



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Valcyte (valganciclovirum)

we wskazaniach:

**zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone
zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów
pediatrycznych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.13.2023

Data ukończenia: 19 października 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

ABR	rejestracja słuchowych potencjałów wywołanych pnia mózgu (ang. auditory brainstem response)
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności (ang. acquired immunodeficiency syndrome);
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Allo-HSCT	allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. allogenic hematopoietic stem cell transplantation)
Auto-HSCT	autogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
BAEP	Słuchowe potencjały wywołane pnia mózgu (ang. brainstem auditory evoked potentials)
BSA	powierzchnia ciała (ang. body surface area)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
ClkrS	klirens kreatyniny
cCMV	wrodzona cytomegalia (ang. congenital CMV infection)
CMV	Wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus)
CMVR	cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, ang. CMV-Retinitis
CPS	Canadian Pediatric Society
EBV	Epstein-Barr wirus
ESBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GCV	gancyklowir
GVHD	przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease)
HIG	hiperimmunizowana globulina (ang. hyperimmune globulin);
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HSCT	przeszczep komórek krwiotwórczych, ang. hematopoietic stem cell transplantation
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IDSA	Infectious Disease Society of America
IVIG	dożylny preparaty immunoglobulinowe (ang. intravenous immunoglobulines)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OAE	emisja otoakustyczna (ang. otoacoustic emission)
OR	stosunek szans (ang. odds ratio)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PTEiLChZ	Polskie Towarzystwo Epidemiologii i Leczenia Chorób Zakaźnych
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RR	rate-ratio
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOT	przeszczepienie narządu litego, ang. solid organ transplantation
VCGV	walgancyklowir

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

26.07.2023
PLD.45340.1571.2023.2.KSz

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Valcyte, valganciclovirum, proszek do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml, we wskazaniu zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

Typ zlecenia: 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.).

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

Analizowane technologie medyczne:

- Valcyte, valganciclovirum, proszek do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml

Do finansowania we wskazaniach:

- zakażenie wirusem cytomegalii
- wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.07.2023 r., znak PLD.45340.1571.2023.2.KSz (data wpływu do AOTMiT: 26.07.2023 r.), Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Valcyte, Valganciclovirum, proszek do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml

we wskazaniach: zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych, sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

Z uwagi na to, że w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia dot. 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 mięszzowych – 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.

oraz objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych:

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

Agencja zwróciła się do Ministra Zdrowia w sprawie doprecyzowania wskazania. Powyższe wskazanie jest zgodne z informacją przedstawioną w piśmie znak PLD.45340.1571.2023.5.KSz z dnia 04.10.2023 r.

Zgodnie z przekazanymi informacjami Produkt leczniczy Valcyte, nie jest dostępny w Polsce.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Zakażenie wirusem cytomegalii

Klasyfikacja ICD-10

B20.2 Choroba wywołana przez HIV, której skutkiem jest cytomegalia

B25 Choroba wywołana przez wirus cytomegalii

B25.0† Zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii (J17.1*)

B25.1† Zapalenie wątroby wywołane przez wirus cytomegalii (K77.0*)

B25.2† Zapalenie trzustki wywołane przez wirus cytomegalii (K87.1*)

B25.8 Inne choroby wywołane przez wirus cytomegalii

B25.9 Choroba wywołana przez wirus cytomegalii, nieokreślona

B27.1 Mononukleozą wywołaną przez wirus cytomegalii

P35.1 Wrodzone zakażenie wywołane przez wirus cytomegalii

Definicja

Ludzki wirus CMV (*human betaherpesvirus 5, wirus cytomegalii, cytomegalowirus*), należący do rodziny Herpesviridae. Największy wirus powodujący zakażenia u ludzi, widoczny w mikroskopie świetlnym, stosunkowo odporny na czynniki środowiska zewnętrznego. Zakażenie CMV może przebiegać jako:

- pierwotne, u osób, które nie miały wcześniej styczności z CMV;
- wtórne, pod postacią reaktywacji zakażenia latentnego;
- reinfekcja nowym szczepem.

Zakażenie wtórne i reinfekcję określa się jako zakażenia nawrotowe. Po pierwotnym zakażeniu wirus pozostaje w organizmie w postaci latentnej do końca życia, z okresową reaktywacją, kiedy to może dojść do przeniesienia zakażenia na inne osoby. Wirusa wykrywa się w wielu tkankach. CMV zakaża komórki różnego typu, m.in. komórki dendrytyczne, komórki jednojądrowe (monocyty i makrofagi, limfocyty), komórki progenitorowe i prekursorowe hematopoezy (w tym megakariocyty), neutrofile, a także komórki nabłonkowe (w tym nerek), śródbłonna, fibroblasty, komórki mięśni gładkich. Objawy kliniczne zakażenia CMV wynikają z bezpośredniego cytotatycznego oddziaływania wirusa na zakażone komórki oraz z indukcji odpowiedzi zapalnej na zakażenie z naciekaniami tkanki przez leukocyty i zapaleniem naczyń. CMV ma potencjał immunomodulujący, może działać zarówno immunosupresyjnie, jak i prozapalnie.

[Źródło: *Medycyna Praktyczna*, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.22.1>, data dostępu 29.09.2023 r.]

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Zakażenie CMV może przebiegać bezobjawowo albo w postaci cytomegalii (choroby cytomegalowirusowej). Obraz kliniczny zależy od statusu immunologicznego osoby zakażonej. U osób immunokompetentnych zakażenie pierwotne najczęściej przebiega bezobjawowo, skąpoobjawowo lub jako mononukleozą zakaźną, rzadko w postaci narządowej. U osób w stanie ciężkim z powodu innej choroby, bez dodatkowych czynników immunosupresyjnych, może dojść do reaktywacji zakażenia i rozwoju narządowej postaci choroby cytomegalowirusowej. Postaci narządowe zakażenia CMV występują najczęściej u osób w stanie immunosupresji, a przebieg choroby cytomegalowirusowej jest u nich bardziej agresywny. Zakażenie CMV jest szczególnie niebezpieczne u osób po SOT lub HCT (zwłaszcza alogenicznym) i u osób z AIDS.

1. Mononukleozą zakaźną: najczęstsza postać pierwotnego zakażenia CMV u osób immunokompetentnych. Obraz kliniczny przypomina mononukleozę spowodowaną EBV. W porównaniu z zakażeniem EBV rzadziej obserwuje się powiększenie śledziony i zapalenie migdałków, węzły chłonne są często mniej powiększone.

2. Bezobjawowa wiremia: jedna z częstszych postaci zakażenia CMV u osób po SOT/HCT. Markery aktywnego zakażenia CMV (DNA CMV lub antygen pp65) wykrywa się w surowicy w trakcie monitorowania po transplantacji. Może wyprzedzać postać narządową zakażenia.

3. Zespół CMV: występuje u osób po SOT; jest to aktywne zakażenie CMV definiowane jako wiremia z objawami takimi jak gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, złe samopoczucie i osłabienie (mogą się pojawić lub nasilić), ból mięśni i stawów, ale bez zajęcia narządów. Mogą wystąpić leukopenia (neutropenia), atypowe limfocyty, małopłytkowość, zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy.

4. Postaci narządowe choroby cytomegalowirusowej.

Zakażenie jest zlokalizowane i prowadzi do zmian patologicznych w obrębie zajętego narządu. Postać narządowa choroby cytomegalowirusowej najczęściej występuje u osób z niedoborem odporności komórkowej i jest efektem reaktywacji CMV lub zakażenia (transmisja wirusa z przeszczepionym narządem). Wielkość wirerii bywa różna, obecność wirusa we krwi nie jest konieczna do ustalenia rozpoznania (wiremia może być niewykrywalna, ale też duża).

- zakażenie przewodu pokarmowego: rzadko występuje u osób immunokompetentnych, stosunkowo często u osób w stanie immunosupresji. Wiremia może być niewykrywalna lub mała, zwłaszcza u biorców narządu z markerami zakażenia stwierdzonymi przed transplantacją. W zapaleniu jelita grubego objawy są mało specyficzne, choroba przebiega z gorączką, bólem brzucha, biegunką (niekiedy krwistą); u chorych z nieswoistą chorobą zapalną jelit objawia się jak zaostrzenie tej choroby;
- zapalenie wątroby: może wystąpić w przebiegu mononukleozy lub jako osobna manifestacja kliniczna;
- zapalenie płuc: rzadko występuje u osób immunokompetentnych, jest najczęstszą manifestacją kliniczną u biorców płuc i po HSCT. Objawia się kaszlem i dusznością. Wiremia często jest niewykrywalna lub mała;
- zapalenie siatkówki: charakterystyczny obraz dna oka, przypomina ciasto do pizzy (objaw pizzy); widoczne są rozległe obszary zapalenia siatkówki z żółtawymi wysiękami i towarzyszącymi krwotokami, które układają się wzdłuż łuków naczyniowych wokół plamki oraz zapalne pochewki wokół naczyń siatkówki. Choroba prowadzi do zaniku siatkówki i ślepoty;
- manifestacje neurologiczne: zapalenie mózgu, zespół Guillaina i Barrégo, neuropatia splotu barkowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zespół Hornera, neuropatia, porażenie nerwów czaszkowych;
- inne: zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, zapalenie trzustki, zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego;
- cytomegalia wrodzona (congenital CMV infection – cCMV)

Rokowanie u osób bez zaburzeń odporności jest dobre. Wyjątek stanowią chorzy w stanie krytycznym wskutek innej choroby – reaktywacja CMV przedłuża u nich czas hospitalizacji i zwiększa śmiertelność. Zapalenie płuc, zakażenie przewodu pokarmowego lub OUN u osoby w stanie immunosupresji po HSCT wiąże się z dużym ryzykiem zgonu niezwiązanym z nawrotem choroby podstawowej. U osób po HSCT śmiertelność związana z zakażeniem CMV wynosi 10–75%.

[Źródło: Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.22.1>, data dostępu 29.09.2023 r.]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zakażenie CMV jest powszechne, ale zapadalność różni się w zależności od statusu ekonomicznego (większa w krajach uboższych) i wieku (wzrasta z wiekiem). Szczególnie duża jest w populacjach żyjących w zagęszczeniu i na niskim poziomie higieniczno-sanitarnym.

Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych

Cytomegalia wrodzona (congenital CMV infection – cCMV): najczęstsze zakażenie wrodzone.

Postaci kliniczne:

- 1) cCMV objawowa o ciężkim przebiegu (~13% dzieci urodzonych przez kobiety z pierwotnym zakażeniem CMV w czasie ciąży) – rozpoznanie zakażenia w okresie noworodkowym, gdy występuje wiele objawów klinicznych (żółtaczką, wybroczyny, małogłowie, powiększenie wątroby i śledziony, mała masa urodzeniowa, zapalenie naczyń i siatkówki) i zajęcie OUN;
- 2) cCMV objawowa o łagodnym przebiegu – rozpoznanie zakażenia w okresie niemowlęcym, gdy występuje ≥ 1 przemijający objaw o łagodnym przebiegu;
- 3) cCMV bezobjawowa z izolowanym niedosłuchem;
- 4) bezobjawowe wrodzone zakażenie CMV bez utraty słuchu.

Szacuje się, że u 10–15% noworodków z bezobjawowym wrodzonym zakażeniem CMV wystąpią długoterminowe następstwa, najczęstszy to utrata słuchu w ciągu pierwszych 3 lat życia.

Wrodzone zakażenie CMV (cCMV) jest najczęstszą przyczyną nieuwarunkowanego genetycznie niedosłuchu odbiorczego. Szacuje się, że na całym świecie cCMV występuje z częstością 7 przypadków na 1000 noworodków. U około 12,7% zakażonych noworodków objawy choroby są widoczne zaraz po urodzeniu. U około 13,5% noworodków z bezobjawową postacią choroby na późniejszym etapie rozwoju mogą wystąpić różne powikłania zakażenia, takie jak niedosłuch odbiorczy (neurosensoryczny). Konieczne jest ustalenie rozpoznania w ciągu pierwszych trzech tygodni życia dziecka, ponieważ badania serologiczne i wirusologiczne wykonane później nie pozwalają już jednoznacznie odróżnić zakażenia wrodzonego od nabytego.

Do wertykalnego zakażenia CMV może dojść wewnątrzmacicznie, w trakcie porodu i po porodzie. Największe znaczenie ma zakażenie wewnątrzmaciczne, ponieważ jest ono obarczone dużym ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań neurologicznych. Jego przyczyną może być pierwotne zakażenie u matki, reinfekcja matki innym typem wirusa lub reaktywacja zakażenia latentnego. Najczęstszym źródłem zakażenia ciężarnych kobiet są małe dzieci, a głównym źródłem postnatalnego zakażenia jest pokarm naturalny. W badaniu klinicznym wykazano, że zakażeniu uległo 38% niemowląt karmionych naturalnie przez seropozytywne matki.

Wrodzona cytomegalia ma duże znaczenie, bowiem często wywołuje niedosłuch u noworodków oraz jest istotną przyczyną upośledzenia umysłowego dzieci.

[Źródło: Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/wytyczne/6672_1.aktualne-zalecenia-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-wrodzonej-cytomegalii, data dostępu 03.10.2023 r.]

3.2. Liczebność populacji

Dane NFZ

Według danych NFZ liczebność pacjentów ogółem z rozpoznaniem związanym z zakażeniem wirusem cytomegalii¹ w latach 2017-2022 wynosiła 5,0 tys. 3,5 tys. osób w skali roku. Liczba pacjentów pediatrycznych ze wskazaniem wrodzone zakażenie wywołane przez wirus cytomegalii (ICD-10: P35.1) wyniosła od 485 do 578. 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.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem związanym z zakażeniem wirusem cytomegalii (ICD-10: P35.1 i/lub B25 (wraz z podkodami) i/lub B20.2 i/lub B27.1) w okresie 2017 r. – 2022 r. (źródło: baza SWIAD, baza LEK)

Pacjenci (unikalne numery PESEL)		2017	2018	2019	2020	2021	2022
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: P35.1 i/lub B25 (wraz z podkodami) i/lub B20.2 i/lub B27.1	Ogółem	4776	4957	4640	3485	3879	4329
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: P35.1	Ogółem	495	578	499	485	520	2523
	<18 lat	493	573	495	477	510	608
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: B20.2	Ogółem	12	12	12	11	9	19
	<18 lat	3	1	1	0	2	0
	>18 lat	9	11	11	11	7	19
u których sprawozdano świadczenie S51 AIDS - leczenie choroby pełnoobjawowej (5.51.01.0016051)	Ogółem	6	12	9	13	23	19
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: B25 (wraz z podkodami)	Ogółem	4103	4185	3927	2911	3246	3495

¹ Wg ICD-10: P35.1 i/lub B25 (wraz z podkodami) i/lub B20.2 i/lub B27.1

Pacjenci (unikalne numery PESEL)		2017	2018	2019	2020	2021	2022
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: B27.1	Ogółem	333	331	341	209	250	353
u których sprawozdano Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml Kod EAN: 05902768001082*	Ogółem	41	42	73	106	83	97
	< 18 lat	39	42	70	96	83	91
	0 lat	7	19	27	23	17	27
	> 18 lat	2	0	3	12	1	6
u których sprawozdano Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml Kod EAN: 05902768001082* oraz kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: P35.1**	Ogółem	4	14	23	14	8	13
	< 18 lat	3	14	22	14	8	13
	0 lat	3	14	20	13	7	12
	> 18 lat	1	0	1	0	0	0
których sprawozdano Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml Kod EAN: 05902768001082* oraz kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: B20.2	Ogółem	0	0	0	0	0	0
	< 18 lat	0	0	0	0	1	1
	0 lat	0	0	0	0	0	0
	> 18 lat	0	0	0	0	0	0
Valhit, tabl. powł., 450 mg Kod EAN: 05909991284381	Ogółem	222	738	1591	1291	1450	1633

* Od 1 września 2019 Valcyte refundowany w ramach osobnej grupy limitowej 116.2, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne

** do bazy LEK dopasowano id pacjentów, u których sprawozdano kod P35.1 (główny lub współwystępujący)

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Valcyte nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (szczegóły w rozdziale 2.1). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego Valcyte.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Valcyte

Nazwa produktu leczniczego	Valcyte, valganciclovirum
Podmiot odpowiedzialny	CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Postać i droga podania	Proszek do sporządzania roztworu doustnego
Opakowanie	1 butelka zawierająca 12 g proszku do sporządzania roztworu doustnego.
Skład jakościowy i ilościowy	Każda butelka zawiera 5,5 g chlorowodoru walgancyklowiru w 12 g proszku do sporządzania roztworu doustnego. Każdy ml sporządzonego roztworu zawiera 50 mg walgancyklowiru (valganciclovirum) w postaci chlorowodoru.
Wskazania	<p>Produkt Valcyte wskazany jest do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u dorosłych pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS).</p> <p>Produkt Valcyte wskazany jest również w zapobieganiu chorobie CMV u niezakażonych wirusem cytomegalii dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18 lat), którzy otrzymali przeszczepiany narząd miąższowy od dawcy zakażonego CMV.</p>
Dawkowanie	<p>Ścisłe stosowanie się do zaleceń dotyczących dawkowania jest konieczne, aby uniknąć przedawkowania produktu leczniczego. Walgancyklowir po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Dawka doustna walgancyklowiru 900 mg podawana dwa razy na dobę jest równoważna dawce dożylniej 5 mg/kg mc. gancyklowiru podawanej dwa razy na dobę. Ogólny wpływ gancyklowiru na organizm po podaniu 900 mg walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego jest taki, jak po podaniu 900 mg walgancyklowiru w postaci tabletek.</p> <p>Leczenie cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki – dorośli</p> <p><i>Leczenie początkowe cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki</i></p> <p>U pacjentów z czynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zaleca się podawanie 900 mg walgancyklowiru dwa razy na dobę przez okres 21 dni. Dłuższe leczenie początkowe może zwiększać ryzyko toksycznego działania na szpik kostny.</p> <p><i>Leczenie podtrzymujące cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki</i></p> <p>Po leczeniu początkowym lub u pacjentów z nieczynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zaleca się podawanie 900 mg walgancyklowiru raz na dobę. Jeśli u pacjenta nasili się zapalenie siatkówki, można powtórzyć leczenie początkowe; należy jednak brać pod uwagę możliwość oporności wirusa na lek.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Valcyte w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki nie zostało przebadane u dzieci i młodzieży w odpowiednich i dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych.</p> <p>Zapobieganie chorobie CMV po przeszczepieniu narządu miąższowego – dorośli</p> <p>Zalecaną dawką dla biorców przeszczepu nerki jest 900 mg raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować 100 dni po transplantacji. Stosowanie zapobiegawcze można kontynuować do 200 dni po przeszczepieniu. Jeśli pacjent otrzymał przeszczep narządu miąższowego innego niż nerki, zalecaną dawką jest 900 mg raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować przez 100 dni po przeszczepieniu.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Dla dzieci (w wieku od urodzenia), którym przeszczepiono narząd miąższowy i u których występuje ryzyko rozwoju choroby CMV, zalecaną podawaną raz na dobę dawkę produktu Valcyte oblicza się według poniższego wzoru, uwzględniającego powierzchnię ciała (BSA) oraz klirens kreatyniny (Cl_{krS}) wyliczony według wzoru Schwartz'a.</p>

Środki ostrożności	<p>Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Valcyte należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:</p> <ul style="list-style-type: none">• jeśli pacjent ma uczulenie na acyklowir, pencyklowir, walacyklowir lub famcyklowir. Są to inne leki stosowane w zakażeniach wirusowych. <p>Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Valcyte</p> <ul style="list-style-type: none">• Jeśli u pacjenta występuje zmniejszona liczba krwinek białych, czerwonych lub płytek krwi (małych komórek biorących udział w procesie krzepnięcia krwi). Lekarz prowadzący skieruje pacjenta na badania krwi przed rozpoczęciem stosowania leku Valcyte oraz na dodatkowe badania krwi w czasie trwania leczenia• Jeśli pacjent jest w trakcie radioterapii.• Jeśli pacjent ma problemy z nerkami; lekarz prowadzący może przepisać pacjentowi zmniejszoną dawkę i może zlecać regularne badania krwi podczas leczenia [ulotka Valcyte].
---------------------------	---

Źródło: ChPL Valcyte (data aktualizacji 2022 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Valcyte po raz pierwszy został oceniony w lutym 2009 r., w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych przez okres do 100 dni po przeszczepie, w ramach wykazu leków refundowanych i uzyskał pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej.

W lipcu 2011 r., we wskazaniu profilaktyki zakażeń CMV u pacjentów poddawanych przeszczepieniem nerek, w okresie do 220 dnia po przeszczepie (ocena dotyczyła stosowania walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci tabletek, a obecny raport obejmuje podanie w postaci proszku do sporządzenia roztworu doustnego) uzyskał pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej.

W 2013 r., we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV – przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod i uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji.

W 2015 r., we wskazaniu: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie oraz zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie, w ramach istniejącej grupy limitowej 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postaci do stosowania doustnego), w której podstawą limitu jest lek Valcyte w postaci tabletek i wydawanie go pacjentom za odpłatnością ryczałtową i uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości, natomiast Prezes Agencji wydał opinię negatywną.

Technologia wnioskowana była oceniana we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- W 2018 i 2021 r., we wskazaniach: dla postaci leku – tabletki: zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina- Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; a dla postaci leku – proszek do sporządzania roztworu doustnego: 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.
- W 2019 i 2022 r., we wskazaniach: 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 oraz zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania valganciclovirum w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.

Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktu leczniczego Valcyte

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
Technologia oceniania	
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.²	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych walgancyklowiru (Valcyte) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych przez okres do 100 dni po przeszczepie, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na podobną do gancyklowiru efektywność kliniczną w zakresie profilaktyki reakcji odrzucania lub utraty przeszczepu, choroby oraz zespołu CMV, przy jednoczesnym zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa. Walgancyklowir jest obecnie jedynym podawanym</p>

² http://www.oid.gov.pl/assets/files/Rada/stanowisko_rk_aotm_12_04_2009_walgancyklowir_Valcyte.pdf (data dostępu 03.10.2023 r.)

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
	doustnie lekiem zarejestrowanym w Polsce w profilaktyce zakażeń CMV u biorców narządów mięsaszowych. W perspektywie 3 miesięcy zalecanej profilaktyki koszty są podobne do stosowanego dożylnie gancyklowiru. Wobec tego celowe jest finansowanie walgancyklowiru ze środków publicznych.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/2011 z dnia 18 lipca 2011 r.³	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Valcyte (walgancyklowir) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek w okresie do 200 dnia po przeszczepie, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej przedłużone do 200 dni profilaktyczne stosowanie walgancyklowiru po transplantacji nerki zapobiega odległemu wystąpieniu bezpośrednich i pośrednich niepożądanych efektów zakażenia wirusem cytomegalii przy akceptowalnym, niższym od progu 3 x PKB per capita, wskaźniku efektywności kosztowej. W stanowisku 12/04/2009 z 16 lutego 2009 r. Rada rekomendowała finansowanie ze środków publicznych walgancyklowiru (Valcyte®) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsaszowych przez okres do 100 dni po przeszczepie, w ramach wykazu leków refundowanych.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 228/2013 z dnia 28 października 2013 r.⁴	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte (Valganciclovirum) we wskazaniach wymienionych w zleceniu przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, z wyłączeniem jednakże wskazania atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą, mającego z punktu widzenia analizy retrospektywnej charakter jednostkowego zdarzenia klinicznego, bez podstaw do jego uogólniania.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Leczenie stosowanym doustnie produktem leczniczym Valcyte w zawiesinie á 50 mg/ml, zarówno u osób dorosłych jak i przede wszystkim u dzieci jest w wymienionych wskazaniach skuteczną alternatywą dla dożylnego podawania gancyklowiru, stosowanego z reguły w pierwszej linii leczenia. Walgancyklowir jako preparat stosowany doustnie charakteryzuje się wyższą przyswajalnością w porównaniu z gancyklowirem, którego jest pochodną. W dostępnych źródłach istnieją dowody na porównywalną skuteczność podawania gancyklowiru i walgancyklowiru. W przypadkach zakażeń CMV opornych na gancyklowir może być stosowany foskarnet, cechujący się jednakże większą toksycznością.</p> <p>W dostępnych źródłach nie zidentyfikowano faktu rejestracji wancyklowiru w postaci zawiesiny we wskazaniach będących przedmiotem zlecenia, ale odnaleziono dane wskazujące na stosowanie off-label w praktyce klinicznej leku Valcyte w wymienionych wskazaniach. Nie zaleca się natomiast kruszenia tabletek zawierających wancyklowir (dopuszczonych do obrotu w Polsce) celem przygotowania w ten sposób zawiesiny do podania dzieciom, ze względu na trudności precyzyjnego wówczas dawkowania leku. Niedogodność tego typu nie ma miejsca przy stosowaniu gotowej zawiesiny. Dane dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Valcyte wskazują, że jest to lek dla którego istnieją dane dotyczące bezpiecznego stosowania u pacjentów z obniżoną odpornością w profilaktyce i leczeniu zakażeń CMV. Głównym działaniem toksycznym, ograniczającym wielkość dawki i długość stosowania, jest możliwość uszkodzenia szpiku kostnego, czyli potencjalne działanie mielosupresyjne oraz możliwe szkodliwe działanie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Istnieją kontrowersje dotyczące stosowania wancyklowiru u pacjentów po przeszczepie wątroby. Dla populacji pediatrycznej dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są ograniczone, jednak powszechnie stosowane, a w niektórych krajach na świecie zarejestrowane jest podawanie leku u dzieci powyżej 4 m.ż. W dostępnych zestawieniach brak jest wartości rozliczonych zgód łącznie na import docelowy Valcyte w zawiesinie. Podana jest jedynie wartość, na którą wydano zgody, co nie jest odzwierciedleniem realnych wydatków poniesionych przez NFZ w zakresie finansowania produktu leczniczego Valcyte. Wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację na podstawie przekazanych danych nie jest tym samym możliwe do przeprowadzenia.</p>
Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 152/2013 z dnia 28 października 2013 r.⁵	Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Valcyte, zawiesina a 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

³ https://www.old.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-62-2011-Valcyte_CMV/Stanowisko_62_2011_Valcyte_CMV.pdf (data dostępu 03.10.2023 r.)

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/190/SRP/U_32_517_131028_stanowisko_228_Valcyte.pdf (data dostępu 03.10.2023 r.)

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/190/REK/RP_152_2013_Valcyte.pdf (data dostępu 03.10.2023 r.)

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach ww. procedury produktu leczniczego Valcyte, zawiesina a 50 mg/ml we wskazaniu: atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte w zawieszynie a 50 mg/ml we wskazaniach wymienionych w zleceniu przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, z wyłączeniem wskazania atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.⁶	<p>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.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę stanowiska z dnia 18 czerwca 2012 r. Rada nadal uważa za zasadne finansowanie tych produktów leczniczych w zakresie wskazań objętych zleceniem MZ, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 125/2014 z dnia 5 maja 2014 r.⁷	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię z 2 grudnia 2013 r. dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valganciclovirum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Dowody naukowe, zalecenia towarzystw naukowych, w tym Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, wskazują na zasadność podtrzymania opinii Rady z dnia 2 grudnia 2013 r. dotyczącej objęcia refundacją leków zawierających ww. substancję, które są powszechnie stosowane w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii po transplantacji, także po przeszczepieniu szpiku, tkanek lub komórek, do co najmniej 110 dni po transplantacji.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 52/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 r.⁸	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Valcyte (walgancyclovirum), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka a 12 g, kod EAN: 5902768001082, we wskazaniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> „Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszkowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie; Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie”, w ramach istniejącej grupy limitowej 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyclovirum – postacie do stosowania doustnego), w której podstawą limitu jest lek Valcyte w postaci tabletek i wydawanie go pacjentom za odpłatnością ryczałtową. <p>Uzasadnienie:</p> <p>Obecnie w Polsce refundowany jest w takich samych wskazaniach, za opłatą ryczałtową, walgancyclovirum (Valcyte) w tabletkach, którego efektywność została udowodniona naukowo. U niektórych chorych niemożliwe jest podanie walgancycloviru w formie tabletek, ze względu na problemy z polykaniem lub koniecznością zmniejszenia dawki leku. Są to głównie małe dzieci oraz chorzy, u których zalecane jest stosowanie obniżonej dawki, mniejszej niż 450 mg/dobę, np. u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi 10-40 ml/min oraz u chorych dializowanych. Udowodniono równoważność tych dwóch postaci farmaceutycznych walgancycloviru. Cena dziennej dawki leku w proszku jest minimalnie mniejsza dla płatnika publicznego, w porównaniu z postacią tabletkową leku i wiąże się (...) (pacjent będzie musiał wykupić do 5 opakowań Valcyte w proszku miesięcznie). Z powodu małej wielkości populacji docelowej dla walgancycloviru w postaci proszku, nie należy się spodziewać, że jego udział w obrocie ilościowym w tej grupie limitowej przekroczy 15%. Wszystkie wytyczne 10 agencji HTA oraz organizacji i towarzystw zajmujących się problemami transplantacyjnymi (prócz kanadyjskiej rekomendacji (CPS 2013), odnosiły się pozytywnie do stosowania walgancycloviru doustnie (bez rozróżnienia między tabletkami a proszkiem) w profilaktyce CMV u pacjentów po</p>

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_37_569_131202_opinia_329_zakazenia_po_przeszczepie.pdf (data dostępu 03.10.2023 r.)

