacjentów z wysokim ryzykiem infekcji CMV:
  - Wytyczne The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation (IDSTS 2018), Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice (AST/IDCOP 2019) oraz GITMO/SITO/AMCLI 2019 wymieniają walgancyklowir w formie doustnej i gancyklowir w formie dożylnej jako terapie pierwszej linii w leczeniu zakażeń CMV po przeszczepieniu narządu litego. Wytyczne IDSTS 2018, AST/IDCOP 2019 zalecają stosowanie foskarnetu w leczeniu drugiej linii. Ponadto,



zalecają stosowanie profilaktyki i terapii wyprzedzającej u pacjentów poddanych zabiegom transplantacyjnym.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne warunkowe, odnoszące się do stosowania leku Valcyte w ramach postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV: *All Wales Medicine Strategy Group* (AWMSG 2011), *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2009, SMC 2010).

Rekomendacja AWMSG 2011 ogranicza refundowanie leku Valcyte wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować walgancyklowiru w postaci tabletek doustnych lub z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

Rekomendacje SMC 2009 i 2010 zwracają natomiast uwagę na podawanie walgancyklowiru tylko i wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami po transplantacji oraz przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zakażeń wywołanych HIV i CMV.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 26.07.2023 (znak pisma: PLD.45340.1571.2023.2.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Valcyte, valganciclovirum, proszek do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml, we wskazaniu zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 120/2023 z dnia 16 października 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Valcyte (valganciclovirum) we wskazaniach: zakażenie wirusem cytomegalii, wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2023 z dnia 16 października 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Valcyte (valganciclovirum) we wskazaniach: zakażenie wirusem cytomegalii, wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych,
2. Raport nr OT.4211.13.2023 dotyczący produktu leczniczego: Valcyte (valganciclovirum) we wskazaniach: zakażenie wirusem cytomegalii, wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 12.10.2023 r.