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/104/ORP/U_16_261_140428_opinia_125_valganciclovirum_off_label_art_40.pdf (data dostępu 03.10.2023 r.)

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/030/REK/RP_32_2015_Valcyte.pdf (data dostępu 03.10.2023 r.)

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
	<p>przeszczepieniu narządu mięszzowego. Wytyczne różnią się pod względem rekomendowanej długości podawania leku – większość (amerykańskie ASTS+ AST 2013 i CCHMC 2013, międzynarodowa TTS 2013, brytyjska BTS 2011, australijska KHA-CARI 2011, polska PTT 2010) zaleca okres do 6 miesięcy (lub 200 dni), a tylko 3 (amerykańska AASLD+ AST 2012-2013, kanadyjska CSTCW 2005 i międzynarodowa KDIGO 2009) ograniczają okres podawania leku do 3 miesięcy. Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Valcyte (walgancyklowir). Wszystkie rekomendacje (szkocka/SMC 2010, francuska/HAS 2013, walijska/AWMSG 2011) odnoszą się pozytywnie do stosowania leku w ramach postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV. Jedynie walijska rekomendacja (AWMSG) z 2011 r. ogranicza refundowanie wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować walgancyklowiru w postaci tabletek doustnych lub z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Valcyte jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), w tym w 3 krajach o PKB per capita, zbliżonym do Polski (Grecja, Portugalia i Węgry).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa nr 32/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 r.⁹</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Valcyte (walgancyklowir), proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 butelka a 12 g, kod EAN: 5902768001082 ze względu na wiarygodność przedstawionych opracowań we wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie; 2. Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie; z kategorią dostępności: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej: 116.0, Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postaci do stosowania doustnego. <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Valcyte na proponowanych warunkach. W ramach przedstawionej dokumentacji wnioskodawca wykonał porównanie z jedną technologią alternatywną (walgancyklowir w tabletkach), która we wnioskowanej populacji docelowej jest de facto niemożliwa do zastosowania z przyczyn obiektywnych. Nie wykonano natomiast porównania z adekwatnym komparatorem, tj. gancyklowirem podawanym dożylnie i walgancyklowirem podawanym w warunkach szpitalnych. Oszacowania przeprowadzone przez Agencję wskazują, że stosowanie gancyklowiru jest związane z niższymi kosztami, a istniejące ograniczenia przedstawionych przez wnioskodawcę analiz farmakoekonomicznych uniemożliwiają wiarygodną ocenę kosztów obu terapii i wpływ decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej na budżet płatnika publicznego. Biorąc jednak pod uwagę populację, dla której stosowanie roztworu doustnego może pozwolić na zastosowanie adekwatnej terapii (w tym szczególnie populacji dziecięcej), Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją ocenianej terapii pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do kosztu gancyklowiru, lub zagwarantowania w ramach instrumentu dzielenia ryzyka, że ewentualne przekroczenie kosztów terapii zostanie zwrócone (przekroczenie powinno być oszacowane dla każdego pacjenta oddzielnie i powinno polegać na określeniu dziennego dawkowania i kosztu gancyklowiru i walgancyklowiru wynikającego z dawkowania, gdyby je zastosować alternatywnie u danego pacjenta, a następnie wskazaniu, że różnica między kosztami dziennego dawkowania podlegałaby zwrotowi).</p>
Wskazanie pozarejestacyjne	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2018 z dnia 10 grudnia 2018 r.¹⁰</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną valganciclovirum we wskazaniach pozarejestacyjnych, dla postaci leku – tabletki: zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina- Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; a dla postaci leku – proszek do sporządzania roztworu doustnego: 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.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Valgancyklowir jest prolekiem przeznaczonym do podawania doustnego, który w organizmie pacjenta jest przekształcany do gancyklowiru. Objawowe infekcje wirusami cytomegalii i Epsteina-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 nie wymagających hospitalizacji doustne stosowanie valgancyklowiru jest wygodniejszą formą podawania leku w porównaniu z dożylnymi iniekcjami gancyklowiru. W okresie od poprzedniej opinii Rady z 2016 roku opublikowano 2 rekomendacji</p>

⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/030/REK/RP_32_2015_Valcyte.pdf (data dostępu 03.10.2023 r.)

¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/011/ORP/U_46_462_181210_opinia_322_valganciclovirum_off_label cykl.pdf (data dostępu 03.10.2023 r.)

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
	dotyczących leczenia zakażenia wirusem CMV u pacjentów po przeszczepie (TSI 2018, BTS 2015). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leczenia zakażeń wirusem EBV po transplantacji narządów oraz rekomendacji dotyczących leczenia zakażeń wirusem CMV lub wirusem EBV po transplantacji szpiku. Nowe dane odnalezione w trakcie obecnego postępowania nie zmieniają wniosku Rady względem poprzedniej opinii.
Opinia Rady Przejrzystości nr 96/2019 z dnia 15 kwietnia 2019 r.¹¹	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną dalszą refundację leków zawierających substancję czynną valganciclovirum we wskazaniu pozarejestrycyjnym: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W dniu 16 maja 2016 roku wydane zostały dwie pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 151/2016 oraz 152/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej valganciclovirum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie; • zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania valganciclovirum w stałej doustnej postaci farmaceutycznej. <p>Pierwsze wskazanie dotyczyło valganciclovirum w postaci tabletek powlekanych (produkty lecznicze Sperart, Valcyclox, Valhit), natomiast drugie walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (Valcyte). W wyniku przeprowadzonej analizy aktualnego piśmiennictwa odnaleziono polskie wytyczne dotyczące postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii (Rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii. Zalecenia polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych -PTEILCHZ 2016), w tym dotyczące postępowania w zakażeniach wirusem CMV u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. W ramach aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Tym samym najbardziej aktualne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa walgancyklowiru w analizowanej populacji pacjentów znajdują się w raporcie nr BOR.434.13.2016. Brak zmian w zakresie rekomendacji w przedmiotowym wskazaniu uzasadnia utrzymanie pozytywnej opinii Rady w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną valganciclovirum.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 126/2021 z dnia 30 sierpnia 2021 r.¹²	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną valganciclovirum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. (dla postaci leku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • tabletki: <ul style="list-style-type: none"> ○ zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; ○ o zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; • proszek do sporządzania roztworu doustnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej; ○ o zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej. <p>Uzasadnienie:</p> <p>W 2016 i 2018 roku RP wydała pozytywne opinie (nr 38/2016 oraz nr 322/2018) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej walgancyklowiru we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: w leczeniu zakażeń wirusem cytomegalii lub Epsteina-Barra, po transplantacji narządów lub szpiku. Walgancyklowir jest prolekiem przeznaczonym do podawania doustnego, który w organizmie pacjenta jest przekształcany do gancyklowiru. Objawowe infekcje wirusami cytomegalii i Epsteina-Barr u pacjentów z przeszczepionymi narządami mają często, ze względu na immunosupresję, ciężki przebieg. Leczone są w takich przypadkach w warunkach szpitalnych, a wówczas lekiem z wyboru jest gancyklowir podawany dożylnie. U pacjentów niewymagających hospitalizacji doustne stosowanie walgancyklowiru jest wygodniejszą formą podawania leku, w porównaniu z dożylnymi iniekcjami gancyklowiru. Podobnie jak w opracowaniu z</p>

¹¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/u_15_125_190415_o_96_valganciclovirum_off_label_cykl.pdf (data dostępu 03.10.2023 r.)

¹² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_41_241_30082021_o_126_valganciclovirum_off_label_zacz.pdf (data dostępu 03.10.2023 r.)

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
	<p>2018 roku (OT.4321.28.2018), w wyniku aktualizacji przeglądu nie odnaleziono nowych badań dotyczących stosowania walgancyklowiru w leczeniu zakażenia CMV lub EBV. Wyniki przedstawionej w opracowaniu z 2015 r. (AOTMiT-BOR-434-21/2015) metaanalizy Vaziri 2014 wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic między walgancyklowirem i gancyklowirem w zakresie eliminacji wirerii u pacjentów po przeszczepie narządów litych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 46/2022 z dnia 14 marca 2022 r.¹³</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną valganciclovirum we wskazaniu pozarejestryjnym: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 96 z roku 2019, dotycząca stosowania walgancyklowiru we wnioskowanych wskazaniach, była pozytywna. W aktualizowanym opracowaniu AOTMiT, brak jest nowych dowodów naukowych które mogłyby wpłynąć na zmianę wnioskowania. Lek wymieniany jest w międzynarodowych wytycznych. Uwzględniając powyższe Rada uznaje za zasadne kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną walgancyklowir we wskazaniach: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.</p> <p>Uwaga Rady: Ze względu na możliwe poważne działania niepożądane walgancyklowiru, Rada zwraca uwagę na możliwe większe bezpieczeństwo stosowania letermowiru w profilaktyce CMV (wskazane również w wytycznych NICE 2019 jak i ASTCT 2021).</p>
Osobna grupa limitowa	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 293/2018 z dnia 5 listopada 2018 r.¹⁴</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Valcyte (valganciclovirum) w proszku, w ramach osobnej grupy limitowej, we wskazaniach: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów miękkich – 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 przeszczepem 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.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Lek Valcyte w postaci tabletek nie może być stosowany u małych dzieci, które wymagają niższych dawek i które nie mogą połykać tabletek. Z uwagi na wzrost liczby transplantacji u małych dzieci stosowanie formy proszkowej umożliwiającej sporządzenie zawiesiny, którą można podawać takim pacjentom. Jednak podmiot odpowiedzialny nie określił populacji, która miałaby być objęta refundacją, w przypadku osobnej grupy limitowej. Dostępne dowody wskazują, iż lek Valcyte w formie proszku w działaniu nie różni się istotnie od działania tego leku w formie tabletki. Wydzielenie osobnej grupy limitowej dla leku w postaci w proszku spowoduje istotny wzrost kosztów dla płatnika publicznego. Nie jest możliwe, przy tak założonych warunkach dla nowej grupy limitowej, oszacowania populacji pacjentów, którzy mieliby tę postać leku przyjmować, a populacja ta może istotnie wzrosnąć w stosunku do obecnie stosującej tą postać leku.</p>

¹³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2022/ORP/U_11_75_14032022_o_46_valganciclovirum_off-label_cykl_zacz.pdf

¹⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/203/ORP/U_41_414_181105_opinia_293_VALCYTE_odrebna%20grupa.pdf

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 29.09-2.10.2023 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Epidemiologii i Leczenia Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ), <http://www.pteilchz.org.pl/>
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP), <https://ptp.edu.pl/>
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), <https://www.escmid.org/>
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), <https://www.rcog.org.uk/>
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/guidance>,
- Infectious Disease Society of America (IDSA), <https://www.idsociety.org/>
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (ESBMT) (<https://www.ebmt.org/>)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>
- Canadian Pediatric Society (CPS), <https://cps.ca/en/>

W wyniku wyszukiwania włączono 5 dokumentów opisujących wytyczne dot. cCMV (wrodzonej choroby spowodowanej przez cytomegalowirusa, ang. *congenital cytomegalovirus infection*): polskie PTEiLChZ 2016, międzynarodowe ICCRG 2017, europejskie European Expert Consensus 2017 oraz kanadyjskie CPS 2020 i SOGC 2021. Wszystkie wyżej wymienione wytyczne wskazują walgancyklowir w formie doustnej jako jeden z leków zalecanych przy leczeniu cCMV. We wszystkich dokumentach zaleca się stosowanie walgancyklowiru u noworodków z cCMV jedynie w przypadku choroby o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego. Wytyczne sugerują stosowanie terapii 6-miesięcznej przy dawkowaniu 16 mg/kg m.c. dwa razy na dobę. Możliwe jest też stosowanie dożylnego gancyklowiru. ICCRG 2017 oraz SOGC 2021 wymieniają podawanie u pacjentek w ciąży walgancyklowiru (w przypadku ICCRG 2017 również acyklowiru) w profilaktyce i leczeniu cCMV płodu. Walgancyklowir i gancyklowir nie są zalecane ze względu na potencjalne właściwości toksyczne i teratogenne.

Odnaleziono 2 dokumenty mówiące o stosowaniu walgancyklowiru w leczeniu oportunistycznych infekcji (w tym CMV) związanych z HIV: PTN AIDS 2023 oraz NIH/HMAIDSA 2021 (aktualizacja części poświęconej CMV). W przypadku najczęściej pojawiającego się zakażenia CMV – CMVR (cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, ang. *CMV-Retinitis*), dostępnymi opcjami leczenia są doustny walgancyklowir oraz gancyklowir i foskarnet dożylnie lub doraźnie (w przypadku choroby mogącej skutkować utratą wzroku). Również w przypadku zakażeń jelita, błony śluzowej żołądka czy przełyku wywołanych przez CMV, możliwe jest stosowanie walgancyklowiru, gancyklowiru czy też foskarnetu. Jedynie w przypadku zajęcia OUN zalecaną terapią jest leczenie skojarzone gancyklowiru z foskarnetem.

Odnaleziono 7 dokumentów traktujących o chorobach infekcyjnych (w tym CMV) w przypadku przeszczepów, gdzie odnosi się do terapii walgancyklowirem. Wytyczne te dotyczą:

- HSCT (przeszczep komórek krwiotwórczych, ang. *hematopoietic stem cell transplantation*): ASTCT 2021, ECIL-7 2019, PTEiLChZ 2016, PTOK 2020
- SOT (przeszczepienie narządu litego, ang. *solid organ transplantation*): IDSTS 2018, AST/IDCOP 2019
- HSCT i SOT: GITMO/SITO/AMCLI 2019

W wytycznych ASTCT 2021, ECIL-7 2019, PTEiLChZ 2016 i PTOK 2020 znalazły się rekomendacje dotyczące stosowania walgancyklowiru, gancyklowiru i foskarnetu (oprócz PTOK 2020) w leczeniu zakażeń CMV przy HSCT. Odnaleziono też wytyczne (ASTCT 2021 i GITMO/SITO/AMCLI 2019) sugerujące możliwość stosowania letermowiru w przypadku profilaktyki przeciwwirusowej po HSCT. GITMO/SITO/AMCLI 2019 wymieniają walgancyklowir i acyklowir jako opcje leczenia dla pacjentów z wysokim ryzykiem infekcji CMV.

Autorzy wytycznych IDSTS 2018, AST/IDCOP 2019 oraz GITMO/SITO/AMCLI 2019 wskazali walgancyklowir w formie doustnej (900 mg 2xdzień) i gancyklowir w formie dożylnej (5 mg/kg 2xdzień) jako terapie pierwszej linii w leczeniu zakażeń CMV po przeszczepie narządu litego. IDSTS 2018, AST/IDCOP 2019 zalecają stosowanie foskarnetu w leczeniu drugiej linii.

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

Żadne z wytycznych nie odnosiły się do postaci walgancyklowiru: forma doustna w postaci płynnej lub tabletek. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
<p>European Expert Consensus 2017 Konflikt interesów: brak konfliktu interesów Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z wrodzonym zakażeniem wirusem cytomegalii – cCMV (ang. congenital cytomegalovirus infection)</u></p> <p>Dzieci z cCMV z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) powinny przyjmować leki przeciwwirusowe (A, 1). Stwierdzono umiarkowane korzyści 6-miesięcznej terapii walgancyklowirem w porównaniu do terapii 6-tygodniowej u dzieci (B, 2). W przypadku braku objawów ze strony OUN, nie ma jednoznacznego wskazania czy okres leczenia 6 miesięcy jest korzystniejszy dla pacjenta (B, 2). Zaleca się podanie walgancyklowiru w formie doustnej. W przypadku niemożności podania drogą doustną lub w przypadku niepewności zdolności absorpcji substancji czynnej przez układ pokarmowy, zaleca się podanie dożylnie gancyklowiru (A, 1).</p> <table border="1" data-bbox="373 707 1444 1267"> <thead> <tr> <th data-bbox="373 707 815 748">Objawy choroby</th> <th data-bbox="815 707 1444 748">Rekomendowane leczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="373 748 815 815">OUN (np. mikrocefalia, zwężenie OUN, zapalenie naczyń siatkówki)*</td> <td data-bbox="815 748 1444 815">gancyklowir/walgancyklowir (A, 1) przez 6 miesięcy (B, 2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 815 815 904">inne poważne objawy: zagrażająca życiu albo poważna choroba niezwiązana z OUN obejmująca jeden albo więcej narządów*</td> <td data-bbox="815 815 1444 904">gancyklowir/walgancyklowir (B, 1) przez minimum 6 tygodni do 6 miesięcy (B, 2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 904 815 1016">łagodny przebieg choroby: pojedynczy przypadek albo przejściowa choroba (np. żółtaczką, wybroczyny, niska waga urodzeniowa)*</td> <td data-bbox="815 904 1444 1016">brak leczenia (C, 2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1016 815 1106">brak klinicznych albo biochemicznych objawów choroby (niezależnie od wykrytej wirerii CMV)*</td> <td data-bbox="815 1016 1444 1106">brak leczenia (D, 1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1106 815 1151">Odosobniony przypadek deficytu słuchu**</td> <td data-bbox="815 1106 1444 1151">gancyklowir/walgancyklowir (C, 1) przez 6 miesięcy (B, 2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1151 815 1267">Umiarkowany przebieg choroby (np. pacjenci z długoterminowymi nieprawidłowościami hematologicznymi lub biochemicznymi**)</td> <td data-bbox="815 1151 1444 1267">Po konsultacji ze specjalistą (C, 2), możliwe leczenie przez minimum 6 tygodni do 6 miesięcy (B, 2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*konsensus **opinia większości Ocena jakości dowodów: A – dowody wysokiej jakości – kolejne opublikowane badania z niskim prawdopodobieństwem będą miały wpływ na pewność oceny skutków działań B – dowody umiarkowanej jakości – kolejne opublikowane badania będą prawdopodobnie miały wpływ na pewność oceny skutków działań C – dowody niskiej jakości – kolejne opublikowane badania z dużym prawdopodobieństwem będą miały wpływ na pewność oceny skutków działań D – dowody bardzo niskiej jakości – duża niepewność wyników Siła zaleceń: 1 – silne zalecenie 2 – słabe zalecenie</p>	Objawy choroby	Rekomendowane leczenie	OUN (np. mikrocefalia, zwężenie OUN, zapalenie naczyń siatkówki)*	gancyklowir/ walgancyklowir (A, 1) przez 6 miesięcy (B, 2)	inne poważne objawy: zagrażająca życiu albo poważna choroba niezwiązana z OUN obejmująca jeden albo więcej narządów*	gancyklowir/ walgancyklowir (B, 1) przez minimum 6 tygodni do 6 miesięcy (B, 2)	łagodny przebieg choroby: pojedynczy przypadek albo przejściowa choroba (np. żółtaczką, wybroczyny, niska waga urodzeniowa)*	brak leczenia (C, 2)	brak klinicznych albo biochemicznych objawów choroby (niezależnie od wykrytej wirerii CMV)*	brak leczenia (D, 1)	Odosobniony przypadek deficytu słuchu**	gancyklowir/ walgancyklowir (C, 1) przez 6 miesięcy (B, 2)	Umiarkowany przebieg choroby (np. pacjenci z długoterminowymi nieprawidłowościami hematologicznymi lub biochemicznymi**)	Po konsultacji ze specjalistą (C, 2), możliwe leczenie przez minimum 6 tygodni do 6 miesięcy (B, 2)
Objawy choroby	Rekomendowane leczenie														
OUN (np. mikrocefalia, zwężenie OUN, zapalenie naczyń siatkówki)*	gancyklowir/ walgancyklowir (A, 1) przez 6 miesięcy (B, 2)														
inne poważne objawy: zagrażająca życiu albo poważna choroba niezwiązana z OUN obejmująca jeden albo więcej narządów*	gancyklowir/ walgancyklowir (B, 1) przez minimum 6 tygodni do 6 miesięcy (B, 2)														
łagodny przebieg choroby: pojedynczy przypadek albo przejściowa choroba (np. żółtaczką, wybroczyny, niska waga urodzeniowa)*	brak leczenia (C, 2)														
brak klinicznych albo biochemicznych objawów choroby (niezależnie od wykrytej wirerii CMV)*	brak leczenia (D, 1)														
Odosobniony przypadek deficytu słuchu**	gancyklowir/ walgancyklowir (C, 1) przez 6 miesięcy (B, 2)														
Umiarkowany przebieg choroby (np. pacjenci z długoterminowymi nieprawidłowościami hematologicznymi lub biochemicznymi**)	Po konsultacji ze specjalistą (C, 2), możliwe leczenie przez minimum 6 tygodni do 6 miesięcy (B, 2)														
<p>PTEILChZ 2016 (Polska) Konflikt interesów: nie przedstawiono Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p><u>Leczenie zakażeń CMV</u></p> <p><u>Nabyte zakażenie CMV u osób immunokompetentnych</u> U osób immunokompetentnych zaleca się leczenie łagodzące objawy kliniczne.</p> <p><u>Wrodzone zakażenie CMV</u> Terapia 6-tygodniowa walgancyklowirem powoduje zmniejszenia odsetka uszkodzenia słuchu oraz skutkuje poprawą rozwojową w przypadku CMV z objawami ze strony OUN. Terapia 6-miesięczna walgancyklowirem jest korzystniejsza niż 6-tygodniowa: mniejszy odsetek niedosłuchu i lepsze wyniki neurorozwojowe. Aby kwalifikować się do leczenia przeciwwirusowego, noworodek powinien mieć objawowe zakażenie CMV. Nie zaleca się leczyć noworodków bez objawów lub z chorobą skąpoobjawową. W leczeniu zakażenia CMV stosuje się doustnie walgancyklowir (16 mg/kg co 12 h) lub dożylnie gancyklowir (5 mg/kg co 12 godzin).</p>														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	<p>• u noworodków należy wydłużyć odstęp między dawkami leku do 18 h. Leczenie walgancyklowirem możliwe jest w warunkach ambulatoryjnych. Należy monitorować stężenie leku we krwi oraz morfologię krwi obwodowej z rozmazem krwinek białych, próby czynnościowe wątroby i nerek podczas przyjmowania leków przeciwwirusowych. W przypadku wystąpienia neutropenii należy przerwać leczenie (< 500 komórek/ml), a następnie wznowić po poprawie wyników (> 800-1000 komórek/ml).</p> <p><u>Zakażenia CMV u pacjentów w immunosupresji (dotyczy w szczególności pacjentów po allo-HSCT (allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych, ang. hematopoietic stem cell transplantation)</u></p> <p>Przy kwalifikacji do allo-HSCT, należy określić status serologiczny CMV</p> <ul style="list-style-type: none"> dla pacjenta CMV-seronegatywnego występuje mniej powikłań przy dawcy CMV-seronegatywnym dla pacjenta CMV-seropozytywnego lepszym dawcą będzie osoba CMV-seropozytywna <p><u>Pacjenci przed i po allo-HSCT</u></p> <p>W przypadku aktywnego zakażenia CMV w okresie planowanego allo-HSCT, zaleca się opóźnienie przeszczepu do czasu zakończenia terapii przeciw CMV.</p> <p>W przypadku zakażenia CMV przed HSCT, należy rozważyć zastosowanie wtórnej profilaktyki anty – CMV w trakcie HSCT.</p> <p><u>Pacjenci z nowotworami hematologicznymi i po auto-HSCT (autogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych, ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)</u></p> <p>Zaleca się stosowanie leków przeciwwirusowych w chemioprophylaktyce, terapii wyprzedzającej lub terapii objawowej cytomegalii.</p> <p>Stosowane leki przeciwwirusowe przeciwko CMV to gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet i cidofowir.</p> <p>Do nowych leków przeciwwirusowych zaliczają się brincidofowir, letermowir i maribawir.</p> <p><u>Terapia wyprzedzająca</u></p> <p>W pierwszej linii terapii wyprzedzającej zalecane są gancyklowir i walgancyklowir.</p> <p>Lekami drugiej linii są: foskarnet (równie skuteczny co gancyklowir), cidofowir (niezbędne jest monitorowanie funkcji nerek) i terapia kombinowana gancyklowir z foskarnetem.</p> <p><u>Pacjenci po allo-HSCT</u></p> <p>Terapia wyprzedzająca zastosowana po wykryciu CMV jest skuteczna w zapobieganiu chorobie. Zazwyczaj trwa 2 tygodnie, a po zakończeniu nie powinno się wykrywać CMV we krwi pacjenta.</p> <p>W przypadku obecności CMV po 2 tygodniach terapii, zaleca się zastosowanie terapii podtrzymującej.</p> <p><u>Leczenie objawowej CMV</u></p> <p>Pacjenci po allo-HSCT i leczeni alemtuzumabem powinni przyjmować terapię przeciwwirusową.</p> <p>Po allo-HSCT stosuje się gancyklowir albo foskarnet.</p> <p>W przypadku zapalenia płuc zaleca się gancyklowir lub foskarnet. Należy rozważyć podanie IVIG (dożylne preparaty immunoglobulinowe, ang. <i>intravenous immunoglobulines</i>) w terapii skojarzonej.</p> <p>W innych przypadkach i typach CMV, zaleca się dożylnie gancyklowir lub foskarnet, bez IVIG.</p> <p>W drugiej linii CMV, możliwe jest stosowanie cidofowiru lub kombinacji dożylnego gancyklowiru i foskarnetu. Leczenie trwa zazwyczaj 21-28 dni terapii indukcyjnej oraz 4 tygodnie terapii podtrzymującej.</p> <p><u>Pacjenci zakażeni HIV</u></p> <p>Najczęstszą postacią choroby CMV u dzieci z AIDS (zespół nabytego niedoboru odporności, ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>) jest cytomegalia uogólniona, a u dorosłych zapalenie siatkówki. Zaleca się stosowanie gancyklowiru przez minimum 6 tygodni.</p> <p>Po przechorowaniu zaleca się profilaktykę wtórną.</p> <table border="1" data-bbox="373 1525 1442 1960"> <thead> <tr> <th>Zakażenie CMV</th> <th>Rekomendowane leczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nabyte u osób immunokompetentnych</td> <td>objawowe; brak wskazań do leczenia przyczynowego</td> </tr> <tr> <td>Wrodzone</td> <td>gancyklowir (5 mg/kg/dawkę dożylnie co 12 godzin pod kontrolą stężenia leku we krwi) minimum 6 tygodni, do 6 miesięcy walgancyklowir (16 mg/kg/dawkę doustnie co 12 godzin pod kontrolą stężenia leku we krwi)</td> </tr> <tr> <td>Nabyte u osób w głębokiej immunosupresji (po HSCT)</td> <td>gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet, cidofowir, stosowane jako: chemioprophylaktyka, terapia wyprzedzająca lub terapia objawowej choroby CMV leki I linii: gancyklowir lub foskarnet (w zapaleniu płuc rozważyć dodanie IVIG lub Cytotec) leki II linii: cidofowir lub gancyklowir + foskarnet czas leczenia: 21-28 dni terapii indukcyjnej, a następnie 4 tygodnie terapii podtrzymującej</td> </tr> <tr> <td>AIDS z CD4+ < 50 kom/μl</td> <td>gancyklowir w terapii i profilaktyce wtórnej</td> </tr> </tbody> </table>	Zakażenie CMV	Rekomendowane leczenie	Nabyte u osób immunokompetentnych	objawowe; brak wskazań do leczenia przyczynowego	Wrodzone	gancyklowir (5 mg/kg/dawkę dożylnie co 12 godzin pod kontrolą stężenia leku we krwi) minimum 6 tygodni, do 6 miesięcy walgancyklowir (16 mg/kg/dawkę doustnie co 12 godzin pod kontrolą stężenia leku we krwi)	Nabyte u osób w głębokiej immunosupresji (po HSCT)	gancyklowir, walgancyklowir , foskarnet, cidofowir, stosowane jako: chemioprophylaktyka, terapia wyprzedzająca lub terapia objawowej choroby CMV leki I linii: gancyklowir lub foskarnet (w zapaleniu płuc rozważyć dodanie IVIG lub Cytotec) leki II linii: cidofowir lub gancyklowir + foskarnet czas leczenia: 21-28 dni terapii indukcyjnej, a następnie 4 tygodnie terapii podtrzymującej	AIDS z CD4+ < 50 kom/μl	gancyklowir w terapii i profilaktyce wtórnej
Zakażenie CMV	Rekomendowane leczenie										
Nabyte u osób immunokompetentnych	objawowe; brak wskazań do leczenia przyczynowego										
Wrodzone	gancyklowir (5 mg/kg/dawkę dożylnie co 12 godzin pod kontrolą stężenia leku we krwi) minimum 6 tygodni, do 6 miesięcy walgancyklowir (16 mg/kg/dawkę doustnie co 12 godzin pod kontrolą stężenia leku we krwi)										
Nabyte u osób w głębokiej immunosupresji (po HSCT)	gancyklowir, walgancyklowir , foskarnet, cidofowir, stosowane jako: chemioprophylaktyka, terapia wyprzedzająca lub terapia objawowej choroby CMV leki I linii: gancyklowir lub foskarnet (w zapaleniu płuc rozważyć dodanie IVIG lub Cytotec) leki II linii: cidofowir lub gancyklowir + foskarnet czas leczenia: 21-28 dni terapii indukcyjnej, a następnie 4 tygodnie terapii podtrzymującej										
AIDS z CD4+ < 50 kom/μl	gancyklowir w terapii i profilaktyce wtórnej										
ICCRG 2017	<p><u>Profilaktyka i leczenie cCMV u pacjentek w ciąży i noworodków</u></p> <p><u>Profilaktyka i leczenie cCMV u pacjentek w ciąży</u></p>										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Konflikt interesów: część autorów przedstawiła potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: 5th International Congenital Cytomegalovirus Conference and 15th International Cytomegalovirus/Betaherpesvirus Workshop</p>	<p>CMV HIG (hiperimmunizowana globulina, ang. <i>hyperimmune globulin</i>) nie powinna być stosowana rutynowo u kobiet w ciąży w celu zapobiegania (poziom 2C) i leczenia cCMV u płodu (poziom 2B).</p> <p>Nie zaleca się stosowania rutynowo terapii przeciwwirusowej w ciąży w celu zapobiegania (poziom 3) i leczenia cCMV u płodu (poziom 2C).</p> <p>Możliwe jest stosowanie przez kobiety w ciąży acyklowiru i walacyklowiru w leczeniu zdiagnozowanego cCMV płodu. Leki te wykazują się niską skutecznością przeciw-CMV.</p> <p>Foskarnet i cidofovir nie stanowią odpowiedniej terapii u kobiet w ciąży, ze względu na nefrotoksyczność i możliwą kancerogenność.</p> <p>Dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności walgancyklowiru i gancyklowiru w ciąży są ograniczone.</p> <p>Profilaktyka i leczenie cCMV u noworodków</p> <p>Zaleca się podawanie walgancyklowiru przez 6 miesięcy, jednak jedynie w przypadku cCMV u noworodków, u których wystąpiła choroba o objawach od umiarkowanych do poważnych. Zalecana dawka to doustnie 16/mg/kg m.c. dwa razy dziennie. Leczenie należy rozpocząć w trakcie pierwszego miesiąca życia (poziom 1).</p> <p>Nie zaleca się podawania leków przeciwwirusowych noworodkom z bezobjawową cCMV (poziom 3).</p> <p>Nie zaleca się rutynowego podawania leków przeciwwirusowych w przypadku bezobjawowego cCMV, gdzie występuje jedynie niedosłuch odbiorczy lub w przypadku noworodków z łagodnymi objawami cCMV (poziom 3).</p> <p><i>Poziom i jakość dowodów:</i></p> <p><i>Poziom 1 – dane pochodzące z co najmniej jednego zrandomizowanego badania klinicznego</i></p> <p><i>Poziom 2a – dane pochodzące niezrandomizowanych badań klinicznych</i></p> <p><i>Poziom 2b – dane pochodzące z analiz badań kohortowych albo serii przypadków</i></p> <p><i>Poziom 2c – dane z badań bez kontroli oraz z różnych punktów czasowych</i></p> <p><i>Poziom 3 – dowody oparte na opinii ekspertów na podstawie doświadczenia klinicznego, badań opisowych lub raportów ze spotkań ekspertów</i></p>
<p>SOGC 2021</p> <p>Konflikt interesów: część autorów przedstawiła potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p><u>Leczenie i profilaktyka cCMV w ciąży</u></p> <p>Zaleca się stosowanie walacyklowiru w przypadku wykrycia zakażenia pierwotnego w pierwszym trymestrze. Stosowanie walacyklowiru w dawce 8 g/dzień prowadzi do uzyskania terapeutycznych wartości w płynie owodniowym i krwi płodu (B, umiarkowane).</p> <p>Nie zaleca się stosowania HIG w ciąży w celu leczenia pierwotnego zakażenia CMV i zapobiegania cCMV (B, niska).</p> <p><u>Leczenie cCMV u noworodków</u></p> <p>Nie ma wystarczających dowodów przemawiających za stosowaniem leków przeciwwirusowych lub HIG w celu zmniejszenia następstw stwierdzonego cCMV.</p> <p>Są dowody przemawiające za terapią przeciwwirusową w konkretnych przypadkach symptomatycznego cCMV u noworodków (poziom dowodów I).</p> <p><i>Nie podano definicji siły zaleceń i jakości dowodów.</i></p>
<p>CPS 2020</p> <p>Konflikt interesów: nie przedstawiono</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p><u>Leczenie cCMV u noworodków</u></p> <p>Nie ma dowodów przemawiających za podaniem leków przeciwwirusowych w przypadku bezobjawowego CMV bez niedosłuchu odbiorczego.</p> <p>W łagodnym przebiegu CMV u noworodków, w przypadku których później zdiagnozowano niedosłuch odbiorczy, zaleca się konsultacje ze specjalistą chorób zakaźnych.</p> <p>W przypadku CMV o przebiegu umiarkowanym lub poważnym u noworodków, zauważono większe korzyści neurorozwojowe i poprawę słuchu ze stosowania leków przeciwwirusowych przez okres 6 miesięcy w porównaniu do 6 tygodni.</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej w czasie pierwszego miesiąca życia.</p> <p>Doustny walgancyklowir powinien być stosowany przez okres 6 miesięcy w dawce 16 mg/kg m.c. dwa razy dziennie.</p> <p>W przypadku poważnej choroby noworodka, możliwe jest zastosowanie pozajelitowego podania gancyklowiru przez okres 2-6 tygodni po czym jeżeli będzie taka możliwość, należy zmienić lek na doustny walgancyklowir.</p> <p><i>Nie podano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i></p>
<p>ECIL-7 2017 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p><u>Wytyczne postępowania w przypadku zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepieniu komórek macierzystych.</u></p> <p>W leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii zaleca się: terapię przeciwwirusową gancyklowirem podawanym dożylnie.</p> <p>Zamiast gancyklowiru można zastosować foskarnet, jeśli gancyklowir nie może być podawany z powodu jego toksyczności lub oporności na leki przeciwwirusowe (AIII).</p> <p>W leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia płuc (CIII) można rozważyć dodanie do terapii przeciwwirusowej immunoglobuliny lub globuliny hiperimmunologicznej.</p> <p>Cydofovir lub połączenie foskarnetu i gancyklowiru w pełnych dawkach można stosować jako terapię drugiego lub trzeciego rzutu w chorobie cytomegalii (BIIu).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>W przypadku objawów cytomegalii innych niż zapalenie płuc zaleca się dożylnie podanie gancyklowiru, walgancyklowiru lub foskarnetu bez dodatku immunoglobuliny lub globuliny hiperimmunizacyjnej (stopień BIIu). Można zastosować walgancyklowir zamiast dożylnego gancyklowiru lub foskarnetu (z wyjątkiem pacjentów z ciężką żółtkowo-jelitową GvHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, ang. graft versus host disease) (BIII).</i></p> <p><i>Cydofowir lub połączenie dożylnego gancyklowiru i foskarnetu można stosować jako terapie drugiego lub trzeciego rzutu w chorobie cytomegalii (BIIu).</i></p> <p><i>Stosowanie letermowiru jest zalecane w przypadku profilaktyki przeciwwirusowej po allo-HSCT (AI).</i></p> <p><i>Nie zaleca się stosowania letermowiru w celu leczenia CMV, ze względu na brak dowodów.</i></p> <p><u><i>Siła zaleceń:</i></u></p> <p><i>A: ESCMID zdecydowanie popiera stosowanie;</i></p> <p><i>B: ESCMID umiarkowanie popiera stosowanie;</i></p> <p><i>C: ESCMID w niewielkim stopniu popiera zalecenie dotyczące stosowania;</i></p> <p><i>D: ESCMID sprzeciwia się stosowaniu.</i></p> <p><u><i>Jakość dowodów</i></u></p> <p><i>Poziom I: dowody z co najmniej jednego właściwie zaprojektowanego RCT</i></p> <p><i>Poziom II: dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z kohortowych lub kontrolowanych badań (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka);</i></p> <p><i>Poziom III: dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisowe studia przypadków lub raporty komisji eksperckich</i></p> <p><u><i>Dodatkowy wskaźnik dla II poziomu jakości dowodów</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • r: metaanaliza lub przegląd systematyczny randomizowanych badań kontrolowanych; • t: wyniki z różnych kohort pacjentów lub pacjentów z podobną sytuacją immunologiczną; • h: grupa porównawcza jest kontrolą historyczną • u: niekontrolowana próba • a: opublikowany abstrakt (prezentowany na międzynarodowym sympozjum lub spotkaniu)
<p>PTOK 2020</p> <p>Konflikt interesów: w nie przedstawiono</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p><u>Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, okres potransplantacyjny, zakażenia:</u></p> <p><i>Na każdym etapie (zwłaszcza w ciągu pierwszych 100 dni po HSCT) konieczne jest dokładne monitorowanie zakażeń i niezwłoczne włączenie odpowiedniego leczenia.</i></p> <p><i>Szczególnie dużą rolę odgrywa wykrywanie bezobjawowych reaktywacji CMV i włączenie wyprzedzającego leczenia gancyklowirem lub walgancyklowirem.</i></p> <p><i>Chorzy po allo-HSCT powinni być poddani specjalnemu programowi szczepień ochronnych.</i></p> <p><i>Nie przedstawiono jakości dowodów naukowych i siły zaleceń.</i></p>
<p>ASTCT 2021:</p> <p>Konflikt interesów: nie przedstawiono</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące profilaktyki, monitorowania i terapii zakażeń w transplantacji krwi pepowinowej</u></p> <p><i>Rekomendowaną terapią w profilaktyce CMV jest letermowir (zalecany u dorosłych seropozytywnych w wieku ≥ 18 lat przez co najmniej pierwsze 100 dni). Chociaż nie ustalono optymalnego czasu trwania profilaktyki, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z profilaktyki po 100 dniach.</i></p> <p><i>Jeśli profilaktyka letermowiru nie jest możliwa, obowiązkowe jest częste monitorowanie wirerii i wczesne leczenie zapobiegawcze gancyklowirem, walgancyklowirem lub foskarnetem w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepie lub później, jeśli nastąpi opóźniona rekonstrukcja immunologiczna.</i></p> <p><i>Nie przedstawiono jakości dowodów naukowych i siły zaleceń.</i></p> <p><i>W dokumencie wskazano, że wytyczne napisane przez ekspertów CBT i chorób zakaźnych przedstawiają oparte na dowodach zalecenia.</i></p>
<p>GITMO/SITO/AMCLI 2019</p> <p>Konflikt interesów: część autorów przedstawiła potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: MSD</p>	<p><u>Leczenie CMV przy allo-HSCT oraz SOT</u></p> <p><u>Profilaktyka przeciwwirusowa w przypadku biorców allo-HSCT</u></p> <p><i>Profilaktyka przeciwwirusowa jest zalecana dla wszystkich biorców allo-HSCT (AI), od momentu przeszczepu do 100 dni po lub dłużej w przypadku dłuższej immunosupresji (BII)</i></p> <p><i>W CMV R-neg (biorczy CMV-seronegatywni, ang. <i>CMV-seronegative recipients</i>) zaleca się podanie wysokiej dawki acyklowiru albo walacyklowiru przez cały okres trwania profilaktyki (AII)</i></p> <p><i>W przypadku CMV R-poz (biorczy CMV-seropozytywni, ang. <i>CMV-seropositive recipients</i>) zaleca się rozpoczęcie terapii letermowirem od momentu przeszczepu przez 100 dni (AI). W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem infekcji CMV po 100 dniach, zaleca się przyjmowanie wysokich dawek acyklowiru i walacyklowiru (nie rekomenduje się stosowania letermowiru przez czas dłuższy niż 100 dni).</i></p> <p><u>Profilaktyka przeciwwirusowa w przypadku biorców SOT</u></p> <p><i>Brak silnych dowodów na skuteczność szerokiej profilaktyki lekami przeciwwirusowymi (IC).</i></p> <p><i>Zaleca się podawanie walgancyklowiru 450-900 g/dzień lub gancyklowir 5 g/kg/dzień, zależnie od funkcji nerek, u pacjentów wysokiego ryzyka: biorca jest R-neg, natomiast CMV D-poz (dawcy CMV-seropozytywni, ang. <i>CMV-</i></i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>seropositive donors</i>), u pacjentów w trakcie leczenia zapobiegającemu odrzuceniu przeszczepu, albo w przypadku R-poz gdy nie jest możliwe monitorowanie (BI).</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie profilaktyki 10 dni po przeszczepie przez okres 3-6 miesięcy (BII).</p> <p><u>Leczenie wyprzedzające w allo-HSCT</u></p> <p>Zaleca się włączenie gancyklowiru lub walgancyklowiru z foskarnetem w drugiej linii w przypadku stężenia CMV DNA > 10 000 kopii/ml w krwi pełnej lub CMV DNA > 1000 kopii/ml w osoczu (BIII).</p> <p>Nie zaleca się leczenia podtrzymującego z niższymi dawkami ze względu na możliwe wystąpienie oporności na leki (BIII).</p> <p><u>Leczenie wyprzedzające w SOT</u></p> <p>Zaleca się włączenie gancyklowiru lub walgancyklowiru z foskarnetem w drugiej linii w przypadku stężenia CMV DNA > 100 000 kopii/ml w krwi pełnej lub CMV DNA > 10 000 kopii/ml w osoczu (BIII).</p> <p><i>Jakość dowodów</i></p> <p><i>I: dowody z co najmniej jednego właściwie zaprojektowanego RCT</i></p> <p><i>II: dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z kohortowych lub kontrolowanych badań (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka);</i></p> <p><i>III: dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisowe studia przypadków lub raporty komisji eksperckich</i></p> <p><i>Siła zaleceń</i></p> <p><i>A: Występują dowody wysokiej jakości przemawiające za zaleceniem lub nie zaleceniem stosowania</i></p> <p><i>B: Występują dowody umiarkowanej jakości przemawiające za zaleceniem lub nie zaleceniem stosowania</i></p> <p><i>C: Występują dowody niskiej jakości przemawiające za zaleceniem lub nie zaleceniem stosowania</i></p>
IDSTS 2018	<p><u>Leczenie CMV w przypadku SOT (przeszczepienie narządu litego, ang. <i>solid organ transplantation</i>)</u></p> <p>Zaleca się stosowanie walgancyklowiru (900 mg co 12 h) lub dożylnie gancyklowir (5 mg/kg co 12 h) w pierwszej linii leczenia u dorosłych z prawidłowo funkcjonującymi nerkami (silne, umiarkowane)</p> <p>Walgancyklowir zaleca u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby, którzy mogą przyjmować leki doustnie (silne, umiarkowane).</p> <p>Dożylny gancyklowir zaleca się w przypadku poważnych objawów lub zagrażających życiu (silne, niskie).</p> <p>Doustny gancyklowir, acyklowir i walacyklowir nie są zalecane w leczeniu CMV (silne, umiarkowane).</p> <p>Zmniejszenie dawki zaleca się jedynie w przypadku pogorszenia funkcji nerek (silne, niskie).</p> <p>W przypadku nietolerancji walgancyklowiru lub gancyklowiru, zaleca się przyjmowanie foskarnetu (silne, bardzo niskie).</p> <p>W przypadku odpowiedzi klinicznej, możliwa jest zmiana z dożylnie podawanego gancyklowiru na doustny walgancyklowir (silne, umiarkowane).</p> <p>Należy kontynuować leczenie przez co najmniej 2 tygodnie, do czasu spadku stężenia CMV DNA (LLOQ < 200 IU/ml) w 1 lub 2 kolejnych próbkach (silne, umiarkowane).</p> <p>Drugorzędowa profilaktyka nie jest zalecana (słabe, niskie).</p> <p><i>Ocena jakości dowodów odbyła się na podstawie wytycznych GRADE.</i></p>
<p>AST/IDCOP 2019 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów przedstawiła potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą m.in. postępowania w leczeniu zakażeń cytomegalowirusem po przeszczepie narządu litego.</u></p> <p><i>Dorośli:</i></p> <p><i>Lekami przeciwwirusowymi pierwszego rzutu w leczeniu choroby CMV są podawany dożylnie gancyklowir i doustny walgancyklowir (900 mg 2x dzień) silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów.</i></p> <p><i>Zalecany leczeniem początkowym jest dożylny gancyklowiru w przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu choroby CMV (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów), z bardzo wysoką wiremią (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów) oraz z wątpliwym wchłanianiem z przewodu pokarmowego (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).</i></p> <p><i>Doustny walgancyklowir i dożylny gancyklowir są jednakowo skuteczne w leczeniu łagodnej do umiarkowanej choroby CMV (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów).</i></p> <p><i>Foskarnet i cydofowir są uważane za leki drugiego rzutu ze względu na wysokie ryzyko nefrotoksyczności. Czas trwania terapii przeciwwirusowej powinien być zindywidualizowany z uwzględnieniem ustąpienia objawów klinicznych i klirensu wirusologicznego.</i></p> <p><i>W przypadku podejrzenia opornego na gancyklowir CMV zaleca się podanie dożylnego gancyklowiru w wysokim stężeniu lub foskarnetu (słaba rekomendacja, niska do umiarkowanej jakości dowodów).</i></p> <p><i>Możliwe jest zastosowanie cidofowiru (słaba rekomendacja, niska jakość dowodów) lub letermowiru off-label (słaba rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów).</i></p> <p><i>Dzieci:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zaleca się dożylnie podanie gancyklowiru i doustnego walgancyklowiru w profilaktyce CMV, zapobiegawczemu leczeniu bezobjawowego zakażenia i leczeniu ustalonej choroby CMV. Dawkowanie walgancyklowiru u dzieci powinna być oparte na powierzchni ciała i czynności nerek (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).</p> <p>Doustny walgancyklowir jest zalecany w leczeniu bezobjawowej DNAemii CMV (silna rekomendacja, niska jakość dowodów).</p> <p>Dzieci leczone dożylnie gancyklowirem z chorobą CMV po przeszczepie narządu łitego mogą być przestawione na doustny walgancyklowir – stabilni pacjenci z obniżoną, dobrze kontrolowaną wiremią i po ustąpieniu objawów klinicznych (silna rekomendacja, niska jakość dowodów).</p> <p>Nie podano definicji siły zaleceń i jakości dowodów.</p>
<p>PTN AIDS 2023 Konflikt interesów: nie przedstawiono Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p>Leczenie zakażenia CMV u pacjentów zakażonych HIV <u>Zakażenia CMVR (cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, ang. CMV-Retinitis).</u></p> <p>W przypadku zmian położonych w 1 strefie siatkówki, bezpośrednio zagrażających utratą wzroku, terapią z wyboru powinno być leczenie miejscowe w połączeniu z walgancyklowirem podawanym doustnie w dawce 900 mg 1× dziennie.</p> <p>Możliwe jest podanie dogątkowe gancyklowiru lub foskarnetu.</p> <p>W przypadku zmian położonych obwodowo, nie ma dowodów świadczących o wyższość jednej terapii nad drugą, jednak ze względu na postać leku najczęściej stosuje się walgancyklowir doustnie.</p> <p>Leczenie CMVR obejmuje dwie fazy: indukcji i podtrzymania terapii.</p> <p>Faza indukcji i podtrzymania</p> <ul style="list-style-type: none"> • walgancyklowir – 900 mg 2xdzień przez 14-21 dni <ul style="list-style-type: none"> ○ następnie 900 mg 1xdzień • gancyklowir dożylnie – 7,5 mg/kg m.c. 2xdzień przez 14-21 dni <ul style="list-style-type: none"> ○ następnie 5-10 mg/kg m.c. 1xdzień lub walgancyklowir 900 mg/dzień • foskarnet dożylnie 90 mg/kg m.c 2× dzień przez 14-21 dni <ul style="list-style-type: none"> ○ następnie 90-120 mg/kg m.c 1× dzień • cidofowir dożylnie 5 mg/kg m.c 1xtydzień przez 14-21 dni <ul style="list-style-type: none"> ○ następnie 5 mg/kg m.c 1× 2 tygodnie <p><u>Zakażenia CMV zapalenia błony śluzowej żołądka</u></p> <p>Terapie przeciw cytomegalowirusowemu zapaleniu błony śluzowej żołądka jest identyczna z leczeniem indukcyjnym CMVR.</p> <p>W przypadku nasilonych objawów klinicznych utrudniających przyjmowanie i wchłanianie leków z przewodu pokarmowego, terapię należy rozpocząć od dożylnego podawania GCV lub foskarnetu, a następnie po uzyskaniu poprawy, kontynuować walgancyklowir.</p> <p><u>Zakażenia CMV z zajęciem OUN</u></p> <p>Brak randomizowanych badań dotyczących efektywności poszczególnych form terapii w przypadku zajęcia OUN. Zaleca się terapię skojarzoną gancyklowirem z foskarnetem w dawkach odpowiadających 50% dawek stosowanych w terapii indukcyjnej CMVR, a następnie kontynuację leczenia jednym lekiem. Nie określa się czasu leczenia.</p> <p>Nie podano jakości dowodów ani siły zaleceń.</p>
<p>NIH/HMAIDSA 2021</p>	<p>Leczenie zakażenia CMV u pacjentów zakażonych HIV <u>Zakażenia CMVR</u></p> <p>Zaleca się podanie doustnego walgancyklowiru (AI), dożylnego gancyklowiru (AI) lub indukcję dożylnym gancyklowirem poprzedzoną doustnym walgancyklowirem w terapii podtrzymującej (AI).</p> <p>Możliwa jest też terapia foskarnetem i cidofowirem, ale leki te wykazują wyższą toksyczność.</p> <p>Terapia indukcyjna</p> <p>Zaleca się dożylny gancyklowir (AI) albo doustny walgancyklowir (AI) przez 14-21 dni.</p> <p>W przypadku toksyczności na gancyklowir albo walgancyklowir możliwe jest podanie foskarnetu (BI) oraz rzadko cidofowir (CI).</p> <p>W przypadku poważnego zagrażającemu wzrokowi przebiegu choroby, możliwe jest podanie dogątkowe gancyklowiru lub foskarnetu raz na tydzień (AIII).</p> <p>W przypadku braku zmian zagrażających utracie wzroku, zaleca się podanie doustnego walgancyklowiru (AI) przez okres 3-6 miesięcy.</p> <p><u>Zakażenia wrzodziejącego zakażenia jelita grubego i przelyku spowodowane przez CMV</u></p> <p>Zaleca się stosowanie gancyklowiru przez 21-42 dni (CII) oraz zmianę na doustny walgancyklowir, o ile będzie taka możliwość (BI).</p> <p>Możliwe jest zastosowanie foskarnetu jako alternatywnego leczenia w przypadku toksyczności lub oporności (BIII).</p> <p>Doustny walgancyklowir zaleca się podawać u pacjentów z łagodnymi postaciami choroby (BIII).</p> <p><u>Leczenie zakażenia zapalenia płuc spowodowanego przez CMV</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Stosuje się leczenie dożylnym gancyklowirem lub foskarnetem (CIII)</p> <p><u>Leczenie zakażenia CMV z objawami neurologicznymi</u></p> <p>Część ekspertów zaleca stosowanie terapii skojarzonej dożylnie gancyklowir z dożylnym foskarnetem (CIII).</p> <p><i>Jakość dowodów</i></p> <p><i>I: dowody z co najmniej jednego właściwie zaprojektowanego RCT</i></p> <p><i>II: dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji lub badań kohortowych z istotnymi klinicznie długoterminowymi punktami końcowymi</i></p> <p><i>III: dowody na podstawie opinii ekspertów</i></p> <p><i>Siła zaleceń</i></p> <p><i>A: Silne zalecenie</i></p> <p><i>B: Umiarkowane zalecenie</i></p> <p><i>C: Słabe zalecenie</i></p>

Skróty: AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*); allo-HSCT – allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*); auto-HSCT – autogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*); cCMV – wrodzona cytomegalia (ang. *congenital CMV infection*); CMV D-poz – dawcy CMV-seropozytywni (ang. *CMV-seropositive donors*); CMV R-neg – biorcy CMV-seronegatywni (ang. *CMV-seronegative recipients*); HIG – hiperimmunizowana globulina (ang. *hyperimmune globulin*); IVIG – dożylnie preparaty immunoglobulinowe (ang. *intravenous immunoglobulines*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Valcyte we wskazaniach zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.igwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2 października 2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Valcyte” i „valganciclovirum”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne warunkowe. Należy mieć na uwadze, że w innych krajach (Francja i Portugalia) produkt leczniczy Valcyte występuje pod inną nazwą handlową tj. Rovalcyte. Odnalezione rekomendacje odnoszą się pozytywnie do stosowania leku Valcyte w ramach postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV. Rekomendacja AWMSG 2011 ogranicza refundowanie 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 uwagę na podawania walgancyklowiru tylko i wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami po przeszczepie oraz przez lekarzy doświadczonych w leczeniu HIV i CMV.

Tabela 5. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej walgancyklowiru w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2018 (Francja)	Leczenie początkowe i podtrzymujące zapalenia siatkówki wywołanego wirusem CMV u dorosłych pacjentów cierpiących na AIDS oraz profilaktyczne leczenie zakażeń CMV u dorosłych i dzieci (od urodzenia do 18 lat) bez wirusa CMV, którzy otrzymali przeszczep narządu od dawcy zakażonego CMV.	Rekomendacja pozytywna Francuska Agencja HAS, w oparciu o wyniki oceny skuteczności i koszty leczenia, wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania leku Rovalcyte (inna nazwa leku Valcyte) w postaci proszku do sporządzenia roztworu doustnego we wskazaniach zgodnych z ChPL, m.in. w postępowaniu leczenia początkowego i podtrzymującego zapalenia siatkówki wywołanego wirusem CMV u dorosłych pacjentów cierpiących na AIDS, profilaktycznego leczenia zakażeń CMV u dorosłych i dzieci (od urodzenia do 18 lat) bez wirusa CMV, którzy otrzymali przeszczep narządu od dawcy zakażonego CMV.
AWMSG 2011 (Walia)	Leczenie zakażenia wirusem CMV u chorych D+/B- po przeszczepie nerki	Rekomendacja pozytywna warunkowa AWMSG rekomenduje finansowania produktu leczniczego Valcyte w postaci proszku do sporządzenia roztworu doustnego w ramach 200 – dniowego postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV u chorych D+/B- po przeszczepie nerki, którzy nie mogą przyjmować walgancyklowiru w postaci tabletek doustnych lub z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. AWMSG uważa za niezasadne finansowanie leku Valcyte w powyższym wskazaniu w ramach „shared care” na terenie Walii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>SMC 2010, 2009 (Szkocja)</p>	<p>Leczenie choroby cytomegalii (CMV) u pacjentów CMV-ujemnych, którzy otrzymali przeszczep nerki od dawcy CMV-dodatniego oraz leczenie indukcyjne i podtrzymujące zapalenia siatkówki wywołanego wirusem cytomegalii (CMV) u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS).</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa SMC wydało w 2010 r. opinię dotyczącą 200 – dniowej terapii z użyciem walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzenia roztworu doustnego w profilaktyce zakażenia CMV u chorych po przeszczepie nerki. Ograniczenie odnosi się do podawania walgancyklowiru tylko i wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami po przeszczepie.</p> <p>Rekomendacja pozytywna warunkowa SMC wydało w 2009 r. opinię dotyczącą leczenia podtrzymującego zapalenia siatkówki wywołanego wirusem cytomegalii (CMV) u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS). Jego stosowanie powinno odbywać się pod ogólnym nadzorem specjalisty okulisty i lekarza doświadczonego w leczeniu HIV i CMV. U pacjentów, u których walgancyklowir jest odpowiednim wyborem terapii, jest to jedyny licencjonowany preparat dla osób poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny <10 ml/minutę). W przeciwnym razie jego stosowanie powinno być ograniczone do pacjentów niezdolnych do stosowania mniej kosztownej stałej doustnej postaci dawkowania.</p>

Skróty: AIDS – zespół niedoboru odporności, CMV – wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus)

8. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 6. Technologie alternatywne w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii

Komparator	Uzasadnienie
<p><u>Leczenie cCMV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gancyklowir <p><u>Leczenie zakażenia CMV przy przeszczepach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gancyklowir • foskarnet <p><u>Leczenie zakażenia CMV przy zakażeniu HIV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gancyklowir • foskarnet 	<p>Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz status refundacyjny leków w Polsce uznano, że komparatorami dla konkretnych wskazań dla ocenianej interwencji są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie cCMV: gancyklowir (dożylna), • leczenie zakażenia CMV i cCMV w ciąży: acyklowir (doustna tabletki) i walacyklowir (doustna tabletki), • leczenie zakażenia CMV przy przeszczepach: gancyklowir (dożylna), foskarnet (dożylna), letermowir (doustna tabletki) • leczenie zakażenia CMV przy zakażeniu HIV: gancyklowir (dożylna), foskarnet (dożylna). <p><u>Dodatkowo, otrzymano informację od MZ mówiącą, że w ramach importu docelowego nie są sprowadzane inne produkty lecznicze w analizowanych wskazaniach (zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii).</u></p> <p>Walgancyklowir w postaci tabletek nie może być uznany za komparator dla walgnacyklowiru w postaci roztworu do stosowania doustnego., z uwagi na to, że w przypadku cCMV, podanie tabletek jest niemożliwe do zastosowania z przyczyn obiektywnych w populacji docelowej (noworodki). Z uwagi na to, że lek będzie sprowadzany w trybie importu docelowego, uznano, że z uwagi na dostępność leku w tabletkach w pozostałych wskazaniach również nie jest komparatorem.</p> <p>Żadne ze znalezionych wytycznych nie odnosiły się do postaci leku w leczeniu CMV, jedynie wskazały zasadność podania leku w formie doustnej. Odnaleziono 1 publikację, w której zbadano biorównoważność walgancyklowiru w tabletkach vs w postaci roztworu doustnego, w której oceniono krytyczne parametry farmakokinetyczne (Pescovitz 2007).</p> <p><u>Leki refundowane w Polsce:</u></p> <p><u>Galwancyklowir (forma dożylna)</u> – dostępny w lecznictwie zamkniętym i może być finansowany ze środków publicznych w ramach świadczeń związanych z transplantacją narządów w katalogu JGP oraz w procedurach wysokospecjalistycznych</p> <p><u>Leki nierefundowane w Polsce:</u></p> <p>Foskarnet (forma dożylna) – dostępny w ramach RDTL i importu docelowego w zagrażających życiu i wzrokowi zakażeniach CMV u pacjentów z AIDS</p> <p>Cidofowir, mimo iż jest wymieniany w wytycznych klinicznych jako jedna z opcji leczenia CMV, nie został uwzględniony jako komparator, gdyż nie jest dostępny na rynku europejskim.</p> <p><u>Leczenie cCMV</u></p> <p><u>Gancyklowir</u></p> <p>Wytyczne ICCRG 2021 zalecają stosowanie gancyklowiru, choć badania zdają się sugerować słabszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do walgancyklowiru. Według PTEiLChZ 2016, European Expert Consensus 2017 i CPS 2020 zalecane jest podanie gancyklowiru w przypadku niemożności lub zmniejszonej absorpcji walgancyklowiru przez układ pokarmowy.</p> <p><u>Acyklowir oraz walacyklowir</u></p> <p>Wytyczne ICCRG 2017 i SOGC 2021 zalecają stosowanie walacyklowiru (ICCRG 2017 również acyklowiru) u kobiet w ciąży w celu leczenia i profilaktyki cCMV płodu.</p> <p><u>Leczenie zakażenia CMV przy przeszczepach HSCT oraz SOT</u></p> <p><u>Gancyklowir</u></p> <p>Wytyczne AST/IDCOP 2019, GITMO/SITO/AMCLI 2019, PTEiLChZ 2016 i ECIL-7 2017 zalecają stosowanie gancyklowiru przy HSCT, w terapii wyprzedzającej oraz SOT.</p> <p>Wytyczne GITMO/SITO/AMCLI 2019 zalecają stosowanie gancyklowiru w przypadku profilaktyki CMV przy SOT.</p> <p><u>Letermowir</u></p> <p>Wytyczne GITMO/SITO/AMCLI 2019, ASCTC 2021 i ECIL-7 2017 zalecają stosowanie letermowiru w przypadku profilaktyki CMV przy HSCT, jednakże GITMO/SITO/AMCLI 2019 oraz ASTCT 2020 piszą jedynie o stosowaniu przez okres 100 dni.</p>

Komparator	Uzasadnienie
	<p>AST/IDCOP 2019 wskazują na możliwość stosowania w przypadku CMV opornego na gancyklowir.</p> <p>Z uwagi na postać leku – w tabletkach, uznano, że nie będzie to komparator dla ocenianej technologii.</p> <p><u>Foskarnet</u></p> <p>W wytycznych AST/IDCOP 2019, ECIL-7 2017, IDSTS 2018 i PTEiLChZ 2016 foskarnet jest zalecany jako lek drugiej linii w przy HSCT, w terapii wyprzedzającej oraz SOT.</p> <p>Wytyczne ASTCT 2020 wskazują foskarnet jako leczenie profilaktyczne po przeszczepie HSCT.</p> <p>Wytyczne GITMO/SITO/AMCLI 2019 zalecają stosowanie walgancyklowiru z foskarnetem w przypadku leczenia wyprzedzającego HSCT i SOT.</p> <p><u>Leczenie zakażenia CMV przy zakażeniu HIV</u></p> <p><u>Gancyklowir</u></p> <p>Wytyczne PTN AIDS 2023 i NIH HMAIDSA 2021 wskazują na możliwość leczenia CMVR gancyklowirem.</p> <p>W przypadku zapalenia błony śluzowej żołądka, wrzodziejącego zakażenia jelita grubego i przełyku, należy rozpocząć leczenie gancyklowirem i zamienić na doustny walgancyklowir, o ile będzie taka możliwość.</p> <p><u>Foskarnet</u></p> <p>Wytyczne PTN AIDS 2023 i NIH HMAIDSA 2021 zalecają użycie foskarnetu jako leczenia drugiego wyboru w przypadku CMVR oraz zapalenia błony śluzowej żołądka.</p> <p>W przypadku leczenia zapalenia płuc spowodowanego przez CMV oraz w przy chorobie objawiającej się objawami neurologicznymi, zaleca się stosowanie terapii skojarzonej gancyklowir z foskarnetem.</p>

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 03.10.2023 r. Zastosowane strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz zostały przedstawione w rozdziale 13.2.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków.

Z uwagi na fakt, iż stosowanie Valcyte we wskazaniu widniejących na obwieszczeniu podlegało ocenie Agencji w innych trybach oraz zostało zaakceptowane przez MZ, w raporcie zostały uwzględnione dowody dla nowych wskazań, które nie są aktualnie objęte refundacją. Dowody dla obecnie refundowanych wskazań zostały przytoczone z poprzednich raportów.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy – wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Valcyte, valganciclovirum* 	Terapia skojarzona z innym lekiem stosowanym w leczeniu cCMV Ocena ogólna grupy leków bez wyróżnienia VCGV
Komparator	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanego wskazania.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne/metaanalizy Dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA. W przypadku nieodnalezienia badań RCT włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, data publikacji od 22.08.2013 r.**	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

* W oparciu o badanie Pescovitz 2007 – nierandomizowane badanie typu cross-over, w którym została oceniona biorównoważność dwóch postaci walgancyklowiru (roztwór vs tabletki), nie wykluczano badań, w których wskazano, że walgancyklowir był stosowany doustnie, bez wskazania dokładnej postaci leku tj. w roztworze czy w tabletkach.

** Aktualizacja danych przedstawionych w raporcie Nr: AOTM-OT-431-23/2013

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy – zakażenie wirusem cytomegalii

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	zakażenie wirusem cytomegalii	Populacja po transplantacji**, populacja z cCMV
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Valcyte, valganciclovirum* 	Terapia skojarzona z innym lekiem stosowanym w leczeniu cCMV

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
		Ocena ogólna grupy leków bez wyróżnienia VCG
Komparator	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji, dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanego wskazania.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/metaanalizy 	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

* W oparciu o badanie Pescovitz 2007 – nierandomizowane badanie typu cross-over, w którym została oceniona biorównoważność dwóch postaci walgancyklowiru (roztwór vs tabletki), nie wykluczono badań, w których wskazano, że walgancyklowir był stosowany doustnie, bez wskazania dokładnej postaci leku tj. w roztworze czy w tabletkach.

** Z uwagi na fakt, iż stosowanie Valcyte we wskazania widniejących na obwieszczeniu podlegało ocenie Agencji w innych trybach oraz zostało zaakceptowane przez MZ, w raporcie zostały uwzględnione dowody dla nowych wskazań, które nie są aktualnie objęte refundacją. Dowody dla obecnie refundowanych wskazań zostały przytoczone z poprzednich raportów

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono 4 badania pierwotne dotyczące zastosowania walgancyklowiru w leczeniu chorych na wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych:

- Morioka 2022 – wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne przeprowadzone w grupie japońskich pacjentów w wieku ≤ 2 miesięcy z wrodzoną chorobą CMV obejmującą ośrodkowy układ nerwowy i leczonych VGCV (walgancyklowirem) przez okres 6 miesięcy;
- Kimberlin 2015 – wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III, porównujące 6-tygodniowy i 6-miesięczny okres leczenia doustnym walgancyklowirem, w grupie noworodków z objawowym przebiegiem cCMV;
- Yang 2021 – randomizowane badanie kontrolowane, przeprowadzone w grupie 48 noworodków z wrodzonym zakażeniem CMV, podzielonych na dwie równe grupy: pacjenci objęci interwencją i grupa kontrolna każda grupa o liczebności 24 pacjentów, grupa kontrolna otrzymywała dożylny zastrzyk GCV, grupa interwencyjna otrzymywała doustnie VGCV;

Ponadto, do niniejszego opracowania włączono wyniki jednego badania pierwotnego w zakażeniu CMV:

- Martin 2002 – wieloośrodkowe, randomizowane badanie typu non-inferiority, porównujące skuteczność stosowania doustnego walgancyklowiru z dożylnym gancyklowirem w grupie pacjentów z CMVR z AIDS

oraz opracowania wtórnego w zakażeniu CMV:

- Nora 2022 – przegląd systematyczny ogólnej charakterystyki klinicznej i porównanie wyników leczenia zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej CMV i zapalenie śródbłonna obejmujący 23 badania pierwotne.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do przeglądu.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Morioka 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) <u>Konflikt interesów:</u> Podano informacje dotyczące konfliktu interesów.</p>	<p>Typ badania: wieloosrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne Populacja: japońscy pacjenci w wieku ≤2 miesiący z wrodzoną chorobą CMV obejmującą ośrodkowy układ nerwowy Interwencja: VGCV podawany przez okres 6 miesięcy</p>	<p>Uczestnikami badania byli pacjenci z wieku ≤2 miesiący, spełniający wszystkie kryteria włączenia.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzenie dodatniej amplifikacji CMV-DNA w moczu za pomocą testu diagnostycznego in vitro w ciągu 21 dnia życia; wrodzona choroba CMV z jednym lub więcej z następujących zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego: <ul style="list-style-type: none"> mikrocefalia; wodogłowie lub powiększenie komory; zwapnienie okołokomorowe; hipoplazja korowa lub uszkodzenie istoty białej; zapalenie naczyńówki siatkówki; nieprawidłowa słuchowa odpowiedź pnia mózgu (ABR). <60 dni za świadomą zgodą; wiek ciążowy >32 tygodnie po urodzeniu; masa ciała w momencie włączenia do badania >1800 g; podpisana świadoma zgoda rodziców lub opiekunów prawnych. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z zakażeniem bakteryjnym wymagającym antybiotyków w momencie włączenia do badania; niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 mg/dl) w momencie włączenia do badania; encefalopatia i wodogłowie z innych przyczyn; liczba neutrofilii <500/mm³ lub liczba płytek krwi <25 000/mm³; niemowlęta urodzone przez kobiety z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub niemowlęta z HIV; pacjenci uznani za nieodpowiednich przez badacza <p>Do badania włączono:</p> <ul style="list-style-type: none"> łącznie 25 pacjentów, z czego 21 ukończyło badanie 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: Mediana (minimalna i maksymalna) dla zmian w obciążeniu CMV krwi pełnej po leczeniu przez 6 miesięcy w porównaniu z danymi wyjściowymi.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: Ocena skuteczności przy użyciu: <ul style="list-style-type: none"> testu Wilcozona dla par obserwacji; dynamika obciążenia CMV we krwi pełnej i moczu; zmiana ABR (zarówno ocena najlepszego słuchu ucha, jak i całkowitego słuchu); zmianę dynamiki obciążenia CMV w pełnej krwi i moczu. Aby ocenić punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, rejestrowano zdarzenia niepożądane i niepożądane reakcje na lek.</p>
<p>Kimberlin 2015 <u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Allergy and Infectious Diseases <u>Konflikt interesów:</u> Nie podano informacji dotyczących konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: wieloosrodkowe, kontrolowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie fazy III porównujące 6-tygodniowy i 6-miesięczny schemat leczenia doustnym walgancyklowirem, w grupie noworodków z objawowym przebiegiem 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. Następnie, 47 pacjentom podano placebo, a u 49 kontynuowano leczenie walgancyklowirem przez 6 miesięcy</p>	<p>Uczestnikami badania były noworodki u których wykryto CMV w moczu lub ślinie i wykazywały objawowe cCMV.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> noworodki w wieku do 30 dni masa ciała ≥ 1800 g w chwili rozpoczęcia leczenia, wiek ciążowy ≥ 32 tygodnie; <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> podjęrzewany zgon w niedalekiej przyszłości przyjmowanie innych leków przeciwwirusowych albo immunoglobulin nieprawidłowości przewodu pokarmowego, które mogą wpłynąć na absorpcję leku niewydolność nerek przyjmowanie mleka matki leczonej gancyklowirem, walgancyklowirem, forscarnete, cidofoviem lub maribiwirem pacjenci, których matki są HIV-pozytywne przyjmowanie innych leków eksperymentalnych <p>Do badania włączono:</p> <ul style="list-style-type: none"> 96 noworodków 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: Ocena skuteczności przy użyciu: <ul style="list-style-type: none"> zmiana słyszenia w lepszym uchu po 6 miesiącach Drugorzędowe punkty końcowe: Ocena skuteczności przy użyciu: <ul style="list-style-type: none"> ogólna zmiana słyszenia po 6, 12 i 24 miesiącach zmiana słyszenia w lepszym uchu po 12 i 24 miesiącach stopień upośledzenia po 12 i 24 miesiącach na podstawie Bayley Scales of Infant and Toddler Development <ul style="list-style-type: none"> wspólny wskaźnik mowy mowa bierna Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii Trzeciorzędowe punkty końcowe:</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> od 86 pacjentów uzyskano wyniki po 6 miesiącach obserwacji 	<ul style="list-style-type: none"> związek między stężeniem cząsteczek wirusa w krwi pełnej z audiologicznymi i neurorozwojowymi punktami końcowymi zdarzenia niepożądane opis stężenia (wal)gancyklowiru we krwi
<p>Yang 2021 <i>Źródło finansowania: Maternal and Child Health Center of Jiangsu Province.</i> <i>Konflikt interesów: Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.</i></p>	<p>Typ badania: randomizowane badanie kontrolowane, podzielonych na dwie równe grupy objęte interwencją, każda z grup (n=24), grupa kontrolna otrzymywała dożylny zastrzyk GCV, grupa interwencyjna otrzymywała doustnie VGCV</p> <p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie kontrolnej była następująca: 9 mężczyzn vs. 15 kobiet; wiek ciążowy od 34 do 42 tygodni (średnia: 38,35 ± 2,99); 5 przypadków porodu przedwczesnego i 19 przypadków porodu o czasie; wiek od 3 do 15 dni przy przyjęciu (średnia: 9,21 ± 3,26) w grupie w grupie interwencyjnej była następująca: 13 mężczyzn vs. 11 kobiet; wiek ciążowy od 29 do 46 tygodni (średnia: 37.55 ± 3,61); siedem przypadków porodu przedwczesnego i 17 przypadków porodu w terminie: 1 – 13 dni wieku przy przyjęciu <p>Interwencja: grupa kontrolna: noworodki leczono dożylnie GCV, 6 mg/kg, co 12 h, infuzja trwała 1 h grupa interwencyjna: noworodki leczono VGCV, doustnie w dawce 16 mg/kg przez 12 godzin.</p>	<p>Uczestnikami badania były noworodki z wrodzonym zakażeniem CMV</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów diagnostycznych zaproponowanych na 5. Międzynarodowej Wrodzonej Konferencji CMV w 2015 r.; wystąpienie ponad trzech objawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu przez opiekuna; brak innych infekcji wirusowych i otrzymanie po raz pierwszy leczenia przeciw wirusowi CMV. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wrodzone wady rozwojowe; uszkodzenie słuchu spowodowane niewrodzoną infekcją CMV; asfiksja w okresie okołoporodowym; inne poważne choroby, takie jak niedobór odporności i koagulopatia; reakcje alergiczne na VGCV lub GCV. <p>Do badania włączono:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie kontrolnej = 24 pacjentów w grupie interwencyjnej = 24 pacjentów 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obciążenie CMV-DNA w moczu; obciążenie CMV-DNA we krwi; poziom ekspresji CMV-IgM w surowicy; porównanie ubytku metodą przejściowo wywołanej otoemisji akustycznej (TEOAE) i badania przesiewowego słuchu oraz BAEP słuchu; ocena rutynowych badań krwi, USG wątroby oraz wyniki wzroku.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Martin 2002 <u>Źródło finansowania:</u> <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Nie podano informacji dotyczących konfliktu interesów</i></p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, kontrolowane badanie typu non-inferiority, mające na celu porównanie skuteczności doustnego walgancyklwiru z dożylnym gancyklowirem w terapii indukcyjnej przeciw CMV</p> <p>Populacja: Pacjenci z nowozdiagnozowanym zakażeniem CMV z AIDS</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doustny walgancyklwir w dawce 900 mg/dzień • kontrola: dożylny gancyklwir w dawce 5 mg/kg m.c. na 2x dzień <p>Po 7 dniach wszystkim pacjentom podano terapię podtrzymującą z doustnym walgancyklowirem 900 mg/2x dzień</p>	<p>Uczestnikami badania byli pacjenci z nowozdiagnozowaną CMVR z AIDS.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nowozdiagnozowanym CMVR z AIDS <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie CMVR • pacjenci, którzy otrzymali wcześniej systemową terapię przeciw-CMV przez więcej okres czasu większy niż 3 tygodnie lub na 3 miesiące przed randomizacją • występowanie poważnej niekontrolowanej biegunki • całkowity poziom neutrofilii poniżej 750 kom/mm³ • całkowite stężenie płytek krwi poniżej 75 000 kom/mm³ • klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min • wynik testu poniżej 70 na skali Karnofsky'ego <p>Do badania włączono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 pacjentów w grupie kontrolnej • 80 pacjentów w grupie interwencyjnej 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Ocena skuteczności przy użyciu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresa CMVR w przebiegu 4 tygodni od rozpoczęcia terapii (zwiększenie rozmiaru zmian o $\geq 750 \mu\text{m}$ lub pojawienie się nowych zmian o średnicy $\geq 750 \mu\text{m}$) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> Ocena skuteczności przy użyciu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Satisfakcjonująca odpowiedź na leczenie, oceniana na podstawie analizy zdjęć siatkówki <ul style="list-style-type: none"> ○ Nie zwiększenie się granicy zmiany o $> 1500 \mu\text{m}$ i nie pojawienie się nowej zaminy o średnicy powyżej $1500 \mu\text{m}$ w przebiegu 4 tygodni ○ Nie zwiększenie rozmiaru zmian o $750 \mu\text{m}$ lub pojawienie się nowych zmian o średnicy $750 \mu\text{m}$ w przebiegu 2-4 tygodni ○ Zmniejszenie stopnia nasilenia choroby w przebiegu 4 tygodni co najmniej o dwa stopnie na 6-cio stopniowej skali aktywności

Tabela 10. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych z metaanalizą.

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Nora 2022 Źródło finansowania: Autorzy nie otrzymali żadnego wsparcia finansowego na badania, autorstwo i / lub publikację tego artykułu.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> charakterystyka okulistyka i ogólne wyniki zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka wywołanego wirusem cytomegalii. <p>Kryteria wykluczenia: Nie podano.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Scopus, EBSCOhost i Google Scholar pod kątem badań interwencyjnych, obserwacyjnych i serii przypadków opublikowanych w języku angielskim do 10 lutego 2021 r. Brak ograniczenia roku publikacji.</p>	<p>Dwadzieścia trzy artykuły spełniły kryteria i zostały przeanalizowane jakościowo i ilościowo przy użyciu schematu blokowego PRISMA. Większość uwzględnionych badań (17 z 23) zgłaszało zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka lub zapalenie śródbłonna wywołane wirusem CMV pochodzący z Azji.</p> <p>Skuteczność:</p> <p>Ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka wywołane wirusem CMV często objawiało się wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (95,31%, 95% CI 90,45–98,60) i łagodnym zapaleniem komory przedniej (komórki >2+ = 3,18%, 95% CI 0,21–0,54). Około dwie trzecie przypadków zapalenia śródbłonna CMV objawia się wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym i zmianami w rogówce w kształcie monety. Ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka wywołane wirusem CMV wykazało dobrą odpowiedź kliniczną na stosowany miejscowo 0,15% gancyklowir (GCV) w żelu lub stosowany doustnie walgancyklowir (VGCV) (odpowiednio 90%, 95% CI 74–100% i 95%, 95% CI 88–100%). W przypadku przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej wywołanego CMV zarówno miejscowe GCV, jak i doustne VGCV dały porównywalne wyniki. Obydwa stosowane miejscowo 0,5–2% GCV lub połączenie miejscowego i doustnego VGCV w przypadku zapalenia śródbłonna CMV skutkowały dobrą odpowiedzią kliniczną. Po zaprzestaniu leczenia podtrzymującego często występował nawrót stanu zapalnego. Ogólnie rzecz biorąc, leczenie GCV stosowanym miejscowo skutkowało optymalnym rokowaniem w przypadku zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej wywołanego wirusem CMV. W przypadku przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka i zapalenia śródbłonna wywołanego wirusem CMV konieczne jest zwiększenie stężenia i częstotliwość stosowania.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>Zgłoszono kilka działań niepożądanych leków przeciw CMV stosowanych w leczeniu zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka i zapalenia śródbłonna. Żadne z nich nie zostało zgłoszone jako ciężka reakcja. Neutropenia wystąpiła u 2 pacjentów otrzymujących VGCV, która wymagała zaprzestania leczenia w celu normalizacji parametrów hematologicznych. Accorinti i wsp. oraz Wong i wsp. stwierdzili łagodne zdarzenia niepożądane, w tym zaburzenia hematologiczne u 9 pacjentów (52,9%), zaburzenia równowagi kreatyniny/elektrolitów u 5 pacjentów (29,4%), objawy żołądkowo-jelitowe u 2 pacjentów (11,8%), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, gorączka, zawroty głowy i udar u 1 pacjenta (5,9%) wśród osób leczonych doustnym VGCV. Wystąpienie udaru po miesięcznym przyjmowaniu VGCV u jednego z badanych uznano za niezwiązane z VGCV i następnie kontynuowano leczenie. Touhami i wsp. mieli jeden przypadek anafilaksji po dożylnym podaniu GCV. Oprócz neutropenii, w 1 przypadku po dożylnym GCV zgłoszono także cytolizę wątroby. Co więcej, u żadnego pacjenta z zapaleniem śródbłonna nie wystąpiły działania niepożądane po miejscowym lub ogólnoustrojowym stosowaniu przeciwciał anti-CMV.</p>

9.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

9.2.2.1. Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych (cCMV)

Kimberlin 2015

Badanie obejmowało 96 noworodków z objawową cCMV. Żaden z pacjentów nie przerwał badania ze względu na działania niepożądane. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego, wyniki badań słuchu dla najlepszego ucha po 6 miesiącach dla grupy przyjmującej walgancyklowir przez cały czas vs grupy przyjmującej placebo po

6-tygodniach wykazały odpowiednio poprawę wyników u odpowiednio 2 vs 3, brak zmian u 36 vs 37 i pogorszenie u 5 vs 2 pacjentów ($p=0,41$). Dla dłuższego okresu obserwacji różnica między grupą 6-miesięcy vs 6-tygodni dla punktów czasowych 12 i 24 miesiąca nie osiągnęła istotności statystycznej po uwzględnieniu wpływu objawów ze strony OUN ($p=0,05$ i $p=0,07$). W przypadku oceny całkowitej zmiany słuchu, pacjenci przyjmujący walgancyklowir vs placebo istotnie statystycznie częściej wykazywali poprawę lub brak zmian słyszenia po 12 miesiącach, po uwzględnieniu wpływu objawów ze strony OUN (73% vs 57%; OR=3,04 (stosunek szans, ang. *odds ratio*); 95% CI 1,26-7,35; $p=0,01$). W przypadku pacjentów z objawami OUN przed rozpoczęciem badania ($n=53$), po 12 miesiącach zanotowano, że RR (rate-ratio) w grupie przyjmującej lek przez 6 miesięcy w porównaniu do placebo wyniósł 1,66 (95% CI, 0,92-2,40), natomiast różnica 0,27 (95% CI, 0,09-0,45). Dla 28 pacjentów bez objawów ze strony OUN, wyniósł on 1,22 (95% CI, 0,99-1,45), a różnica 0,16 (95% CI, 0,03-0,29). Po 24 miesiącach całkowita zmiana słuchu była na podobnym poziomie, przy czym zaobserwowano poprawę wyników przy uwzględnieniu objawów ze strony OUN (77% w grupie 6-miesięcznej vs. 64% w 6-tygodniowej; OR=2,61; 95% CI, 1,05-6,43; $p=0,04$). Podobne wyniki uzyskano po uwzględnieniu wcześniactwa i wieku w którym rozpoczęto leczenie ($p=0,04$). RR dla poprawy lub braku zmian całkowitego słuchu w 24 miesiącu u dzieci, u których wystąpiły objawy ze strony OUN w grupie 6-miesięcznej w porównaniu do grupy placebo wyniósł 1,46 (95% CI, 0,87-2,05), natomiast różnica wyniosła 0,23 (95% CI, 0,05-0,41); wśród pacjentów bez objawów ze strony OUN, RR wyniósł 1,19 (95% CI, 0,98-1,40), a różnica 0,14 (95% CI, 0,01-0,27). Grupa przyjmująca walgancyklowir przez 6 miesięcy uzyskała wyższy wynik dla wspólnego wskaźnika mowy w teście Bayley w 24 miesiącu ($p=0,005$) i dla mowy biernej ($p=0,003$). Nie zauważono różnic po uwzględnieniu udziału OUN. W punktach czasowych 6, 12 i 24 miesiące, zaobserwowano spadek miana CMV we krwi (wyrażony w ekwiwalencie genomu/ml) skorelowanego z lepszymi wynikami testu słuchu dla grupy przyjmującej walgancyklowir przez 6 miesięcy ($p<0,01$). Nie obserwowano tej zależności dla grupy placebo ($p>0,68$). W analizie bezpieczeństwa wśród początkowych 109 uczestników badania, wykazano wystąpienie neutropenii o stopniu 3 lub 4 w ciągu pierwszych 6 tygodni (19% pacjentów), natomiast w czasie 6 tygodni do 6 miesięcy, u 21% pacjentów kontynuujących leczenie walgancyklowirem i u 27% na placebo ($p=0,64$).

Badanie obejmowało 96 noworodków z objawową cCMV. Żaden z pacjentów nie przerwał badania ze względu na działania niepożądane. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego, wyniki badań słuchu dla najlepszego ucha po 6 miesiącach dla grupy przyjmującej walgancyklowir przez cały czas vs grupy przyjmującej placebo po 6-tygodniach wykazały poprawę wyników u odpowiednio 2 vs 3, brak zmian u 36 vs 37 i pogorszenie u 5 vs 2 pacjentów ($p=0,41$). Dla dłuższego okresu obserwacji różnica między grupą 6-miesięcy vs 6-tygodni dla punktów czasowych 12 i 24 miesiąca nie osiągnęła istotności statystycznej po uwzględnieniu wpływu objawów ze strony OUN ($p=0,05$ i $p=0,07$). W przypadku oceny całkowitej zmiany słuchu, pacjenci przyjmujący walgancyklowir vs placebo istotnie statystycznie częściej wykazywali poprawę lub brak zmian słyszenia po 12 miesiącach, po uwzględnieniu wpływu objawów ze strony OUN (73% vs 57%; OR=3,04 (stosunek szans, ang. *odds ratio*); CI 95% 1,26-7,35; $p=0,01$). W przypadku pacjentów z objawami OUN przed rozpoczęciem badania ($n=53$), po 12 miesiącach zanotowano, że RR (rate-ratio) w grupie przyjmującej lek przez 6 miesięcy w porównaniu do placebo wyniósł 1,66 (95% CI, 0,92-2,40), natomiast różnica 0,27 (95% CI, 0,09-0,45). Dla 28 pacjentów bez objawów ze strony OUN, wyniósł on 1,22 (95% CI, 0,99-1,45), a różnica 0,16 (95% CI, 0,03-0,29). Po 24 miesiącach całkowita zmiana słuchu była na podobnym poziomie, przy czym zaobserwowano poprawę wyników przy uwzględnieniu objawów ze strony OUN (77% w grupie 6-miesięcznej vs. 64% w 6-tygodniowej; OR=2,61; 95% CI, 1,05-6,43; $p=0,04$). Podobne wyniki uzyskano po uwzględnieniu wcześniactwa i wieku w którym rozpoczęto leczenie ($p=0,04$). RR dla poprawy lub braku zmian całkowitego słuchu w 24 miesiącu u dzieci, u których wystąpiły objawy ze strony OUN w grupie 6-miesięcznej w porównaniu do grupy placebo wyniósł 1,46 (95% CI, 0,87-2,05), natomiast różnica wyniosła 0,23 (95% CI, 0,05-0,41); wśród pacjentów bez objawów ze strony OUN, RR wyniósł 1,19 (95% CI, 0,98-1,40), a różnica 0,14 (95% CI, 0,01-0,27). Grupa przyjmująca walgancyklowir przez 6 miesięcy uzyskała wyższy wynik dla wspólnego wskaźnika mowy w teście Bayley w 24 miesiącu ($p=0,005$) i dla mowy biernej ($p=0,003$). Nie zauważono różnic po uwzględnieniu objawów ze strony OUN. W punktach czasowych 6, 12 i 24 miesiące, zaobserwowano spadek miana CMV (wyrażony w ekwiwalencie genomu/ml) we krwi skorelowanego z lepszymi wynikami testu słuchu dla grupy przyjmującej walgancyklowir przez 6 miesięcy ($p<0,01$). Nie obserwowano tej zależności dla grupy placebo ($p>0,68$). W analizie bezpieczeństwa wśród początkowych 109 uczestników badania, wykazano wystąpienie neutropenii o stopniu 3 lub 4 w ciągu pierwszych 6 tygodni (19% pacjentów), natomiast w czasie 6 tygodni do 6 miesięcy, u 21% pacjentów kontynuujących leczenie walgancyklowirem i u 27% na placebo ($p=0,64$).

Wnioski: Nie zauważono istotnych zmian w ocenie słuchu lepszego ucha ani całkowitego słuchu między grupami po 6 miesiącach. Jednakże, wystąpiły istotne różnice w punktach czasowych 12 i 24 miesiące na korzyść grupy przyjmującej lek przez 6 miesięcy. Wyniki testu Bayley mowy biernej były istotnie lepsze dla grupy przyjmującej lek przez 6 miesięcy. Częstość występowania neutropenii była podobna w obu grupach.

Morioka 2022

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego obliczono medianę (minimum i maksimum) zmian w obciążeniu CMV we krwi pełnej po leczeniu przez 6 miesięcy w porównaniu z danymi wyjściowymi. Test Wilcoxon dla par obserwacji z poziomem istotności 0,05 (dla obu stron) przeprowadzono przy hipotezie zerowej, że parametr lokalizacji wynosił 0 dla rozkładu zmiany miana CMV we krwi pełnej względem wartości podstawowej i po leczeniu przez okres 6 miesięcy. Zmiana wartości mediany dla wyjściowego poziomu CMV DNA we krwi pełnej po 6-miesięcznym leczeniu wyniosła -246,0 IU/ml (95% CI: -905,0 do -35,0, $p < 0,0001$). W przypadku drugorzędowych punktów końcowych po 6 miesiącach terapii dla lepiej słyszącego ucha odnotowano poprawę słuchu lub brak zmian słuchu u 100% niemowląt, natomiast poprawę słuchu i brak zmian – słuch normalny odnotowano u 75% niemowląt. W przypadku oceny ABR dla całkowitej zmiany słuchu poprawę słuchu i brak zmian odnotowano u 93,8% niemowląt, natomiast poprawę słuchu i brak zmian – słuch normalny odnotowano u 52,1% niemowląt. Nie przedstawiono analizy statystycznej. Średni poziom DNA CMV (log10) w pełnej krwi spadł z 2,31 IU/ml przed rozpoczęciem leczenia do 1,00 IU/ml po 1 tygodniu, a następnie do 0,24 IU/ml po 3 tygodniach; następnie stężenie ulegało częstym wahaniom i utrzymywało się poniżej 0,32 j.m./ml od 8 do 26 tygodni. Miesiąc po zakończeniu leczenia średni poziom DNA CMV wynosił 2,51 IU/ml. Średni poziom DNA CMV w moczu (log10) stopniowo zmniejszał się z 4,71 j.m./ml przed rozpoczęciem leczenia do poziomu poniżej granicy pomiaru u wszystkich niemowląt w 17 tygodniu. Następnie stężenie wzrosło do 0,30 IU/ml po 26 tygodniach i osiągnęło 2,29 IU/ml po 1 miesiącu od zakończenia leczenia.

W ramach analizy eksploracyjnej przedstawiono wyniki w podziale na grupy: młodszą (≤ 30 dni w momencie rozpoczęcia leczenia) i starszą grupę wiekową (> 30 dni w momencie rozpoczęcia leczenia) oraz grupę przyjmującą walgancyklowir przez 6 miesięcy i 6 tygodni. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy młodszą i starszą grupą wiekową w zakresie ocenianych drugorzędowych punktów końcowych. Po 6 miesiącach terapii dla lepiej słyszącego ucha odnotowano poprawę słuchu lub brak zmian słuchu u 100% niemowląt w obu grupach. W przypadku oceny ABR dla całkowitej zmiany słuchu poprawę słuchu i brak zmian odnotowano u 85,7% niemowląt w grupie młodszej oraz 97,1% w grupie starszej. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą walgancyklowir przez 6 miesięcy ($n=21$) i 6 tygodni ($n=21$). Dla lepiej słyszącego ucha odnotowano poprawę słuchu lub brak zmian słuchu u 100% niemowląt w obu grupach. W przypadku oceny ABR dla całkowitej zmiany słuchu poprawę słuchu i brak zmian odnotowano u 92,9% niemowląt w grupie leczonej przez okres 6 miesięcy oraz 97,6% w grupie leczonej przez okres 6 tygodni.

W trakcie leczenia nie zaobserwowano żadnych zaburzeń czynności wątroby i nerek. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 19 niemowląt (79,2%). U jednego niemowlęcia stwierdzono zdarzenie niepożądane stopnia 3 (neutropenia), a u 8 niemowląt stopnia 2 (cztery przypadki neutropenii, po jednym przypadku zapalenia nosogardzieli, zapalenia ucha środkowego i wyprysku łojotokowego, jeden przypadek liszajca i pieluszkowego zapalenia skóry). U innych pacjentów pojawiły się zdarzenia stopnia 1, w tym pięć przypadków neutropenii. Częstość występowania działań niepożądanych (11/24) wynosiła 45,8% (10 to neutropenia, a 1 to niedokrwistość). W trakcie leczenia nie doszło do zgonu.

Wnioski: W badanej populacji 24 pacjentów leczenie VGCV przez 6 miesięcy zmniejszyło miano CMV we krwi pełnej i poprawiło wyniki badań słuchu metodą ABR. Z punktu widzenia bezpieczeństwa klinicyści muszą być świadomi potencjalnych działań niepożądanych przed podaniem. Wyniki pokazują, że doustna VGCV jest opcją terapeutyczną u niemowląt w wieku do 2 miesięcy z objawową wrodzoną chorobą CMV w codziennej praktyce.

Yang 2021

Łącznie 48 noworodków z wrodzonym zakażeniem CMV losowo podzielono na dwie równe grupy ($n=24$): pacjenci stosujący ocenianą interwencję oraz grupa kontrolna. Podczas gdy grupa kontrolna otrzymywała dożylny zastrzyk gancyklowiru, grupa interwencyjna otrzymywała doustnie walgancyklowir. Po 6-tygodniowym cyklu leczenia zastosowano reakcję łańcuchową polimerazy (PCR) w celu wykrycia obciążenia CMV zarówno w moczu, jak i we krwi. Zastosowano metodę ELISA do wykrywania poziomu ekspresji CMV-IgM w surowicy przed i po leczeniu. Ponadto porównano dodatkowo wskaźniki CMV-DNA i CMV-IgM, hiperbilirubinemię, zapalenie siatkówki, hepatosplenomegalię, trombocytopenię, neutropenię, a także wyniki badań przesiewowych słuchu i słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu (BAEP).

Wyniki:

Porównanie ekspresji krwi/moczu CMV i CMV IgM pomiędzy dwiema grupami przed i po leczeniu

Przed leczeniem w obu grupach nie stwierdzono znaczących różnic w ekspresji CMV-DNA we krwi/moczu ani w liczbie wyników pozytywnych dla poziomów ekspresji CMV-DNA i CMV-IgM we krwi/moczu ($p>0,05$). Po leczeniu w obu grupach zaobserwowano istotnie zmniejszoną ekspresję CMV-DNA we krwi/moczu oraz liczbę wyników pozytywnych dla poziomów ekspresji CMV-DNA i CMV-IgM we krwi/moczu w porównaniu z sytuacją przed leczeniem ($p<0,05$), ale nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy obiema grupami ($p>0,05$). Przed

leczeniem nie było istotnej różnicy w częstości występowania nieprawidłowości słuchu pomiędzy grupą kontrolną (50%) i grupą interwencyjną (62,5%) ($p>0,05$). Po leczeniu zarówno w grupie kontrolnej (20,83%), jak i w grupie interwencyjnej (29,17%) zaobserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania nieprawidłowości słuchu, a różnica była istotna statystycznie w porównaniu z sytuacją przed leczeniem ($p<0,05$), ale różnica ta między obiema grupami nie była istotna statystycznie ($p>0,05$).

Porównanie BAEP pomiędzy obiema grupami po leczeniu

Po leczeniu wyniki porównania BAEP wykazały, że nie było statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami pod względem liczby noworodków z prawidłowym słuchem, łagodnym ubytkiem słuchu, umiarkowanym do ciężkiego ubytkiem słuchu, ciężkim ubytkiem słuchu i skrajnym ubytkiem słuchu ($p>0,05$).

Poprawa objawów w obu grupach

Przed leczeniem w obu grupach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie noworodków z hiperbilirubinemią, zapaleniem siatkówki, powiększeniem wątroby i śledziony, trombocytopenią i neutropenią ($p>0,05$). Po leczeniu, podczas gdy liczba noworodków z hiperbilirubinemią, zapaleniem siatkówki, powiększeniem wątroby i śledziony oraz małopłytkowością zmniejszyła się, liczba przypadków neutropenii wzrosła, a różnica przed i po leczeniu była istotna statystycznie ($p<0,05$), jednak różnica między obiema grupami była nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

Badanie to miało pewne ograniczenia. Po pierwsze, wielkość próby w badaniu była ograniczona, więc wyciągnięte wnioski mogą nie być zbyt przekonujące. Po drugie, okres obserwacji dotyczący monitorowania niedosłuchu odbiorczego (SNHL) nie był wystarczająco długi. Ponadto badania słuchu najlepiej wykonywać w wieku 4, 6, 9, 12, 15, 18, 24 i 30 miesięcy.

Wnioski: Walgancyklowir jest podobny do gancyklowiru w leczeniu wrodzonego zakażenia CMV noworodków, ale doustna droga podawania walgancyklowiru jest bardziej akceptowalna wśród noworodków.

9.2.2.2. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV)

Martin 2002

Badanie obejmowało 160 pacjentów z nowozdiagnozowaną CMVR z AIDS. Pacjenci zostali przydzieleni do grupy kontrolnej – gancyklowir w postaci dożyłnej vs walgancyklowir w postaci doustnej w stosunku 1:1. W obu ramionach, u około 10% pacjentów zaobserwowano progresję choroby po 4 tygodniach. W przypadku dożylnego gancyklowiru u 77% pacjentów oraz w przypadku walgancyklowiru doustnego u 72% pacjentów nie zaobserwowano progresji choroby. Progresję choroby pojawiła się u 7 z 70 uczestników 7 z 71 dla pacjentów przyjmujących odpowiednio gancyklowir i walgancyklowir. Mediana czasu do progresji zapalenia siatkówki wyniosła 160 dni (95% CI: 99; górna granica przedziału ufności niemożliwa do oszacowania) oraz 125 dni (95% CI: 74; górna granica przedziału ufności niemożliwa do oszacowania) odpowiednio dla walgancyklowiru i gancyklowiru, natomiast względne ryzyko progresji wyniosło 0,9 (95% CI: 0,58; 1,38). Badacze nie stwierdzili istotnych różnic w mianie HIV ani liczby limfocytów CD4+. U 7 pacjentów zaobserwowano odklejenie siatkówki w ciągu pierwszych 4 tygodni badania (5 w grupie z gancyklowirem i 2 z walgancyklowirem), natomiast u 30 ze 158 pacjentów przez cały okres trwania badania (15 w każdej grupie). Niepożądane zdarzenia stopnia 3 i 4 wystąpiły u 20% uczestników do 4 tygodnia badania. Biegunka występowała częściej w grupie stosującej walgancyklowir vs gancyklowir (19% vs 10%, $p=0,11$). Zdarzenia związane z cewnikowaniem wystąpiły u odpowiednio 4% pacjentów vs 9%, neutropenia 14% vs 13%.

Wnioski: Nie wskazano czy różnice są istotne klinicznie dla punktów końcowych, jedynie wykazano, że doustny walgancyklowir jest nie gorszy niż dożylny gancyklowir, w oparciu o wyznaczone przedziały ufności. Wyniki badania wskazują, że dawka 900 mg 2x dziennie doustnego walgancyklowiru w terapii indukcyjnej u pacjentów z CMVR wykazuje podobną skuteczność i bezpieczeństwo co dożylny gancyklowir.

Nora 2020 – metaanaliza w której przeprowadzono wyszukiwanie literatury i włączono badania opisujące charakterystykę kliniczną, schematy leczenia i wyniki, które obejmowały populację, u której leczonych było co najmniej pięć oczu. We włączonych 23 badaniach ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej spowodowane CMV często objawiało się wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (95,31%, 95% CI 90,45–98,60) i łagodnym zapaleniem przedniej komory (komórki $>2+$ = 3,18%, 95% CI 0,21–0,54). Około dwóch trzecich przypadków zapalenia śródłonka spowodowanego przez CMV wykazywało wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe i zmiany rogówki w kształcie monety. Ostre zapalenie przedniego odcinka wywołane przez CMV wykazało dobrą odpowiedź kliniczną na miejscowe podanie 0,15% żelu gancyklowiru lub doustny walgancyklowir (odpowiednio 90%, 95% CI 74–100% i 95%, 95% CI 88–100%). W przypadku przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka CMV zarówno miejscowe GCV, jak i doustne VGCV dawały porównywalne wyniki. Miejscowe

stosowanie żelu 0,5-2% GCV lub kombinacja miejscowego i doustnego VGCV w zapaleniu śródbłonka spowodowanego przez CMV skutkowały dobrą odpowiedzią kliniczną. W badaniu nie wskazano, czy odnotowane różnice były statystycznie istotne dla każdego z przeprowadzonych porównań.

Ostre nadciśnieniowe zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej CMV

Populację chorych (obejmującą 151 oczu z zapaleniem) leczono przy użyciu różnych schematów leczenia anty-CMV. Mężczyźni stanowili 63,13% (95% CI 54,26–71,58%) grupy badanych, a łączna średnia wieku wynosiła $47,59 \pm 8,59$ lat. Na podstawie badań opisujących konkretne wyniki kliniczne stwierdzono wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) u większości pacjentów, w niektórych badaniach zgłaszano średnie IOP w zakresie 30–45 mm Hg wraz z łagodnym zapaleniem przedniej komory. W jednym z badań rozkład osadu na śródbłonku rogówki (KP) opisano jako niepigmentowane i/lub pigmentowane osady o rozmiarach od drobnych do średnich, zlokalizowane na dolnej lub przyśrodkowej rogówce u wszystkich badanych. Częstość występowania operacji jaskry po leczeniu anty-CMV wynosiła od 13,3 do 25,7% pomimo leczenia. Nie można było jednak dokonać porównania między grupami leczonymi na podstawie ograniczonych danych. Ogólnie, leczenie miejscowe lub ogólnoustrojowe anty-CMV miało stosunkowo wysoką odpowiedź kliniczną w leczeniu ostrego nadciśnieniowego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej (odpowiednio 90%, 95% CI 74–100% i 95%, 95% CI 88–100%). Zgłoszonym leczeniem miejscowym był żel oftalmiczny GCV 0,15% stosowany pięć razy dziennie (w jednym badaniu 4 razy dziennie) o różnym czasie trwania indukcji i podtrzymania. Accorinti i wsp., stosowali GCV przez 2 tygodnie w fazie indukcji, a następnie cztery tygodnie fazy podtrzymującej z mniejszą częstością stosowania żelu GCV (3 razy dziennie), co skutkowało dobrymi wynikami klinicznymi po średnim czasie obserwacji wynoszącym $62,1 \pm 28,5$ miesięcy i niskim wskaźnikiem nawrotów ($0,03 \pm 0,03$ nawrotu zapalenia błony naczyniowej oka/miesiąc obserwacji/pacjent). Tymczasem prospektywne badanie przeprowadzone przez Waduthantri i wsp., nie wykazało istotnych klinicznie punktów końcowych, ale zmierzono miano CMV w cieczy wodnistej po 6 tygodniach leczenia żelem oftalmicznym GCV 0,15% 5 razy dziennie. W związku z tym 89,7% ich pacjentów miało niewykrywalne miano CMV po leczeniu. Leczenie ogólnoustrojowe anty-CMV dało dobrą kontrolę stanu zapalnego; jednak nawrót był wysoki po zakończeniu fazy podtrzymującej, jak wykazano u Touhami i wsp., oraz Chee i wsp., (odpowiednio 17 z 24 oczu i 10 z 11 oczu). Wybór leczenia skojarzonego był różny. Ogólnie rzecz biorąc, wyniki w populacji leczonej gancyklowirem doszklistkowym były niespójne. Zaobserwowano wysoki odsetek nawrotów w badaniu przeprowadzonym przez Chee i wsp., (3/3 przeszło implant GCV i 1/1 oka do cotygodniowego wstrzyknięcia GCV IV przez 12 tygodni). Co więcej, w badaniu przeprowadzonym przez Hwang i wsp., tylko 2 (33,33%) pacjentów spośród 6, u których zastosowano doszklistkowy GCV nie potrzebowało dodatkowego doustnego VGCV w celu kontrolowania stanu zapalnego. Jednak u tych dwóch pacjentów, którzy odpowiedzieli na GCV nie zaobserwowano nawrotów nawet po 12 miesiącach obserwacji. gancyklowir doszklistkowy wykazał niespójne wyniki.

Przewlekłe zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka spowodowane zakażeniem CMV

Sześćdziesiąt siedem oczu z przewlekłym CMV skutkującym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka otrzymało leczenie anty-CMV. Mężczyźni stanowili 70,94% (95% CI: 56,63–83,48%), przy łącznej średniej wieku $57,37 \pm 9,99$ lat. Harada i wsp. poinformowali, że stosowanie doustnego VGCV w połączeniu z 1% roztworem GCV stosowanym miejscowo było optymalną terapią. Odnotowali również, że średni czas trwania leczenia doustnym VGCV wynosił aż 6 miesięcy. Pacjenci z ECD $<1\ 500$ komórek/mm² wymagali utrzymania dłuższej fazy podtrzymującej w tym badaniu, jednak przedstawiono czas stosowania GCV podawanego miejscowo. Ogólnie rzecz biorąc, samo zastosowanie leczenia ogólnoustrojowego lub miejscowego dało porównywalnie dobry wynik pod względem ustąpienia stanu zapalnego, ale ogólnoustrojowe anty-CMV powodowało wyższy odsetek nawrotów. Częstość ustąpienia stanu zapalnego dla miejscowego vs układowego anty-CMV wynosiła 86,54% (95% CI: 41,31–100%) vs 90,00% (95% CI 74,58–99,21%), a częstość nawrotów wynosiła 46,89% (95% CI 22,36–72,16%) vs 62,98% (95% CI 27,77–92,57%). Częstość operacji jaskry po leczeniu anty-CMV z przewlekłej CMV AU oszacowano na około 36,3% dla ogólnoustrojowej terapii anty-CMV i 18,2% dla miejscowego GCV na podstawie ograniczonych danych. W badaniu nie odniesiono się czy zaistniałe różnice są statystycznie istotne.

Zapalenie śródbłonka rogówki CMV

W badaniu uczestniczyło 117 pacjentów leczonych z powodu zapalenia śródbłonka rogówki z udowodnionym zakażeniem CMV (w publikacji podano informację, że obserwacji poddano łącznie 117 gałek ocznych). Mężczyźni stanowili 67,71% (95% CI 58,63–76,18%), przy łącznej średniej wieku $59,32 \pm 7,33$ lat. Łączny odsetek zmian rogówki w kształcie monety (ang. coin-shaped) i zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosił odpowiednio 66,62% (95% CI 56,32–76,20%) i 67,27% (95% CI 57,24–76,57). Częstość występowania wcześniejszej keratoplastyki wynosiła 37 na 100 oczu (37,33%, 95% CI 28,25–46,87%). Połączenie doustnego i miejscowego anty-CMV zgłaszano w 6 badaniach. W przeciwieństwie do żelu oftalmicznego GCV 0,15% stosowanego we wszystkich badaniach opisujących ostre nadciśnieniowe zapalenie przedniego odcinka błony

naczyniowej oka spowodowane CMV, inny preparat GCV stosowano w zapaleniu śródbłonna rogówki – zgłoszono formuły o wyższym stężeniu. W większości przypadków stosowano również miejscowe sterydy. Częstsze stosowanie miejscowego żelu GCV (8 razy dziennie) było stosowane przez Fan i wsp., co spowodowało ustąpienie obrzęku rogówki u wszystkich pacjentów po okresie miesiąca. Ponadto po 48 ± 25 (17–78) miesiącach zaobserwowano tylko jeden nawrót w wyniku przerwania leczenia w fazie podtrzymującej (opisany jako stosowanie 4/dobę ze stopniowym zmniejszaniem dawki od 8/dobę). Zarówno leczenie skojarzone, jak i jedynie miejscowe anty-CMV skutkowały tym samym odsetkiem ustąpienia obrzęku rogówki na poziomie 80%. Szybkość ustępowania obrzęku rogówki w przypadku samego miejscowego anty-CMV była co najmniej tak dobra, jak w przypadku leczenia ogólnoustrojowego lub połączenia miejscowego i ogólnoustrojowego anty-CMV. Nie stosowano doszkliskowego anty-CMV w leczeniu zapalenia śródbłonna. W dwóch badaniach stwierdzono potrzebę keratoplastyki po fazie podtrzymującej terapii ogólnoustrojowej anty-CMV. Kam i wsp. poinformowali, że w przypadku 2 oczu (5,8%) nie osiągnięto przejrzystości rogówki pomimo leczenia. Podobnie Wong i wsp. opisali jedno oko (7,7%), które wymagało keratoplastyki podczas obserwacji.

Bezpieczeństwo: Zgłoszono kilka działań niepożądanych leków przeciw CMV stosowanych w leczeniu zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka i zapalenia śródbłonna rogówki. Żadne z nich nie zostało zgłoszone jako ciężka reakcja. Neutropenia wystąpiła u 2 pacjentów otrzymujących VGCV, która wymagała zaprzestania leczenia w celu normalizacji parametrów hematologicznych. Accorinti i wsp. oraz Wong i wsp. stwierdzili łagodne zdarzenia niepożądane, w tym zaburzenia hematologiczne u 9 pacjentów (52,9%), zaburzenia równowagi kreatyniny/elektrolitów u 5 pacjentów (29,4%), objawy żołądkowo-jelitowe u 2 pacjentów (11,8%), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, gorączka, zawroty głowy i udar u 1 pacjenta (5,9%) wśród osób leczonych doustnym VGCV. Wystąpienie udaru po miesięcznym przyjmowaniu VGCV u jednego z badanych uznano za niezwiązane z VGCV i następnie kontynuowano leczenie. Touhami i wsp. Odnotowali jeden przypadek anafilaksji po dożylnym podaniu GCV. Oprócz neutropenii, w 1 przypadku po dożylnym GCV zgłoszono także cytolizę wątroby. Co więcej, u żadnego pacjenta z zapaleniem śródbłonna rogówki nie wystąpiły działania niepożądane po miejscowym lub ogólnoustrojowym stosowaniu leczenia anty-CMV.

Do analizy włączono badania

- o wcześniej uwzględnione w opracowaniu AWA Valcyte (AOTMiT-OT-4350-10/2025) nierandomizowane badanie typu cross-over analizujące biorównoważność oraz bezpieczeństwo walgancyklowiru (VGC) podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek u dorosłych chorych po przeszczepie nerek - **Pescovitz 2007**;
- o badania **Li 2021**, **Diaz 2020**, **Camargo 2019**, **Zavras 2020** uwzględnione w opracowaniu nr: OT.4220.9.2022 oraz metaanaliza **Vaziri 2014** przedstawiona w raporcie OT.4221.37.2021 dla wskazań innych niż wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wyniki badań dla wskazań: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepem narządów mięsaszowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej oraz zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepem 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.

Pescovitz 2007 – nierandomizowane badanie typu cross-over, w którym została oceniona biorównoważność dwóch postaci walgancyklowiru (roztwór vs tabletki), dodatkowo analizowano w nim dane porównujące ich bezpieczeństwo, jednakże zaprezentowane wyniki opierały się na ograniczonym okresie obserwacji i krótkiej ekspozycji na lek (podanie 2 dawek w czasie 2 kolejnych dni dla każdej postaci leku). Analiza biorównoważności walgancyklowiru podawanego w postaci roztworu doustnego względem walgancyklowiru stosowanego w formie tabletek opiera się na wynikach krytycznych parametrów farmakokinetycznych, uznanych za niezbędne w ocenie biorównoważności leków. Na podstawie ilorazu średnich wartości dla maksymalnego stężenia leku we krwi oraz pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godzin dla leku VGC (proszek/roztwór doustny) względem VGC (tabletki) wykazano biorównoważność obu postaci farmaceutycznych leku. Wartości analizowanych parametrów wynosiły odpowiednio dla punktu końcowego iloraz średnich $AUC_{0-24} - 100\%$ (90% CI: 96; 104), a dla punktu końcowego iloraz średnich $C_{max} - 95\%$ (90% CI: 89; 101), a 90% przedział ufności zawierał się w zakresie akceptacji 80-125%. Dodatkowo w odniesieniu do czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) różnica median wyniosła 1,00 godzinę, co wynikało najprawdopodobniej z konieczności rozpuszczenia leku w formie tabletki w przewodzie pokarmowym przed absorpcją. Zaobserwowana różnica w t_{max} nie miała jednak wpływu na pozostałe parametry farmakokinetyczne. Ponadto, analizując punkt końcowy: biologiczny okresu półtrwania leku we krwi, uznano iż średnie wartości tego parametru dla obydwu grup były zbliżone. Analiza profilu

bezpieczeństwa walgancyklowiru na podstawie badania Pescovitz 2007 wykazała porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą roztwór doustny, a grupą otrzymującą tabletki. Ocena odsetka chorych, u których raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego wykazała, iż profile bezpieczeństwa obu postaci farmaceutycznych można uznać za porównywalne. Jedynie u jednego chorego podczas stosowania walgancyklowiru w postaci tabletek stwierdzono wystąpienie bólu głowy prawdopodobnie związanego ze stosowaniem leku. Raportowane zdarzenia niepożądane były nieliczne i miały charakter łagodny. Nie zaobserwowano występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Należy zwrócić uwagę, iż powyższe wyniki otrzymano na podstawie krótkiego okresu obserwacji chorych (2- dniowa ekspozycja na każdą kolejną postać walgancyklowiru oraz 7-14 dni okresu follow-up). Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych określonych na podstawie dodatkowej analizy bezpieczeństwa, znajdowały się zaburzenia: krwi i układu chłonnego (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia oraz pancytopenia), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (głównie zakażenia dróg oddechowych) oraz objawy pochodzące z różnych grup terapeutycznych, takie jak: zaparcia, nudności, kaszel, duszności i gorączka. Ponadto ze względu na możliwość podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania walgancyklowiru u chorych z niewydolnością nerek lub po przeszczepie nerki.

Wyniki badań dla wskazania: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.

Li 2021 – celem badania była ocena skuteczności stosowania niskich dawek walgancyklowiru w profilaktyce zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) u pacjentów z ostrą białaczką, którzy przeszli allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Skumulowana częstość występowania detekcji DNA-emii CMV w 14. tygodniu była mniejsza u pacjentów stosujących walgancyklowir (15,0% vs 50,4%; $p=0,006$). Analiza wieloczynnikowa potwierdziła te dane, wykazując, że niska dawka walgancyklowiru znacząco zmniejszyła ryzyko wystąpienia detekcji DNA-emii CMV w 14. tygodniu o 88% (HR=0,12; 95%CI: 0,04–0,42; $p=0,001$). Obydwie grupy miały podobne wskaźniki przeżycia całkowitego w 48. tygodniu (75,0% vs 76,6%; $p=0,805$). Pacjenci w grupie otrzymującej profilaktykę walgancyklowirem mieli mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia detekcji DNA-emii CMV w 14. tygodniu po allo-HSCT niż pacjenci w grupie bez profilaktyki (15,0% vs 50,0%; $p=0,012$). Pacjenci w grupie profilaktycznego stosowania walgancyklowiru i w drugiej grupie mieli podobną częstość występowania: ostrej GVHD ($p=0,143$), przewlekłej GVHD ($p=0,106$) i częstość nawrotów ($p=0,667$). Skumulowane przyczyny zgonów w 14 tygodniu ($p=0,261$) i 48 tygodniu ($p=0,553$) nie różniły się istotnie między grupami. Zakażenie CMV nie było przyczyną zgonu w 14. i 48. tygodniu wśród pacjentów otrzymujących profilaktykę walgancyklowirem w małej dawce. Jednakże jeden zgon – zapalenie okrężnicy wywołane przez CMV w 14. tygodniu i kolejny – zapalenie płuc wywołane przez CMV między 14. a 48. tygodniem były związane z zakażeniem CMV w grupie, która nie stosowała walgancyklowiru. Wśród 20 pacjentów, u których stosowana była profilaktyka walgancyklowirem, 8 osób (40%) nie ukończyło protokołu profilaktycznego badania, ze względu na wystąpienie: neutropenii ($n=3$), biegunki ($n=1$), reaktywacji CMV ($n=2$) i nawrót białaczki ($n=2$). U trzech pacjentów podczas profilaktyki walgancyklowirem doszło do pogorszenia czynności nerek, ale po zmniejszeniu dawki cyklosporyny funkcje wróciły do normy. Czterech pacjentów (20%) przerwało profilaktykę walgancyklowirem z powodu działań niepożądanych. Profilaktyka niskimi dawkami walgancyklowiru może być alternatywą dla letermowiru w zapobieganiu zakażeniu CMV w allo-HSCT, zwłaszcza w krajach o ograniczonych możliwościach.

Diaz 2020 – celem badania była ocena częstości infekcji wirusem cytomegalii (CMV) oraz charakterystyka pacjentów, u których rozwinęła się choroba. Łącznie 93% biorców miało pozytywną serologię. Zakażenie wirusem cytomegalii wystąpiło u 58,6% pacjentów. Choroba rozwinęła się u 11 pacjentów (15,7%), a najczęstszym objawem było zapalenie okrężnicy, następnie zapalenie płuc i pojedynczy przypadek zapalenia siatkówki. Nie odnotowano różnic w ryzyku zakażenia CMV (zgodnie z wynikiem EBMT) pomiędzy pacjentami, którzy otrzymywali leczenie wyprzedzające, a tymi, którzy otrzymywali profilaktykę (RR=1,1, 95% CI 0,54–2,3). GVHD zaobserwowano u 51 pacjentów (73%). Analiza testem Mantela-Haenszela wykazała, że ryzyko choroby CMV różniło się, gdy jednocześnie analizowano podejście zapobiegawcze i rodzaj przeszczepu, ale ta zmienność nie była istotna statystycznie (RR=1,2, 95%CI 0,39–3,49 i skorygowany RR=1,5, 95% CI 0,053–4,26). Przeżycie całkowite było niższe w grupie, w której rozwinęła się choroba CMV, z różnicą istotną statystycznie. W badaniu odnotowano 43 zgony (61,4%), z czego 16 (37,2%) było spowodowanych progresją choroby, 27 (62,8%) było związanych z przeszczepem, a 7 (26%) związanych z zakażeniem cytomegalowirusem. Wnioski autorów Częstość występowania zakażenia wirusem cytomegalii po przeszczepie w badanym ośrodku jest wysoka. Autorzy twierdzą, że choroba może występować przy dowolnym poziomie wirerii i wiąże się z wysoką śmiertelnością. Nie odnotowano różnic w ryzyku zakażenia CMV (zgodnie z wynikiem EBMT) pomiędzy pacjentami, którzy otrzymywali leczenie wyprzedzające, a tymi,

którzy otrzymywali profilaktykę (RR=1,1, 95% CI: 0,54–2,3).

Camargo 2019 – celem badania była ocena wpływu leczenia podtrzymującego na prawdopodobieństwo nawrotu CMV u allogenicznych biorców HSCT z wczesną reaktywacją CMV. Mediana czasu do klirensu wirusa wywołanego przez leczenie wyniosła 28 dni (IQR, 18-41), a mediana czasu trwania detekcji DNA-emii CMV wyniosła 42 dni (IQR, 31-54). Po początkowym leczeniu i usunięciu DNA-emii 50 z 64 pacjentów (78%) otrzymywało leczenie podtrzymujące walgancyklowirem, gancyklowirem lub foskarnetem przez 15 dni – mediana (IQR, 12–26). Terapię początkową walgancyklowirem lub gancyklowirem stosowano u 62 pacjentów (97%), z czego 14 pacjentów (100%) było z grupy bez leczenia podtrzymującego, a z grupy z leczeniem podtrzymującym było 48 pacjentów (96%), $p=0,83$. Nawrót wystąpił u 47/64 pacjentów (73%), w tym 11/14 pacjentów (79%) bez leczenia podtrzymującego i 36/50 pacjentów (72%), którzy otrzymali leczenie podtrzymujące ($p=0,74$). Skorygowany wskaźnik ryzyka (RR) dla wpływu leczenia podtrzymującego na nawrót choroby wyniósł 0,89 (95% CI 0,64-1,25; $p=0,41$). Mediana czasu do nawrotu wyniosła 35 dni (21-50) u pacjentów, którzy nie otrzymywali leczenia podtrzymującego oraz 39 dni (IQR, 27-84) u pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone ($p=0,3$). Sześciu pacjentów doświadczyło nawrotu choroby podczas leczenia podtrzymującego. 90-dniowe prawdopodobieństwo nawrotu CMV było podobne między grupami pacjentów niezależnie od zastosowania leczenia podtrzymującego (54% vs 64%, $p=0,37$). Przedłużona terapia przeciwwirusowa wpływa na obciążenie finansowe, zdarzenia niepożądane (w tym supresja szpiku kostnego po walgancyklowirze i nefrotoksyczność po zastosowaniu foskarnetu) oraz pojawienie się szczepów opornych na CMV. Autorzy badania zauważają, że detekcja DNA-emii CMV wystąpiła tylko u 12% pacjentów otrzymujących wtórną profilaktykę przeciwwirusową, co sugeruje, że gdyby lepiej tolerowane leki przeciw CMV były dostępne dla tego wskazania, dłuższa terapia mogłaby być korzystna u wybranych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Zavras 2020 – celem badania była ocena ilościowego określenia częstości występowania neutropenii i ostrego uszkodzenia nerek (AKI) do 100. dnia (D100) po HSCT i przerwaniu leczenia wyprzedzającego (PET) oraz ocena wpływu PET na neutropenię i AKI w modelach wielowymiarowych. Spośród 368 biorców CMV R+ HSCT, 208 (56,5%) otrzymało leczenie wyprzedzające. Neutropenia do dnia 100. wystąpiła odpowiednio u 41,8% i 28,6% pacjentów w grupie PET i bez PET ($p=0,0009$). PET zwiększał ryzyko neutropenii (skorygowane ryzyko względne=1,81; 95% CI, 1,48-2,21; $p< 0,0001$). Po przerwaniu leczenia vGCV (walgancyklowir/gancyklowir) lub FCN (foskarnet) neutropenia występowała odpowiednio u 11,2% w porównaniu z 2,1% pacjentów ($p=0,08$), a AKI odpowiednio u 1,9% w porównaniu z 12,8% pacjentów ($p=0,005$). Zakażenie CMV wystąpiło średnio po 26 dniach (IQR, 18-33) po HSCT. Rozpoczęcie terapii wyprzedzającej nastąpiło średnio po 35 dniach (IQR, 28-41). Leczenie walgancyklowirem lub gancyklowirem rozpoczęto po 34 dniach – mediana (IQR, 29-40) po HSCT. Terapię foskarnetem rozpoczęto po średnio 36 dniach (IQR, 24-48). Leczenie wyprzedzające CMV zwiększało ryzyko neutropenii i AKI w pierwszych 100 dniach po HSCT odpowiednio 1,8-krotnie i 2,8-krotnie. Autorzy badania podkreślają potrzebę bezpieczniejszych leków przeciwwirusowych do leczenia CMV u biorców HSCT.

Wyniki badań dla wskazań: 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.

Vaziri 2014 – publikacja stanowiąca przegląd systematyczny literatury oceniający skuteczność walgancyklowiru w leczeniu zakażeń CMV u pacjentów po transplantacji narządów. Metaanaliza obejmuje 3 badania (łącznie 422 pacjentów) oceniające skuteczność walgancyklowiru (w postaci doustnej) w porównaniu z gancyklowirem (w postaci dożylniej) w leczeniu cytomegalii u pacjentów po transplantacji narządów. Sukces w leczeniu we wszystkich badaniach definiowano, jako zmniejszenie objawów cytomegalii oraz eliminację wirerii CMV w 21 dniu terapii. W dwóch badaniach raportowano oddzielnie wyniki dla eliminacji wirerii. Metaanaliza wyników w zakresie eliminacji wirerii nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami – walgancyklowir vs. gancyklowir (RR=0,95, 95%CI: 0,77–1,16). Metaanaliza wyników w zakresie uzyskania sukcesu w leczeniu również nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami interwencji – walgancyklowir vs. gancyklowir (RR=0,98, 95%CI: 0,91–1,06).

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

9.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Valcyte

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

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

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

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania gancyklowiru/walgancyklowiru jest spójny w populacjach pacjentów z HIV i pacjentów po transplantacji, z wyjątkiem odwarstwienia siatkówki, które było zgłaszane wyłącznie u pacjentów z cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki. Istnieją jednak pewne różnice w częstości występowania niektórych działań niepożądanych. Stosowanie walgancyklowiru wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia biegunki w porównaniu z dożylnym podaniem gancyklowiru. Gorączka, zakażenia drożdżakowe, depresja, ciężka neutropenia (ANC <500/ μ l) i reakcje skórne są zgłaszane częściej u pacjentów z HIV. Zaburzenia czynności nerek i wątroby są zgłaszane częściej u biorców przeszczepów narządów mięsnych.

W tabeli poniżej zestawiono bardzo częste i częste działania niepożądane.

Tabela 11. Działania niepożądane po podaniu lisdeksamfetaminy dimezylanu wg ChPL Valcyte

Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100$ do $1 < 10$)
<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenie drożdżakowe w tym kandydoza jamy ustnej • Zakażenie górnych dróg oddechowych • Neutropenia • Niedokrwistość • Zmniejszony apetyt • Bol głowy • Kaszel • Duszność • Biegunka • Nudności • Wymioty • Ból brzucha • Zapalenie skóry • Gorączka • Uczucie zmęczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Posocznica • Grypa • Zakażenie układu moczowego • Zapalenie tkanki łącznej • Małopłytkowość • Leukopenia • Pancytopenia • Nadwrażliwość • Zmniejszenie masy ciała • Depresja • Stan splątania • Lęk • Bezsenna • Neuropatia obwodowa • Zawroty głowy • Parestezje • Osłabienie czucia • Napady drgawkowe • Zaburzenia smaku • Zaburzenia widzenia • Odwarstwienie siatkówki** • Zmętnienia w ciele szklistym • Ból oka • Zapalenie spojówek • Obrzęk płamki • Ból ucha • Niedociśnienie tętnicze • Niestrawność • Wzdęcia z oddawaniem gazów • Ból w nadbrzuszu • Zaparcia • Owrzodzenie jamy ustnej • Utrudnione połykanie • Rozdęcie brzucha • Zapalenie trzustki • Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi • Nieprawidłowa czynność wątroby

Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do 1<10)
	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej • Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej • Nocne poty • Świąd • Wysypka • Łysienie • Ból pleców • Ból mięśni • Ból stawów • Skurcze mięśni • Zaburzenia czynności nerek • Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny • Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi • Ból • Dreszcze • Złe samopoczucie • Osłabienie

**Odwarstwienie siatkówki było zgłaszane tylko u pacjentów z HIV leczonych z powodu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki

9.4. Podsumowanie dowodów naukowych

W piśmie od MZ zlecono zbadanie zasadności refundacji produktu leczniczego Valcyte we wskazaniach: zakażenie wirusem cytomegalii i wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii. Z uwagi na fakt, iż stosowanie Valcyte we wskazania widniejących na obwieszczeniu podlegało ocenie Agencji w innych trybach, w raporcie zostały uwzględnione dowody dla nowych wskazań, które nie są aktualnie objęte refundacją, a dowody dla obecnie refundowanych wskazań zostały przytoczone z poprzednich raportów. Ze względu na fakt, iż wskazanie zakażenie wirusem cytomegalii jest bardzo szerokie, w niniejszym raporcie postanowiono przedstawić dane z wyszczególnieniem na poszczególne grupy pacjentów, gdyż nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających ogólne zakażenie wirusem cytomegalii. W poprzednich raportach została przeprowadzona ocena terapii walgancyklowirem we wskazaniach: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszkowych lub szpiku. W niniejszym raporcie zostały przedstawione dowody dotyczące leczenia walgancyklowirem we wskazaniach: wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych oraz zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów z obniżoną odpornością (w tym z HIV). Warto podkreślić, że walgancyklowir jest nie zalecany w zakażeniu CMV w ciąży ze względu na jego potencjalne działanie teratogenne i toksyczne dla płodu.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, do analizy we wskazaniu cCMV u pacjentów pediatrycznych włączono:

- wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne - **Morioka 2022**;
- wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie fazy III porównujące 6-tygodniowy i 6-miesięczny schemat leczenia doustnym walgancyklowirem, w grupie noworodków z objawowym przebiegiem cCMV - **Kimberlin 2015**;
- randomizowane badanie kontrolowane, w którym pacjentów podzielono na dwie równe grupy objęte interwencją, każda z grup (n=24), grupa kontrolna otrzymywała dożylny zastrzyk GCV, grupa interwencyjna otrzymywała doustnie VGCV **Yang 2021**.

Do analizy we wskazaniu: zakażenia CMV u pacjentów z obniżoną odpornością włączono:

- metaanaliza systemowego przeglądu ogólnej charakterystyki klinicznej i porównania wyników leczenia zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka i zapalenia śródbłonka wywołanego wirusem CMV – **Nora 2020**.

Do analizy we wskazaniu: zakażenie CMV u pacjentów zakażonych HIV włączono:

- wieloośrodkowe, kontrolowane badanie typu non-inferiority, mające na celu porównanie skuteczności doustnego walgancyklowiru z dożylnym gancyklowirem w terapii indukcyjnej przeciw CMV - **Martin 2002**.

Do analizy we wskazaniu zakażenia CMV u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszkowych lub szpiku włączono:

- wcześniej uwzględnione w opracowaniu AWA Valcyte (AOTMiT-OT-4350-10/2025) nierandomizowane badanie typu cross-over analizujące biorównoważność oraz bezpieczeństwo walgancyklowiru (VGC) podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek u dorosłych chorych po przeszczepie nerek – **Pescovitz 2007**;
- badania **Li 2021**, **Diaz 2020**, **Camargo 2019**, **Zavras 2020** uwzględnione w opracowaniu nr: OT.4220.9.2022 oraz metaanaliza **Vaziri 2014** przedstawiona w raporcie OT.4221.37.2021 dla wskazań innych niż wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W zakresie skuteczności włączone badania **Kimberlin 2015** wskazują na skuteczność stosowania u dzieci z objawową cCMV doustnego walgancyklowiru. 96 noworodkom z objawową cCMV podano walgancyklowir w formie doustnej przez 6 tygodni (placebo) lub przez 6 miesięcy (walgancyklowir). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie poprawy słuchu dla najlepszego ucha między grupą walgancyklowir vs placebo. W przypadku oceny całkowitej zmiany słuchu, pacjenci przyjmujący walgancyklowir vs placebo nie wykazali IS różnicy po 6 miesiącach rozpoczęcia terapii, natomiast zmiana taka wystąpiła w czasie 12 i 24 miesiącach na korzyść dłuższego stosowania walgancyklowiru. Zaobserwowano wyższy RR (ang. rate-ratio) u pacjentów z 6-miesięcznym schematem vs 6-tygodniowym schematem z objawami ze strony OUN (65% większa szansa na poprawę albo zachowanie słuchu vs 46%) w porównaniu do grupy bez objawów ze strony OUN (22% vs 19%). 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 ($p=0,003$). W analizie bezpieczeństwa autorzy stwierdzili wystąpienie neutropenii stopnia 3 lub 4 w ciągu u 21% pacjentów kontynuujących leczenie walgancyklowirem i u 27% z grupy placebo ($p=0,64$) w okresie 6 tygodni do 6 miesięcy.

W badaniu **Morioka 2020** wyszczególniono pierwszorzędną punkt końcowy, którym była zmiana w stężeniu wirusa CMV we krwi pełnej przed i po leczeniu. Drugorzędowym punktem końcowym była zmiana słuchowej odpowiedzi pnia mózgu (ABR) przed i po leczeniu. Zmiana wartości mediany dla wyjściowego poziomu CMV DNA we krwi pełnej po 6-miesięcznym leczeniu wyniosła $-246,0$ IU/ml (95% CI: $-905,0$ do $-35,0$, $p < 0,0001$). Odnotowane różnice były istotne statystycznie. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych po 6 miesiącach terapii dla lepiej słyszającego ucha odnotowano poprawę słuchu lub brak zmian słuchu u 100% niemowląt, natomiast poprawę słuchu i brak zmian – słuch normalny odnotowano u 75% niemowląt. W przypadku oceny ABR dla całkowitej zmiany słuchu poprawę słuchu i brak zmian odnotowano u 93,8% niemowląt, natomiast poprawę słuchu i brak zmian – słuch normalny odnotowano u 52,1% niemowląt.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy młodszą (≤ 30 dni w momencie rozpoczęcia leczenia) i starszą grupą wiekową (> 30 dni w momencie rozpoczęcia leczenia) w zakresie ocenianych drugorzędowych punktów końcowych. Autorzy wykazali, że doustne podanie VGCV stanowi potencjalną opcję terapeutyczną w leczeniu niemowląt w wieku ≤ 2 miesięcy z wrodzoną chorobą CMV.

Autorzy **Yang 2021** wykazali, że przed leczeniem nie było istotnej statystycznie różnicy w poziomie ekspresji CMV-DNA we krwi/moczu i liczbie wyników pozytywnych dla poziomów ekspresji CMV-DNA i CMV-IgM we krwi/moczu pomiędzy grupami ($p > 0,05$). Po leczeniu ekspresja CMV-DNA we krwi/moczu liczbie wyników pozytywnych dla poziomów ekspresji CMV-DNA i CMV-IgM we krwi/moczu znacząco spadły w obu grupach w porównaniu do stanu przed leczeniem ($p < 0,05$), ale nie było istotności statystycznej pomiędzy obiema grupami ($p > 0,05$). Przed leczeniem nie było istotnej różnicy w częstości występowania nieprawidłowości słuchu pomiędzy grupą kontrolną (50%) i grupą interwencyjną (62,5%) ($p > 0,05$). Po leczeniu zarówno kontrola (20,83%), jak i interwencja (29,17%) w grupach znacząco zmniejszyła się częstość występowania nieprawidłowości słuchu, a różnica była istotna statystycznie w porównaniu z sytuacją przed leczeniem ($p < 0,05$), ale różnica pomiędzy obiema grupami nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$). Po leczeniu wyniki porównania BAEP wykazały, że w obu grupach nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w liczbie noworodków z prawidłowym słuchem, łagodnym ubytkiem słuchu, umiarkowanym do ciężkiego ubytkiem słuchu, ciężkim ubytkiem słuchu i skrajnie ciężkim ubytkiem słuchu ($p > 0,05$). Przed leczeniem w obu grupach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie noworodków z hiperbilirubinemią, zapaleniem siatkówki, hepatosplenomegalią, małopłytkowością i neutropenią ($p > 0,05$). Po leczeniu, podczas gdy zmalała liczba noworodków z hiperbilirubinemią, zapaleniem siatkówki, hepatosplenomegalią, i trombocytopenią, wzrosła liczba przypadków neutropenii, a różnica przed i po leczeniu była istotna statystycznie ($p < 0,05$); jednakże różnica pomiędzy obiema grupami nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$). Według autorów Yang 2021 VGCV jest podobny do GCV w leczeniu wrodzonego zakażenia CMV noworodków, ale doustna droga podawania VGCV jest bardziej akceptowalna wśród noworodków.

W badaniu **Martin 2002** pacjenci z nowozdiagnozowaną CMVR z AIDS zostali przydzieleni do grupy kontrolnej – gancyklowir w postaci dożylny vs walgancyklowir w postaci doustnej w stosunku 1:1. W obu ramionach, u około 10% pacjentów zaobserwowano progresję choroby po 4 tygodniach. W przypadku dożylnego gancyklowiru u 77% pacjentów oraz w przypadku walgancyklowiru doustnego u 72% pacjentów nie zaobserwowano progresji choroby. W grupach stosujących gancyklowir i walgancyklowir progresję choroby odnotowano odpowiednio u 7 (N=70) pacjentów po średnio 219 dniach (mediana=125 dni) oraz u 7 (N=71) pacjentów po średnio 226 dniach

(mediana=160 dni). U 7 pacjentów zaobserwowano odklejenie siatkówki w ciągu pierwszych 4 tygodni badania. W analizie bezpieczeństwa, nieporządne zdarzenia stopnia 3 i 4 wystąpiły u 20% uczestników do 4 tygodnia badania. Nie wskazano czy różnice są istotne klinicznie dla punktów końcowych, jedynie wykazano, że doustny walgancyklowir jest nie gorszy niż dożylny gancyklowir, w oparciu o wyznaczone przedziały ufności.

Autorzy metaanalizy **Nora 2020** na podstawie 23 badań uznali, że ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka wywołane wirusem CMV często objawiało się wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (95,31%, 95% CI 90,45–98,60) i łagodnym zapaleniem komory przedniej (komórki >2+ = 3,18%, 95% CI 0,21–0,54). Około dwie trzecie przypadków zapalenia śródbłonna CMV objawia się wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym i zmianami w rogówce w kształcie monety. Ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka wywołane wirusem CMV wykazało dobrą odpowiedź kliniczną na stosowany miejscowo 0,15% gancyklowir (GCV) w żelu lub doustnie walgancyklowir (VGCV) (odpowiednio 90%, 95% CI 74-100% i 95%, 95% CI 88-100%). W przypadku przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej wywołanego przez CMV zarówno miejscowe GCV, jak i doustny VGCV dały porównywalne wyniki. Miejscowe podanie 0,5-2% GCV lub połączenie miejscowego i doustnego VGCV w przypadku zapalenia śródbłonna CMV skutkowało dobrą odpowiedzią kliniczną. W badaniu nie wskazano, czy odnotowane różnice były statystycznie istotne dla każdego z przeprowadzonych porównań. Po zaprzestaniu leczenia podtrzymującego często występował nawrót stanu zapalnego. Ogólnie rzecz biorąc, stosowanie GCV podawanego miejscowo skutkowało optymalnym rokowaniem w przypadku zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej wywołanego wirusem CMV. W przypadku przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka i zapalenia śródbłonna wywołanego wirusem CMV konieczne jest zwiększenie stężenia i częstotliwość stosowania.

W badaniu **Pescovitz 2007** na podstawie ilorazu średnich wartości dla maksymalnego stężenia leku we krwi oraz pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godzin dla leku VGC (proszek/roztwór doustny) względem VGC (tabletki) wykazano biorównoważność obu postaci farmaceutycznych leku. Wartości analizowanych parametrów wynosiły odpowiednio dla punktu końcowego iloraz średnich AUC₀₋₂₄ – 100% (90% CI: 96; 104), a dla punktu końcowego iloraz średnich C_{max} – 95% (90% CI: 89; 101), a 90% przedział ufności zawierał się w zakresie akceptacji 80-125%. Dodatkowo w odniesieniu do czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) różnica median wyniosła 1,00 godzinę, co wynikało najprawdopodobniej z konieczności rozpuszczenia leku w formie tabletki w przewodzie pokarmowym przed absorpcją. Zaobserwowana różnica w t_{max} nie miała jednak wpływu na pozostałe parametry farmakokinetyczne. Ponadto, analizując punkt końcowy: biologiczny okres półtrwania leku we krwi, uznano iż średnie wartości tego parametru dla obydwu grup były zbliżone.

Zgodnie z badaniem **Li 2021** profilaktyka niskimi dawkami walgancyklowiru może być alternatywą dla letermowiru w zapobieganiu zakażeniu CMV w allo-HSCT. Pacjenci w grupie otrzymującej profilaktykę walgancyklowirem mieli mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia detekcji DNA-emii CMV w 14. tygodniu po allo-HSCT niż pacjenci w grupie bez profilaktyki (15,0% vs 50,0%; p=0,012).

W badaniu **Diaz 2020** zaobserwowano, że choroba może występować przy dowolnym poziomie wirerii i wiąże się z wysoką śmiertelnością. Nie odnotowano różnic w ryzyku zakażenia CMV (zgodnie z wynikiem EBMT) pomiędzy pacjentami, którzy otrzymywali leczenie wyprzedzające, a tymi, którzy otrzymywali profilaktykę (w tym walgancyklowir) (RR=1,1, 95% CI 0,54–2,3). Częstość występowania zakażenia wirusem cytomegalii po przeszczepie w badanym ośrodku była wysoka. Zdaniem autorów badania Camargo 2019 dane sugerują, że terapia podtrzymująca przeciwwirusowa (w tym walgancyklowir) nie zmniejsza częstości nawrotów CMV i ma ograniczoną wartość u biorców HSCT, u których udało się zlikwidować detekcję DNA-emii CMV w odpowiedzi na leczenie wyprzedzające (ang. preemptive therapy).

W badaniu **Zavras 2020** leczenie wyprzedzające CMV (w tym walgancyklowir) zwiększało ryzyko neutropenii i ostrego uszkodzenia nerek w pierwszych 100 dniach po HSCT odpowiednio 1,8-krotnie i 2,8-krotnie. Autorzy badania podkreślają potrzebę stosowania bezpieczniejszych leków przeciwwirusowych do leczenia CMV u biorców HSCT.

W badaniach **Diaz 2020**, **Camargo 2019** oraz **Zavras 2020** nie podano poszczególnych wyników dla samego walgancyklowiru. W badaniach pacjenci przyjmowali najczęściej walgancyklowir lub gancyklowir lub foskarnet.

Metaanaliza **Vaziri 2014** wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między walgancyklowirem, i gancyklowirem w zakresie eliminacji wirerii u pacjentów CMV po przeszczepie narządów litych.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Valcyte do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 2400 zł za opakowanie po 100 ml¹⁵ (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu ZSMOPL z dnia 19 lipca 2023 r.).

W okresie czerwiec 2023 – lipiec 2023 wydano zgody na refundację 8 opakowań po 100 ml produktu leczniczego Valcyte, Valganciclovirum, Proszek do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml. Zgody dotyczyły 3 pacjentów.

Uwzględniając wskazany przez MZ koszt za opakowanie netto produktu Valcyte i liczbę opakowań sprowadzonych od czerwca 2023 do lipca 2023 roku, koszt refundacji w ramach importu docelowego wyniósł 19 200 zł netto (19 642,4 zł brutto z uwzględnieniem marży detalicznej oraz odliczeniem opłaty ryczałtowej).

Produkt leczniczy Valcyte, obecnie znajduje się na liście refundacyjnej (ostatni termin wejścia w życie decyzji 1 marca 2023 r.) i jest refundowany w ramach grupy limitowej 116.2, *Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne*, nie jest jednak dostępny w Polsce. Aktualna wysokość limitu finansowania wynosi 779,65 zł za opakowanie, zaś wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 3,20 zł (ryczałt), zatem cena leku sprowadzanego w ramach importu jest około 3-krotnie wyższa niż cena na Obwieszczeniu MZ.

Należy też zaznaczyć, że lek Valcyte znajduje się na listach D1 oraz D2, zatem jest dostępny bezpłatnie dla dzieci i młodzieży oraz dla osób powyżej 65 roku życia. Obecnie refundowany jest walgancyklowir w tabletkach tj. produkt leczniczy Valhit. Koszt leku Valcyte sprowadzanego w ramach importu docelowego (0,49 zł/mg) jest 28-krotnie wyższy niż koszt leku Valhit (0,02 zł/mg)

Według danych NFZ 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.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Dane NFZ dot. produktu leczniczego Valcyte w okresie 2017 r. – 2022 r. (źródło: baza LEK)

Parametr	Wiek	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczebność populacji (unikalne numery PESEL)	Ogółem	41	42	73	106	83	97
	< 18 lat	39	42	70	96	83	91
	0 lat	7	19	27	23	17	27
	> 18 lat	2	0	3	12	1	6
Liczba opakowań	Ogółem	134	107	191	445	414	417
	< 18 lat	132	107	185	423	413	384
	0 lat	13	42	62	42	34	48
	> 18 lat	2	0	6	30	2	33
Kwota refundacji z perspektywy płatnika publicznego (wartość rozliczona) [PLN]	Ogółem	84 231,34	15 678,68	125 040,01	461 901,10	429 723,72	432 837,66
	< 18 lat	83 134,81	15 678,68	119 764,89	439 065,54	428 685,74	398 584,32
	0 lat	7 138,10	6 161,96	32 952,38	43 595,16	35 291,32	49 823,04
	> 18 lat	1 096,53	0	5 275,12	22 835,56	1 037,98	34 253,34

* Od 1 września 2019 Valcyte refundowany w ramach osobnej grupy limitowej 116.2, *Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne*

¹⁵ Proszek Valcyte jest granulatem o barwie białej do lekko żółtej. W szklanej butelce znajduje się 12 g proszku. Po rozpuszczeniu, objętość roztworu wynosi 100 ml, co zapewnia użytkową objętość 88 ml. Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do brązowego. Opakowanie zawiera również łącznik do butelki i 2 doustne dozowniki do odmierzenia dawki do 10 ml (500 mg), z podziałką co 0,5 ml (25 mg).

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

Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji dla cCMV oraz CMV w populacji, w której przeprowadzono transplantację wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych Valcyte w latach 2020-2022, z uwagi na wprowadzenie odrębnej grupy limitowej od 1 września 2019 i tym samym obniżenia dopłaty pacjenta do opłaty ryczałtowej za opakowanie. Dane dotyczące liczebności pacjentów z chorobą wywołaną przez HIV, której skutkiem jest cytomegalia zaczerpnięto z bazy SWIAD.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Prognozowana liczebność populacji leczona Valcyte w ramach importu docelowego

Wskazanie		Liczebność populacji	Źródło/Komentarz
cCMV		22	Średnia liczebność pacjentów w wieku 0 lat u których zrefundowano Valcyte w oparciu o dane NFZ z bazy LEK za lata 2020-2022 (N=22). Założono, że u wszystkich pacjentów poniżej 1 lat, występuje cCMV. Przyjęto, że cCMV jest stosowany w tej populacji w oparciu o dane NFZ (szczegóły: rozdz. 3.2) oraz dane przedstawione w publikacji Jedlińska-Pijanowska 2020. Przyjęto, że cała populacja w wieku 0 lat ma cCMV, z uwagi na ograniczenia dopasowania danych z bazy LEK do bazy SWIAD. W bazie LEK nie występuje kod ICD-10.
CMV	Transplantacja w populacji pediatrycznej	68	Średnia liczebność pacjentów w wieku < 18 lat (z wyłączeniem pacjentów w wieku 0 lat oraz u których sprawozdano kod P35.1), u których zrefundowano Valcyte w oparciu o dane NFZ z bazy LEK za lata 2020-2022. Należy zaznaczyć, że z uwagi na ograniczenia danych występujących w bazach, część pacjentów, może mieć cytomegalię wrodzoną.
	Transplantacja w populacji dorosłych	6	Średnia liczebność pacjentów w wieku > 18 lat, u których zrefundowano Valcyte w oparciu o dane NFZ z bazy LEK za lata 2020-2022.
	Choroba wywołana przez HIV, której skutkiem jest cytomegalia w populacji pediatrycznej	1	Średnia liczebność pacjentów w wieku < 18 lat, u których sprawozdano kod B20.2 (główny lub współwystępujący) Baza SWIAD za lata 2017-2022
	Choroba wywołana przez HIV, której skutkiem jest cytomegalia w populacji dorosłych	11	Średnia liczebność pacjentów w wieku > 18 lat, u których sprawozdano kod B20.2 (główny lub współwystępujący) Baza SWIAD za lata 2027-2022
	Razem	86	-

Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym wskazują, że refundacja produktu leczniczego Valcyte w ramach importu docelowego spowoduje:

- 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 – populacja po transplantacji oraz z chorobą wywołaną przez wirus HIV, której skutkiem jest cytomegalia.

Łącznie wzrost wydatków płatnika wynosi około 0,8 mln zł. Uzyskane oszczędności w populacji z wrodzonym zakażeniem wirusem cytomegalii wynikają z założonej mniejszej liczby dni hospitalizacji w grupie stosującej leczenie doustne vs dożylnie w oparciu o publikację Jedlińska-Pijanowska 2020. W przypadku przyjęcia wariantu, w którym liczba dni hospitalizacji nie ulega zmianie, wydatki z perspektywy płatnika publicznego wyniosą około 0,1 mln zł w ciągu roku dla populacji z cCMV. A łączne wydatki dla cCMV oraz CMV wyniosą 1,3 mln zł.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant podstawowy, perspektywa NFZ – cCMV

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	Komentarz/Źródło
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	0	Przyjęto, że lek nie jest sprowadzany w ramach importu docelowego.
Koszty hospitalizacji – podanie gancyklowiru [PLN] – uwzględniono wyłącznie koszt różniący	465 225,67	<ul style="list-style-type: none"> – Dodatkowa liczba dni hospitalizacji w przypadku noworodka: 20 dni (wariant podstawowy) Oszacowane w oparciu o dane za 2017 roku z publikacji Jedlińska-Pijanowska 2020, gdzie powiązано średnią długość hospitalizacji z rodzajem terapii przeciwwirusowej; było to 29 ± 13 dni terapii sekwencyjnej i 9 ± 4 dni w przypadku monoterapii VGCV. Liczba dni z hospitalizacji z leczeniem gancyklowirem była nie możliwa do wyciągnięcia z bazy SWIAD z uwagi na brak sprawozdawalności konkretnego kodu dla tej substancji – nie jest jasne czy gancyklowir był podawany w ciągu każdej sprawozdanej hospitalizacji – Liczebność populacji: 22 Średnia liczebność pacjentów w wieku 0 lat, u których zrefundowano lek Valcyte zgodnie z danymi z bazy LEK za lata 2020-2022. – Hospitalizacja: 20 831 zł w ramach świadczenia 5.51.01.0013041 Noworodek wymagający intensywnej terapii, świadczenie występujące u największej liczby pacjentów w wieku 0 lat, u których sprawozdano zakażenie wirusem cytomegalii oraz czas hospitalizacji wynosi co najmniej 6 dni. Koszt w oparciu o Zarządzenie Nr 142/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Koszty sumaryczne [PLN]	465 225,67	-
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	101 485,73	<ul style="list-style-type: none"> – Liczebność populacji: 22 Średnia liczebność pacjentów w wieku 0 lat, u których zrefundowano lek Valcyte – Liczba opakowań: 41 Średnia liczba opakowań leku Valcyte zrefundowana w populacji w wieku 0 lat za lata 2020-2022 – Koszt opakowania: 2455,3 zł brutto w oparciu o dane MZ
Koszty hospitalizacji – podanie gancyklowiru [PLN] – uwzględniono wyłącznie koszt różniący	0	Założono, że w przypadku stosowania valgancyklowiru doustnie, nie jest on stosowany w ramach hospitalizacji – skrócony zostanie czas hospitalizacji, co jest zgodne z publikacją Jedlińska-Pijanowska 2020.
Koszty sumaryczne [PLN]	101 485,73	-
Wydatki inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	101 485,73	-
Koszty hospitalizacji – podanie gancyklowiru [PLN]	465 225,67	-
Koszty sumaryczne [PLN]	-363 739,93	-

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant podstawowy, perspektywa NFZ – CMV

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	Komentarz/Źródło
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	0	Przyjęto, że lek nie jest sprowadzany w ramach importu docelowego.
Koszty hospitalizacji – podanie gancyklowiru lub foskarnetu [PLN] – uwzględniono wyłącznie koszt różniący	0	– Dodatkowa liczba dni hospitalizacji na pacjenta: 0 dni Dla populacji CMV – pacjenci po transplantacji oraz z chorobą wywołaną przez HIV, której skutkiem jest cytomegalia nie odnaleziono polskich danych wskazujących na istotną różnicę w liczbie dni hospitalizacji u pacjentów stosujących leczenie dożylnie vs doustne. Zgodnie z danymi NFZ w populacji stosującej produkt Valcyte, średnia liczba dni pacjentów hospitalizacji w ramach produktu jednostkowego <i>powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni</i> wyniosła 20,3 dnia, natomiast wśród pacjentów z zakażeniem wirusa cytomegalii nie stosujących Valcyte liczba dni hospitalizacji w ramach ww. świadczenia wyniosła 20,9 dnia.
Koszty sumaryczne [PLN]	0	-
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	1 202 704,15	– Liczebność populacji: 86 (szczegóły: Tabela 13) – Liczba opakowań leku w populacji po transplantacji: 384 Średnia liczba opakowań leku Valcyte zrefundowana w populacji ogółem z wyłączeniem osób w wieku 0 lat za lata 2020-2022 – Liczba opakowań leku w populacji z chorobą wywołaną przez HIV, której skutkiem jest cytomegalia: 106 Zgodnie z ChPL Valcyte: pacjentów z czynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zaleca się podawanie 900 mg walgancyklowiru dwa razy na dobę przez okres 21 dni. Po leczeniu początkowym lub u pacjentów z nieczynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zaleca się podawanie 900 mg walgancyklowiru raz na dobę. W oparciu o badanie Martin 2002 przyjęto 3 tygodnie terapii indukcyjnej i 1 tydzień terapii podtrzymującej. – Koszt opakowania: 2455,3 zł brutto w oparciu o dane MZ
Koszty hospitalizacji – podanie gancyklowiru lub foskarnetu uwzględniono wyłącznie koszt różniący [PLN]	0	-
Koszty sumaryczne [PLN]	1 202 704,15	-
Wydatki inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	1 202 704,15	-
Koszty hospitalizacji – podanie gancyklowiru gancyklowiru lub foskarnetu [PLN]	0	-
Koszty sumaryczne [PLN]	1 202 704,15	-

Ograniczenia i założenia

- Założono, że liczebność populacji stosująca lek w ramach importu docelowego będzie zbliżona do liczby pacjentów stosujących lek Valcyte gdy był dostępny na rynku polskich i będzie stosowana w tej samej populacji, uwzględniono również całą populację pacjentów z chorobą wywołaną przez HIV, której skutkiem jest cytomegalia. Należy przy tym zaznaczyć, że produkt leczniczy Valcyte jest refundowany w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej oraz w węższych wskazaniach niż obecnie oceniane. Pomimo tego, że zlecenie dotyczy znacznie szerszego wskazania niż obecnie refundowane, to sprowadzanie leku w ramach procedury importu docelowego ograniczy populację, która skorzysta z leczenia. Ponadto, obecnie na rynku jest dostępny i refundowany walgancyklowir w tabletkach tj. Valhit, zatem produkt leczniczy będzie najprawdopodobniej sprowadzany tylko w przypadku gdy lek w tabletkach nie jest możliwy do przyjęcia. W ChPL Valhit nie wskazuje się możliwości rozkruszania tabletek. Koszt leku Valcyte (walgancyklowir w postaci roztworu) sprowadzanego w ramach importu docelowego jest 28-krotnie wyższy niż koszt leku Valhit (walgancyklowir w tabletkach), zatem stosowanie Valcyte zamiast Valhit w populacji, która może stosować walgancyklowir w tabletkach prowadziłoby do znacznych dodatkowych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Żadne ze znalezionych wytycznych nie odnosiły się do postaci leku w leczeniu CMV, jedynie wskazały zasadność podania leku w formie doustnej. Zgodnie z publikacją Pescovitz 2007 walgancyklowir w tabletkach jest biorównoważny względem walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego.
- Założono, że dotychczas Valcyte, było stosowane w przypadku wystąpienia wrodzonego CMV, w oparciu o opublikowane dane oraz dane NFZ. Mianowicie, odnaleziono badanie obserwacyjne Jedlińska-Pijanowska 2020, którego celem było porównanie 2 metod leczenia noworodków z cCMV – terapią opartą na gancyklowirze (dożylna terapia gancyklowirem (GCV) lub sekwencyjna terapia GCV + walgancyklowir (VGCV)) z doustną terapią opartą na VGCV, wskazujące na stosowanie VGCV we wrodzonym CMV u polskich noworodków. W 2012 roku w 57% przypadków zastosowano GCV, w 33% terapię sekwencyjną, a w 10% VGCV. W 2017 roku monoterapię VGCV stosowano u 83% leczonych niemowląt. Leczenie walgancyklowirem umożliwiło ponad 2,5-krotne skrócenie czasu hospitalizacji w ciągu sześcioletniego okresu obserwacji. Niemowlęta leczone dożylnie miały mniejszą masę urodzeniową i obwód głowy, częściej występowały powiększenie śledziony, wybroczyny, trombocytopenia i zapalenie wątroby. Walgancyklowir stał się pierwszą linią terapii przeciwvirusowej w cCMV w badanej populacji.
- Przyjęto, że pacjenci z cCMV stosujący leki podawane dożylnie będą hospitalizowani o 20 dni dłużej niż pacjenci stosujący walgancyklowir, w oparciu o dane za 2017 roku z publikacji Jedlińska-Pijanowska 2020. Liczba dni z hospitalizacji wynikająca z leczenia gancyklowirem była nie możliwa do wyciągnięcia z bazy SWIAD z uwagi na brak sprawozdawalności konkretnego kodu dla tej substancji – nie jest jasne czy gancyklowir był podawany w ciągu każdej sprawozdanej hospitalizacji. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym założono, że liczba dni hospitalizacji jest taka sama w obu grupach – jedynym kosztem różniącym jest koszt leku Valcyte.
- Dla populacji CMV – pacjenci po transplantacji oraz z chorobą wywołaną przez HIV, której skutkiem jest cytomegalia nie odnaleziono polskich danych wskazujących na istotną różnicę w liczbie dni hospitalizacji u pacjentów stosujących leczenie dożylnie vs doustne, zatem konserwatywnie założono, że nie będzie to koszt różniący, co potencjalnie zawyża wyniki analizy wpływu na budżet.
- Cena produktu leczniczego Valcyte, sprowadzanego w ramach importu docelowego może ulec zmianie, aktualnie jest około 3-krotnie wyższa niż cena na Obwieszczeniu MZ.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 26.07.2023 r., znak PLD.45340.1571.2023.2.KSz (data wpływu do AOTMiT: 26.07.2023 r.), Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Valcyte, Valganciclovirum, proszek do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml

we wskazaniach: zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych, sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.).

Z uwagi na to, że w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia dot. 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 – 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.

oraz objęty refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych:

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

Agencja zwróciła się do Ministra Zdrowia w sprawie doprecyzowania wskazania. Powyższe wskazanie jest zgodne z informacją przedstawioną w piśmie znak PLD.45340.1571.2023.5.KSz z dnia 04.10.2023 r.

Zgodnie z przekazanymi informacjami Produkt leczniczy Valcyte, nie jest dostępny w Polsce. Dodatkowo Minister Zdrowia informuje, że w ramach importu docelowego nie są sprowadzane inne produkty lecznicze w analizowanych wskazaniach.

Problem zdrowotny

Zakażenie wirusem cytomegalii

Ludzki wirus CMV (*human betaherpesvirus 5, wirus cytomegalii, cytomegalowirus*), należący do rodziny Herpesviridae. Największy wirus powodujący zakażenia u ludzi, widoczny w mikroskopie świetlnym, stosunkowo odporny na czynniki środowiska zewnętrznego. Zakażenie CMV może przebiegać jako:

- pierwotne, u osób, które nie miały wcześniej styczności z CMV;
- wtórne, pod postacią reaktywacji zakażenia latentnego;
- reinfekcja nowym szczepem.

Zakażenie wtórne i reinfekcję określa się jako zakażenia nawrotowe. Po pierwotnym zakażeniu wirus pozostaje w organizmie w postaci latentnej do końca życia, z okresową reaktywacją, kiedy to może dojść do przeniesienia zakażenia na inne osoby. Wirusa wykrywa się w wielu tkankach. CMV zakaża komórki różnego typu, m.in. komórki dendrytyczne, komórki jednojądrowe (monocyty, makrofagi i limfocyty), komórki progenitorowe

i prekursorowe hematopoezy (w tym megakariocyty), neutrofile, a także komórki nabłonkowe (w tym nerek), śródbłonna, fibroblasty, komórki mięśni gładkich. Objawy kliniczne zakażenia CMV wynikają z bezpośredniego cytopatycznego oddziaływania wirusa na zakażone komórki oraz z indukcji odpowiedzi zapalnej na zakażenie z naciekaniami tkanki przez leukocyty i zapaleniem naczyń. CMV ma potencjał immunomodulujący, może działać zarówno immunosupresyjnie, jak i prozapalnie.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Zakażenie CMV może przebiegać bezobjawowo albo w postaci cytomegalii (choroby cytomegalowirusowej). Obraz kliniczny zależy od statusu immunologicznego osoby zakażonej. U osób immunokompetentnych zakażenie pierwotne najczęściej przebiega bezobjawowo, skąpoobjawowo lub jako mononukleozą zakaźną, rzadko w postaci narządowej. U osób w stanie ciężkim z powodu innej choroby, bez dodatkowych czynników immunosupresyjnych, może dojść do reaktywacji zakażenia i rozwoju narządowej postaci choroby cytomegalowirusowej. Postaci narządowe zakażenia CMV występują najczęściej u osób w stanie immunosupresji, a przebieg choroby cytomegalowirusowej jest u nich bardziej agresywny. Zakażenie CMV jest szczególnie niebezpieczne u osób po SOT lub HCT (zwłaszcza allogenicznym) i u osób z AIDS.

1. Mononukleozą zakaźną: najczęstsza postać pierwotnego zakażenia CMV u osób immunokompetentnych. Obraz kliniczny przypomina mononukleozę spowodowaną EBV (→rozdz. 18.1.13.4). W porównaniu z zakażeniem EBV rzadziej obserwuje się powiększenie śledziony i zapalenie migdałków, węzły chłonne są często mniej powiększone.

2. Bezobjawowa wiremia: jedna z częstszych postaci zakażenia CMV u osób po SOT/HCT. Markery aktywnego zakażenia CMV (DNA CMV lub antygen pp65) wykrywa się w surowicy w trakcie monitorowania po transplantacji. Może wyprzedzać postać narządową zakażenia.

3. Zespół CMV: występuje u osób po SOT; jest to aktywne zakażenie CMV definiowane jako wiremia z objawami takimi jak gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, złe samopoczucie i osłabienie (mogą się pojawić lub nasilić), ból mięśni i stawów, ale bez zajęcia narządów. Mogą wystąpić leukopenia (neutropenia), atypowe limfocyty, małopłytkowość, zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy.

4. Postaci narządowe choroby cytomegalowirusowej.

Zakażenie jest zlokalizowane i prowadzi do zmian patologicznych w obrębie zajętego narządu. Postać narządowa choroby cytomegalowirusowej najczęściej występuje u osób z niedoborem odporności komórkowej i jest efektem reaktywacji CMV lub zakażenia (transmisja wirusa z przeszczepionym narządem). Wielkość wiremii bywa różna, obecność wirusa we krwi nie jest konieczna do ustalenia rozpoznania (wiremia może być niewykrywalna, ale też duża).

- zakażenie przewodu pokarmowego: rzadko występuje u osób immunokompetentnych, stosunkowo często u osób w stanie immunosupresji. Wiremia może być niewykrywalna lub mała, zwłaszcza u biorców narządu z markerami zakażenia stwierdzonymi przed transplantacją. W zapaleniu jelita grubego objawy są mało specyficzne, choroba przebiega z gorączką, bólem brzucha, biegunką (niekiedy krwistą); u chorych z nieswoistą chorobą zapalną jelit objawia się jak zaostrzenie tej choroby;
- zapalenie wątroby: może wystąpić w przebiegu mononukleozy lub jako osobna manifestacja kliniczna;
- zapalenie płuc: rzadko występuje u osób immunokompetentnych, jest najczęstszą manifestacją kliniczną u biorców płuc i po HSCT. Objawia się kaszlem i dusznością. Wiremia często jest niewykrywalna lub mała;
- zapalenie siatkówki: charakterystyczny obraz dna oka, przypomina ciasto do pizzy (objaw pizzy); widoczne są rozległe obszary zapalenia siatkówki z żółtawymi wysiękami i towarzyszącymi krwotokami, które układają się wzdłuż łuków naczyniowych wokół plamki oraz zapalne pochewki wokół naczyń siatkówki. Choroba prowadzi do zaniku siatkówki i ślepoty;
- manifestacje neurologiczne: zapalenie mózgu, zespół Guillaina i Barrégo, neuropatia splotu barkowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zespół Hornera, neuropatia, porażenie nerwów czaszkowych;
- inne: zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, zapalenie trzustki, zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego;
- cytomegalia wrodzona (congenital CMV infection – cCMV): najczęstsze zakażenie wrodzone. Postaci kliniczne:
 - cCMV objawowa o ciężkim przebiegu (~13% dzieci urodzonych przez kobiety z pierwotnym zakażeniem CMV w czasie ciąży) – rozpoznanie zakażenia w okresie noworodkowym, gdy występuje wiele objawów

klinicznych (żółtaczką, wybroczyny, małogłowie, powiększenie wątroby i śledziony, mała masa urodzeniowa, zapalenie naczyń i siatkówki) i zajęcie OUN;

- cCMV objawowa o łagodnym przebiegu – rozpoznanie zakażenia w okresie niemowlęcym, gdy występuje ≥ 1 przemijający objaw o łagodnym przebiegu;
- cCMV bezobjawowa z izolowanym niedosłuchem;
- bezobjawowe wrodzone zakażenie CMV bez utraty słuchu.

Szacuje się, że u 10–15% noworodków z bezobjawowym wrodzonym zakażeniem CMV wystąpią długoterminowe następstwa, najczęstszy to utrata słuchu w ciągu pierwszych 3 lat życia.

Rokowanie u osób bez zaburzeń odporności jest dobre. Wyjątek stanowią chorzy w stanie krytycznym wskutek innej choroby – reaktywacja CMV przedłuża u nich czas hospitalizacji i zwiększa śmiertelność. Zapalenie płuc, zakażenie przewodu pokarmowego lub OUN u osoby w stanie immunosupresji po HSCT wiąże się z dużym ryzykiem zgonu niezwiązanym z nawrotem choroby podstawowej. U osób po HSCT śmiertelność związana z zakażeniem CMV wynosi 10–75%.

Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych

Wrodzone zakażenie CMV (wCMV) jest najczęstszą przyczyną nieuwarunkowanego genetycznie niedosłuchu odbiorczego. Szacuje się, że na całym świecie wCMV występuje z częstością 7 przypadków na 1000 noworodków. U około 12,7% zakażonych noworodków objawy choroby są widoczne zaraz po urodzeniu. U około 13,5% noworodków z bezobjawową postacią choroby na późniejszym etapie rozwoju mogą wystąpić różne powikłania zakażenia, takie jak niedosłuch odbiorczy (neurosensoryczny). Konieczne jest ustalenie rozpoznania w ciągu pierwszych trzech tygodni życia dziecka, ponieważ badania serologiczne i wirusologiczne wykonane później nie pozwalają już jednoznacznie odróżnić zakażenia wrodzonego od nabytego.

Do wertykalnego zakażenia CMV może dojść wewnątrzmacicznie, w trakcie porodu i po porodzie. Największe znaczenie ma zakażenie wewnątrzmaciczne, ponieważ jest ono obarczone dużym ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań neurologicznych. Jego przyczyną może być pierwotne zakażenie u matki, reinfekcja matki innym typem wirusa lub reaktywacja zakażenia latentnego. Najczęstszym źródłem zakażenia ciężarnych kobiet są małe dzieci, a głównym źródłem postnatalnego zakażenia jest pokarm naturalny. W badaniu klinicznym wykazano, że zakażeniu uległo 38% niemowląt karmionych naturalnie przez seropozytywne matki.

Wrodzona cytomegalia ma duże znaczenie, bowiem często wywołuje niedosłuch u noworodków oraz jest istotną przyczyną upośledzenia umysłowego dzieci.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania włączono 5 dokumentów opisujących wytyczne dot. cCMV (wrodzonej choroby spowodowanej przez cytomegalowirusa, ang. *congenital cytomegalovirus infection*): polskie PTEiLChZ 2016, międzynarodowe ICCRG 2017, europejskie European Expert Consensus 2017 oraz kanadyjskie CPS 2020 i SOGC 2021. Wszystkie wyżej wymienione wytyczne wskazują walgancyklowir w formie doustnej jako jeden z leków zalecanych przy leczeniu cCMV. We wszystkich dokumentach zaleca się stosowanie walgancyklowiru u noworodków z cCMV jedynie w przypadku choroby o przebiegu od umiarkowanego do ciężkiego. Wytyczne sugerują stosowanie terapii 6-miesięcznej przy dawkowaniu 16 mg/kg m.c. dwa razy na dobę. Możliwe jest też stosowanie dożylnego gancyklowiru. ICCRG 2017 oraz SOGC 2021 wymieniają podawanie u pacjentek w ciąży walgancyklowiru (w przypadku ICCRG 2017 również acyklowiru) w profilaktyce i leczeniu cCMV płodu. Walgancyklowir i gancyklowir nie są zalecane ze względu na potencjalne właściwości toksyczne i teratogenne.

Odnaleziono 2 dokumenty mówiące o stosowaniu walgancyklowiru w leczeniu oportunistycznych infekcji (w tym CMV) w przebiegu AIDS: PTN AIDS 2023 oraz NIH/HMAIDSA 2021 (aktualizacja części poświęconej CMV). W przypadku najczęściej pojawiającego się zakażenia CMV – CMVR (cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, ang. *CMV-Retinitis*), dostępnymi opcjami leczenia są doustny walgancyklowir oraz gancyklowir i foskarnet dożylnie lub doraźnie (w przypadku choroby mogącej skutkować utratą wzroku). Również w przypadku zakażeń jelita, błony śluzowej żołądka czy przełyku wywołanych przez CMV, możliwe jest stosowanie walgancyklowiru, gancyklowiru czy też foskarnetu. Jedynie w przypadku zajęcia OUN zalecaną terapią jest leczenie skojarzone gancyklowiru z foskarnetem.

Odnaleziono 7 dokumentów traktujących o chorobach infekcyjnych (w tym CMV) w przypadku przeszczepów, gdzie odnosi się do terapii walgancyklowirem. W dokumentach ASTCT 2021, ECIL-7 2019, PTEiLChZ 2016 i PTOK 2020 znalazły się rekomendacje dotyczące stosowania walgancyklowiru, gancyklowiru i foskarnetu (oprócz PTOK 2020) w leczeniu zakażeń CMV przy HSCT. Odnaleziono też wytyczne (ASTCT 2021 i GITMO/SITO/AMCLI 2019) sugerujące możliwość stosowania letermowiru w przypadku profilaktyki

przeciwwirusowej po HSCT. GITMO/SITO/AMCLI 2019 wymieniają walacyklowir i acyklowir jako opcje leczenia dla pacjentów z wysokim ryzykiem infekcji CMV.

Autorzy wytycznych IDSTS 2018, AST/IDCOP 2019 oraz GITMO/SITO/AMCLI 2019 wskazali walgancyklowir w formie doustnej (900 mg 2xdzień) i gancyklowir w formie dożylniej (5 mg/kg 2xdzień) jako terapie pierwszej linii w leczeniu zakażeń CMV po przeszczepie narządu litego. IDSTS 2018, AST/IDCOP 2019 zalecają stosowanie foskarnetu w leczeniu drugiej linii.

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

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz status refundacyjny leków w Polsce uznano, że komparatorami dla konkretnych wskazań dla ocenianej interwencji są:

- leczenie cCMV: gancyklowir (dożylna),
- leczenie zakażenia CMV przy przeszczepach: gancyklowir (dożylna), foskarnet (dożylna),
- leczenie zakażenia CMV przy zakażeniu HIV: gancyklowir (dożylna), foskarnet (dożylna).

Należy zaznaczyć, że nie uwzględniono jako komparatory leków w tabletkach, na rynku polskim jest dostępny i refundowany walgancyklowir w tabletkach tj. produkt leczniczy Valhit.

Dodatkowo, otrzymano informację od MZ mówiącą, że w ramach importu docelowego nie są sprowadzane inne produkty lecznicze w analizowanych wskazaniach (zakażenie wirusem cytomegalii oraz wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii).

Rekomendacje refundacyjne

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2 października 2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Valcyte” i „valganciclovirum”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne warunkowe. Należy mieć na uwadze, że w innych krajach (Francja i Portugalia) produkt leczniczy Valcyte występuje pod inną nazwą handlową tj. Rovalcyte. Odnalezione rekomendacje odnoszą się pozytywnie do stosowania leku Valcyte w ramach postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV. Rekomendacja AWMMSG 2011 ogranicza refundowanie 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 uwagę na podawanie walgancyklowiru tylko i wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami po przeszczepie oraz przez lekarzy doświadczonych w leczeniu HIV i CMV.

Produkt leczniczy Valcyte był oceniany przez Agencję w ramach wykazu leków refundowanych oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych. Od 2015 r., produkt leczniczy Valcyte jest objęty refundacją we wskazaniu zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsaszowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 100 dni po przeszczepie oraz zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie, w ramach istniejącej grupy limitowej 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postaci do stosowania doustnego), w której podstawą limitu jest lek Valcyte w postaci tabletek i wydawanie go pacjentom za odpłatnością ryczałtową.

Technologia wnioskowana była oceniana we wskazaniach pozarejestacyjnych i miała pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości:

- W 2018 i 2021 r., we wskazaniach: dla postaci leku – tabletki: zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina- Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; a dla postaci leku – proszek do sporządzania roztworu doustnego: 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;
- W 2019 i 2022 r., we wskazaniach: 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 oraz zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania valganciclovirum w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych (cCMV)

Do przeglądu systematycznego włączono 3 badania pierwotne:

- wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne - **Morioka 2022**;
- wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie fazy III porównujące 6-tygodniowy i 6-miesięczny schemat leczenia doustnym walgancyklowirem, w grupie noworodków z objawowym przebiegiem cCMV - **Kimberlin 2015**;
- randomizowane badanie kontrolowane, w którym pacjentów podzielono na dwie równe grupy (n=24): pacjenci objęci interwencją i grupa kontrolna, grupa kontrolna otrzymywała dożylny zastrzyk GCV, grupa interwencyjna otrzymywała doustnie VGCV **Yang 2021**.

W zakresie skuteczności włączone badania wskazują na skuteczność stosowania u dzieci z objawową cCMV doustnego walgancyklowiru. W RCT Kimberlin 2015, 96 noworodkom z objawową cCMV podano walgancyklowir w formie doustnej przez 6 tygodni lub przez 6 miesięcy. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie poprawy lepiej słyszającego ucha między grupą walgancyklowir vs placebo. W przypadku oceny całkowitej zmiany słuchu, pacjenci przyjmujący walgancyklowir vs placebo nie wykazali IS różnicy po 6 miesiącach rozpoczęcia terapii, natomiast zmiana taka wystąpiła w czasie 12 i 24 miesięcy na korzyść dłuższego stosowania walgancyklowiru. Zaobserwowano wyższy RR (rate-ratio) u pacjentów z 6-miesięcznym schematem vs 6-tygodniowym schematem z objawami ze strony OUN (65% większa szansa na poprawę albo zachowanie słuchu vs 46%) w porównaniu do grupy bez objawów ze strony OUN (22% vs 19%). Grupa przyjmująca walgancyklowir przez 6 miesięcy uzyskała istotnie statystycznie wyższy wynik testu Bayley w 24 miesiącu dla wspólnego wskaźnika mowy (p=0,005) i dla mowy biernej (p=0,003).

W analizie bezpieczeństwa autorzy stwierdzili wystąpienie neutropenii stopnia 3 lub 4 u 21% pacjentów kontynuujących leczenie walgancyklowirem i u 27% z grupy placebo (p=0,64) w okresie 6 tygodni do 6 miesięcy.

W badaniu Morioka 2020 wyszczególniono pierwszorzędną punkt końcowy, którym była zmiana w stężeniu CMV we krwi pełnej przed i po leczeniu. Drugorzędowym punktem końcowym była zmiana słuchowej odpowiedzi pnia mózgu (ABR) przed i po leczeniu. Zmiana wartości mediany dla wyjściowego poziomu CMV DNA we krwi pełnej po 6-miesięcznym leczeniu wyniosła -246,0 IU/ml (95% CI: -905,0 do -35,0, p < 0,0001). Odnotowane różnice były istotne statystycznie. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych po 6 miesiącach terapii dla lepiej słyszającego ucha odnotowano poprawę słuchu lub brak zmian słuchu u 100% niemowląt, natomiast poprawę słuchu i brak zmian – słuch normalny odnotowano u 75% niemowląt. W przypadku oceny ABR dla całkowitej zmiany słuchu poprawę słuchu i brak zmian odnotowano u 93,8% niemowląt, natomiast poprawę słuchu i brak zmian – słuch normalny odnotowano u 52,1% niemowląt. Dla drugorzędowych punktów końcowych dla grupy ogólnej nie wskazano czy zmiany są statystycznie istotne.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy młodszą (≤30 dni w momencie rozpoczęcia leczenia) i starszą grupą wiekową (> 30 dni w momencie rozpoczęcia leczenia) w zakresie ocenianych drugorzędowych punktów końcowych. Autorzy wykazali, że doustne podanie VGCV stanowi potencjalną opcję terapeutyczną w leczeniu niemowląt w wieku ≤2 miesięcy z wrodzoną chorobą CMV.

Autorzy Yang 2021 wykazali, że przed leczeniem nie było istotnej statystycznie różnicy w poziomie ekspresji CMV-DNA we krwi/moczu i liczbie wyników pozytywnych poziomów ekspresji CMV-DNA i CMV-IgM we krwi/moczu pomiędzy grupami (p> 0,05). Po leczeniu ekspresja CMV-DNA we krwi/moczu oraz liczbie wyników pozytywnych poziomów ekspresji CMV-DNA i CMV-IgM we krwi/moczu znacząco spadły w obu grupach w porównaniu do stanu przed leczeniem (p<0,05), ale nie było istotności statystycznej pomiędzy obiema grupami (p>0,05). Przed leczeniem nie było istotnej różnicy w częstości występowania nieprawidłowości słuchu pomiędzy grupą kontrolną (50%) i grupą interwencyjną (62,5%) (p>0,05). Po leczeniu zarówno w grupie kontrolnej (20,83%), jak i w grupie interwencji (29,17%) znacząco zmniejszyła się częstość występowania nieprawidłowości słuchu, a różnica była istotna statystycznie w porównaniu z sytuacją przed leczeniem (p<0,05), ale różnica pomiędzy obiema grupami nie była istotna statystycznie (p>0,05). Po leczeniu wyniki porównania BAEP wykazały, że w obu grupach nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w liczbie noworodków z prawidłowym słuchem, łagodnym ubytkiem słuchu, umiarkowanym do ciężkiego ubytkiem słuchu, ciężkim ubytkiem słuchu i skrajnie ciężkim ubytkiem słuchu (p>0,05). Przed leczeniem w obu grupach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie noworodków z hiperbilirubinemią, zapaleniem siatkówki, hepatosplenomegalią, małopłytkowością i neutropenią (p>0,05). Po leczeniu zmalała liczba noworodków z hiperbilirubinemią, zapaleniem siatkówki, hepatosplenomegalią, i trombocytopenią, jednakże liczba przypadków neutropenii wzrosła, a różnica przed i po leczeniu była istotna statystycznie (p<0,05); mimo to różnica pomiędzy obiema grupami nie była istotna statystycznie (p>0,05). Według autorów Yang 2021 VGCV prowadzi do uzyskania porównywalnych wyników co

GCV w leczeniu wrodzonego zakażenia CMV noworodków, ale doustna droga podawania VGCV jest bardziej akceptowalna dla noworodków.

Wnioski:

Przedstawione badania wskazują na skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa stosowania walgancyklowiru w formie doustnej w leczeniu wrodzonego zakażenia CMV w populacji pediatrycznej.

Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV)

Do badań włączono:

- wieloośrodkowe, kontrolowane badanie typu non-inferiority, mające na celu porównanie skuteczności doustnego walgancyklowiru z dożylnym gancyklowirem w terapii indukcyjnej przeciw CMVR u pacjentów zakażonych HIV – Martin 2002;
- metaanalizę systemowego przeglądu ogólnej charakterystyki klinicznej i porównania wyników leczenia zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka i zapalenia śródbłonna wywołanego wirusem CMV – Nora 2020;
- wcześniej uwzględnione w opracowaniu AWA Valcyte (AOTMiT-OT-4350-10/2025) nierandomizowane badanie typu cross-over analizujące biorównoważność oraz bezpieczeństwo walgancyklowiru (VGC) podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek u dorosłych chorych po przeszczepie nerek - Pescovitz 2007;
- badania Li 2021, Diaz 2020, Camargo 2019, Zavras 2020 uwzględnione w opracowaniu nr: OT.4220.9.2022 oraz metaanaliza Vaziri 2014 przedstawiona w raporcie OT.4221.37.2021 dla wskazań innych niż wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W badaniu Martin 2002 pacjenci z nowozdiagnozowaną CMVR z AIDS zostali przydzieleni do grupy kontrolnej – gancyklowir w postaci dożylnej vs walgancyklowir w postaci doustnej w stosunku 1:1, przez okres 3 tygodni w ramach terapii indukcyjnej, a następnie 1 tydzień podtrzymującej. W obu ramionach, u około 10% pacjentów zaobserwowano progresję choroby. W przypadku dożylnego gancyklowiru u 77% pacjentów oraz w przypadku walgancyklowiru doustnego u 72% pacjentów odnotowano satysfakcjonującą odpowiedź na terapię indukcyjną. W grupach stosujących gancyklowir i walgancyklowir progresję choroby odnotowano odpowiednio u 7 (N=70) pacjentów po średnio 219 dniach (mediana=125 dni) oraz u 7 (N=71) pacjentów po średnio 226 dniach (mediana=160 dni). Względne ryzyko progresji CMVR w grupie z walgancyklowirem w porównaniu do grupy z gancyklowirem wyniosło 0,9 (95% CI; 0,58-1,38). Nie wykazano znaczącej różnicy w liczbie cząsteczek wirusowych mierzonych jako liczba kopii RNA HIV/ml ani CD4+ kom/ml między dwoma grupami. W analizie bezpieczeństwa, niepożądane zdarzenia stopnia 3 i 4 wystąpiły u 20% uczestników do 4 tygodnia badania. U 7 pacjentów zaobserwowano odklejenie siatkówki w ciągu pierwszych 4 tygodniach badania. Nie wskazano czy różnice są istotne klinicznie dla ocenianych punktów końcowych, jedynie wykazano, że doustny walgancyklowir jest nie gorszy niż dożylny gancyklowir, w oparciu o wyznaczone przedziały ufności.

Autorzy metaanalizy Nora 2020 na podstawie 23 badań uznali, że ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka wywołane wirusem CMV często objawiało się wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym (95,31%, 95% CI 90,45–98,60) i łagodnym zapaleniem komory przedniej (komórki >2+ = 3,18%, 95% CI 0,21–0,54). Około dwie trzecie przypadków zapalenia śródbłonna rogówki spowodowanego przez CMV objawia się wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym i zmianami w rogówce w kształcie monety. Przy ostrym zapaleniu przedniego odcinka błony naczyniowej oka wywołanym CMV wykazano dobrą odpowiedź kliniczną na stosowany miejscowo 0,15% gancyklowir (GCV) w żelu lub doustnie walgancyklowir (VGCV) (odpowiednio 90%, 95% CI 74-100% i 95%, 95% CI 88-100%). Nie wskazano, czy odnotowane różnice były statystycznie istotne. W przypadku przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej wywołanego przez CMV zarówno miejscowe GCV, jak i doustne VGCV dały porównywalne wyniki, nie przeprowadzono jednak analizy statystycznej. Miejscowe podanie 0,5-2% GCV lub połączenie miejscowego i doustnego VGCV w przypadku zapalenia śródbłonna rogówki spowodowanego CMV skutkowało dobrą odpowiedzią kliniczną. Po zaprzestaniu leczenia podtrzymującego często występował nawrót stanu zapalnego. Ogólnie rzecz biorąc, stosowanie GCV podawanego miejscowo skutkowało optymalnym rokowaniem w przypadku zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej wywołanego przez CMV. W przypadku przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka i zapalenia śródbłonna rogówki wywołanych przez CMV konieczne jest zwiększenie stężenia i częstotliwości stosowania leku.

W badaniu Pescovitz 2007 na podstawie ilorazu średnich wartości dla maksymalnego stężenia leku we krwi oraz pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia w czasie 24 godzin dla leku VGC (proszek/roztwór doustny) względem VGC (tabletki) wykazano biorównoważność obu postaci farmaceutycznych. Wartości analizowanych

parametrów wynosiły odpowiednio dla punktu końcowego iloraz średnich AUC₀₋₂₄ – 100% (90% CI: 96; 104), a dla punktu końcowego iloraz średnich C_{max} – 95% (90% CI: 89; 101), a 90% przedział ufności zawierał się w zakresie akceptacji 80-125%. Dodatkowo w odniesieniu do czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) różnica median wyniosła 1,00 godzinę, co wynikało najprawdopodobniej z konieczności rozpuszczenia leku w formie tabletki w przewodzie pokarmowym przed absorpcją. Zaobserwowana różnica w t_{max} nie miała jednak wpływu na pozostałe parametry farmakokinetyczne. Ponadto, analizując punkt końcowy: biologiczny okres półtrwania leku we krwi, uznano iż średnie wartości tego parametru dla obydwu grup były zbliżone.

Zgodnie z badaniem Li 2021 profilaktyka niskimi dawkami walgancyklowiru może być alternatywą dla letermowiru w zapobieganiu zakażeniu CMV w allo-HSCT. Pacjenci w grupie otrzymującej profilaktykę walgancyklowirem mieli mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia detekcji DNA-emii CMV w 14. tygodniu po allo-HSCT niż pacjenci w grupie bez profilaktyki (15,0% vs 50,0%; p=0,012).

W badaniu Diaz 2020 zaobserwowano, że choroba może występować przy dowolnym poziomie wirerii i wiąże się z wysoką śmiertelnością. Nie odnotowano różnic w ryzyku zakażenia CMV (zgodnie z wynikiem EBMT) pomiędzy pacjentami, którzy otrzymywali leczenie wyprzedzające, a tymi, którzy otrzymywali profilaktykę (w tym walgancyklowir) (RR=1,1, 95% CI 0,54–2,3). Częstość występowania zakażenia wirusem cytomegalii po przeszczepie w badanym ośrodku była wysoka. Zdaniem autorów badania Camargo 2019 dane sugerują, że terapia podtrzymująca przeciwwirusowa (w tym walgancyklowir) nie zmniejsza częstości nawrotów CMV i ma ograniczoną wartość u biorców HSCT, u których udało się zlikwidować detekcję DNA-emii CMV w odpowiedzi na leczenie wyprzedzające (preemptive therapy).

W badaniu Zavras 2020 leczenie wyprzedzające CMV (w tym walgancyklowir) zwiększało ryzyko neutropenii i ostrego uszkodzenia nerek w pierwszych 100 dniach po HSCT odpowiednio 1,8-krotnie i 2,8-krotnie. Autorzy badania podkreślają potrzebę stosowania bezpieczniejszych leków przeciwwirusowych do leczenia CMV u biorców HSCT.

W badaniach Diaz 2020, Camargo 2019 oraz Zavras 2020 nie podano poszczególnych wyników dla samego walgancyklowiru. W badaniach pacjenci przyjmowali najczęściej walgancyklowir lub gancyklowir lub foskarnet.

Metaanaliza Vaziri 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między walgancyklowirem, i gancyklowirem w zakresie eliminacji wirerii u pacjentów CMV po przeszczepie narządów litych.

Wnioski:

Przedstawione badania 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 (walgancyklowir jest zarejestrowany we wskazaniu do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki u dorosłych pacjentów z AIDS) oraz zakażenia CMV u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszowych lub szpiku.

Zgodnie z ChPL Valcyte (valganciclovirum)

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

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

Opólny profil bezpieczeństwa stosowania gancyklowiru/walgancyklowiru jest spójny w populacjach pacjentów z HIV i pacjentów po transplantacji, z wyjątkiem odwarstwienia siatkówki, które było zgłaszane wyłącznie u pacjentów z cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki. Istnieją jednak pewne różnice w częstości występowania niektórych działań niepożądanych. Stosowanie walgancyklowiru wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia biegunki w porównaniu z dożylnym podaniem gancyklowiru. Gorączka, zakażenia drożdżakowe, depresja, ciężka neutropenia (ANC <500/ μ l) i reakcje skórne są zgłaszane częściej u pacjentów z HIV. Zaburzenia czynności nerek i wątroby są zgłaszane częściej u biorców przeszczepów narządów mięszowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualny stan finansowania

W okresie czerwiec 2023 – lipiec 2023 wydano zgody na refundację 8 opakowań po 100 ml produktu leczniczego Valcyte, Valganciclovirum, Proszek do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml. Zgody dotyczyły 3 pacjentów.

Uwzględniając wskazany przez MZ koszt za opakowanie netto produktu Valcyte i liczbę opakowań sprowadzonych od czerwca 2023 do lipca 2023 roku, koszt refundacji w ramach importu docelowego wyniósł 19 200 zł netto (19642,4 zł brutto z uwzględnieniem marży detalicznej oraz odliczeniem opłaty ryczałtowej).

Produkt leczniczy Valcyte, obecnie znajduje się na liście refundacyjnej (ostatni termin wejścia w życie decyzji 1 marca 2023 r.) i jest refundowany w ramach grupy limitowej 116.2, *Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne*, nie jest jednak dostępny w Polsce. Aktualna wysokość limitu finansowania wynosi 779,65 zł za opakowanie, zaś wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 3,20 zł (ryczałt), zatem cena leku sprowadzanego w ramach importu jest około 3-krotnie wyższa niż cena na Obwieszczeniu MZ.

Należy też zaznaczyć, że lek Valcyte znajduje się na listach D1 oraz D2, zatem jest dostępny bezpłatnie dla dzieci i młodzieży oraz dla osób powyżej 65 roku życia. Obecnie refundowany jest walgancyklowir w tabletkach tj. produkt leczniczy Valhit. Koszt leku Valcyte sprowadzanego w ramach importu docelowego (0,49 zł/mg) jest 28-krotnie wyższy niż koszt leku Valhit (0,02 zł/mg)

Według danych NFZ 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.

Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym wskazują, że refundacja produktu leczniczego Valcyte w ramach importu docelowego spowoduje:

- 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 – populacja po transplantacji oraz z chorobą wywołaną przez wirus HIV, której skutkiem jest cytomegalia.

Łącznie wzrost wydatków płatnika wynosi około 0,8 mln zł. Uzyskane oszczędności w populacji z wrodzonym zakażeniem wirusem cytomegalii wynikają z założonej mniejszej liczby dni hospitalizacji w grupie stosującej leczenie doustne vs dożylnie w oparciu o publikację Jedlińska-Pijanowska 2020. W przypadku przyjęcia wariantu, w którym liczba dni hospitalizacji nie ulega zmianie, wydatki z perspektywy płatnika publicznego wyniosą około 0,1 mln zł w ciągu roku dla populacji z cCMV. A łączne wydatki dla cCMV oraz CMV wyniosą 1,3 mln zł.

Ograniczenia i założenia

- Założono, że liczebność populacji stosująca lek w ramach importu docelowego będzie zbliżona do liczby pacjentów stosujących lek Valcyte gdy był dostępny na rynku polskich i będzie stosowana w tej samej populacji, uwzględniono również całą populację pacjentów z chorobą wywołaną przez HIV, której skutkiem jest cytomegalia. Należy przy tym zaznaczyć, że produkt leczniczy Valcyte jest refundowany w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej oraz w węższych wskazaniach niż obecnie oceniane. Pomimo tego, że zlecenie dotyczy znacznie szerszego wskazania niż obecnie refundowane, to sprowadzanie leku w ramach procedury importu docelowego ograniczy populację, która skorzysta z leczenia. Ponadto, obecnie na rynku jest dostępny i refundowany walgancyklowir w tabletkach tj. Valhit, zatem produkt leczniczy będzie najprawdopodobniej sprowadzany tylko w przypadku gdy lek w tabletkach nie jest możliwy do przyjęcia. W ChPL Valhit nie wskazuje się możliwości rozkruszania tabletek. Koszt leku Valcyte (walgancyklowir w postaci roztworu) sprowadzanego w ramach importu docelowego jest 28-krotnie wyższy niż koszt leku Valhit (walgancyklowir w tabletkach), zatem stosowanie Valcyte zamiast Valhit w populacji, która może stosować walgancyklowir w tabletkach prowadziłoby do znacznych dodatkowych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Żadne ze znalezionych wytycznych nie odnosiły się do postaci leku w leczeniu CMV, jedynie wskazały zasadność podania leku w formie doustnej. Zgodnie z publikacją Pescovitz 2007 walgancyklowir w tabletkach jest biorównoważny względem walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego.
- Założono, że dotychczas Valcyte, było stosowane w przypadku wystąpienia wrodzonego CMV, w oparciu o opublikowane dane oraz dane NFZ. Mianowicie, odnaleziono badanie obserwacyjne Jedlińska-Pijanowska 2020, którego celem było porównanie 2 metod leczenia noworodków z cCMV – terapią opartą na gancyklowirze (dożylna terapia gancyklowirem (GCV) lub sekwencyjna terapia GCV + walgancyklowir (VGCV)) z doustną terapią opartą na VGCV, wskazujące na stosowanie VGCV we wrodzonym CMV u polskich noworodków. W 2012 roku w 57% przypadków zastosowano GCV, w 33% terapię sekwencyjną, a w 10% VGCV. W 2017 roku monoterapię VGCV stosowano u 83% leczonych niemowląt.

Leczenie walgancyklowirem umożliwiło ponad 2,5-krotne skrócenie czasu hospitalizacji w ciągu sześcioletniego okresu obserwacji. Niemowlęta leczone dożylnie miały mniejszą masę urodzeniową i obwód głowy, częściej występowały powiększenie śledziony, wybroczyny, trombocytopenia i zapalenie wątroby. Walgancyklowir stał się pierwszą linią terapii przeciwwirusowej w cCMV w badanej populacji.

- Przyjęto, że pacjenci z cCMV stosujący leki podawane dożylnie będą hospitalizowani o 20 dni dłużej niż pacjenci stosujący walgancyklowir, w oparciu o dane za 2017 roku z publikacji Jedlińska-Pijanowska 2020. Liczba dni z hospitalizacji wynikająca z leczenia gancyklowirem była nie możliwa do wyciągnięcia z bazy SWIAD z uwagi na brak sprawozdawalności konkretnego kodu dla tej substancji – nie jest jasne czy gancyklowir był podawany w ciągu każdej sprawozdanej hospitalizacji. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym założono, że liczba dni hospitalizacji jest taka sama w obu grupach – jedynym kosztem różniącym jest koszt leku Valcyte.
- Dla populacji CMV – pacjenci po transplantacji oraz z chorobą wywołaną przez HIV, której skutkiem jest cytomegalia nie odnaleziono polskich danych wskazujących na istotną różnicę w liczbie dni hospitalizacji u pacjentów stosujących leczenie dożylne vs doustne, zatem konserwatywnie założono, że nie będzie to koszt różniący, co potencjalnie zawyża wyniki analizy wpływu na budżet.
- Cena produktu leczniczego Valcyte, sprowadzanego w ramach importu docelowego może ulec zmianie, aktualnie jest około 3-krotnie wyższa niż cena na Obwieszczeniu MZ.

Opinie ekspertów

W procesie przygotowywania raportu nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

12. Źródła

Badania pierwotne

- Martin 2002** Martin, Daniel F et al. "A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis." *The New England journal of medicine* vol. 346,15 (2002): 1119-26. doi:10.1056/NEJMoa011759 <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa011759?articleTools=true> (data dostępu: 12.10.2023 r.)
- Morioka 2022** Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Takahashi N, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A; Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Oral Valganciclovir Therapy in Infants Aged ≤ 2 Months with Congenital Cytomegalovirus Disease: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial in Japan. *J Clin Med*. 2022 Jun 21;11(13):3582. doi: 10.3390/jcm11133582. PMID: 35806868; PMCID: PMC9267258.
- Kimberlin 2015** Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S, Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599. PMID: 25738669; PMCID: PMC4401811. (data dostępu: 04.10.2023 r.)
- Yang 2021** Yang L , Qiu A , Wang J , Pan Z . Comparative Effects of Valganciclovir and Ganciclovir on the Congenital Cytomegalovirus Infection and Hearing Loss: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Pediatr*. 2022;32(1):e118874. <https://doi.org/10.5812/ijp.118874>.
- Nora 2022** La Distia Nora R, Putera I, Mayasari YD, Hikmahwati W, Pertiwi AM, Ridwan AS, Sitompul R, Westcott M, Chee SP, Pavesio C, Thng ZX, Gupta V, Agrawal R. Clinical characteristics and treatment outcomes of cytomegalovirus anterior uveitis and endotheliitis: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2022 Jul-Aug;67(4):1014-1030. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.12.006. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34954093.
- Pescovitz 2007** M.D. Pescovitz, A. Jain, R. Robson, S. Mulgaonkar, R. Freeman, M.R. Bouw, Establishing Pharmacokinetic Bioequivalence of Valganciclovir Oral Solution Versus the Tablet Formulation, *Transplantation Proceedings*, Volume 39, Issue 10, 2007, Pages 3111-3116, ISSN 0041-1345,
- Camargo 2019** Camargo JF, Anderson AD, Rosa R, Kimble E, Komanduri KV, Morris MI. Use of maintenance therapy and incidence of recurrent Cytomegalovirus DNAemia among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2019 Apr;21(2):e13054. doi: 10.1111/tid.13054. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30689300.
- Diaz 2020** Diaz L, Rosales J, Rosso F, Rosales M, Estacio M, Manzi E, Jaramillo FJ. Cytomegalovirus disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation, experience over 8 years. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020 Jan-Mar;42(1):18-24. doi: 10.1016/j.htct.2018.10.004. Epub 2019 Feb 22. PMID: 31623977; PMCID: PMC7031091.
- Li 2021** Li PH, Lin CH, Lin YH, Chen TC, Hsu CY, Teng CJ. Cytomegalovirus prophylaxis using low-dose valganciclovir in patients with acute leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Ther Adv Hematol*. 2021 Mar 3;12:2040620721998124. doi: 10.1177/2040620721998124. PMID: 33747424; PMCID: PMC7940724.
- Zavras 2020** Zavras P, Su Y, Fang J, Stern A, Gupta N, Tang Y, Raval A, Giral S, Perales MA, Jakubowski AA, Papanicolaou GA. Impact of Preemptive Therapy for Cytomegalovirus on Toxicities after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Clinical Practice: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Aug;26(8):1482-1491. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.019. Epub 2020 Apr 19. PMID: 32315708; PMCID: PMC8220837.
- Vaziri 2014** Vaziri S, Pezhman Z, Sayyad B, Mansouri F, Janbakhsh A, Afsharian M, Najafi F. Efficacy of valganciclovir and ganciclovir for cytomegalovirus disease in solid organ transplants: A meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2014 Dec;19(12):1185-92. PMID: 25709661; PMCID: PMC4333528.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- AST/IDCOP 2019** R. R Razonable, A Humar, Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients – Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice; *Clinical Transplantation*. 2019;33:e13512; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13512> (data dostępu: 09.10.2023 r.)
- ASTCT 2021** Munshi PN, Hamadani M, Kumar A, Dreger P, Friedberg JW, Dreyling M, Kahl B, Jerkeman M, Kharfan-Dabaja MA, Locke FL, Shadman M, Hill BT, Ahmed S, Herrera AF, Sauter CS, Bachanova V, Ghosh N, Lunning M, Kenkre VP, Aljurf M, Wang M, Maddocks KJ, Leonard JP, Kamdar M, Phillips T, Cashen AF, Inwards DJ, Sureda A, Cohen JB, Smith SM, Carlo-Stella C, Savani B, Robinson SP, Fenske TS. ASTCT, CIBMTR, and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Dec;56(12):2911-2921. doi: 10.1038/s41409-021-01288-9. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34413469; PMCID: PMC8639670. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8639670/> (data dostępu: 09.10.2023 r.)
- CPD 2020** Barton, Michelle et al. "Update on congenital cytomegalovirus infection: Prenatal prevention, newborn diagnosis, and management." *Paediatrics & child health* vol. 25,6 395-396. 16 Sep. 2020, doi:10.1093/pch/pxaa083 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32968468/> (data dostępu: 09.10.2023 r.)

ECIL-7	P. Ljungman et al., Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7), <i>Lancet Infect Dis</i> 2019; 19: e260–72 https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30107-0/fulltext (data dostępu 09.10.2023 r.)
European Expert Consensus 2017	Luck, Suzanne E et al. "Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management." <i>The Pediatric infectious disease journal</i> vol. 36,12 (2017): 1205-1213. doi:10.1097/INF.0000000000001763 https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2017/12000/Congenital_Cytomegalovirus_A_European_Expert.28.aspx (data dostępu: 09.10.2023 r.)
HAS 2018	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis,17 octobre 2018,valganciclovir, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17146_ROVALCYTE_PIS_RI_AVIS2_CT17146.pdf (data dostępu 09.10.2023 r.)
ICCRG 2017	Rawlinson, William D et al. "Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy." <i>The Lancet. Infectious diseases</i> vol. 17,6 (2017): e177-e188. doi:10.1016/S1473-3099(17)30143-3, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917301433?via%3Dihub (data dostępu 4.10.2023)
IDSTS 2018	Kotton, Camille N et al. "The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation." <i>Transplantation</i> vol. 102,6 (2018): 900-931. doi:10.1097/TP.0000000000002191 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596116/ (data dostępu: 12.10.2023 r.)
NIH HMAIDSA 2023	Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-andadolescent-opportunistic-infection (data dostępu: 09.10.2023 r.)
SMC 2010	valganciclovir, 450mg tablets, 50mg/ml powder for oral solution (Valcyte®), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2462/valganciclovir_valcyte_final_december_2010doc_for_website.pdf (data dostępu 09.10.2023 r.)
SMC 2009	valganciclovir powder for 50mg/ml oral solution (Valcyte®) (No: 586/09), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2460/valganciclovir_valcyte_smc_no_586-09_abbreviated_final_november_2009_for_website.pdf (data dostępu 09.10.2023 r.)
AWMSG 2011	Final Appraisal Recommendation Valganciclovir (Valcyte®) tablets, Submission by: Roche Products Ltd Advice No: 0611 – June 2011, https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-valganciclovir-valcyte-824/ (data dostępu 09.10.2023 r.)
PTEiLChZ 2016	M. Pokorska-Śpiewak, Rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii (CMV). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych; <i>Przegl Epidemiol</i> 2016; 70 (2): 297-310; http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2018/11/rekom_cmv_2016.pdf (data dostępu: 09.10.2023 r.)
PTN AIDS 2023	Parczewski M, Witak-Jędra M, Aksak-Wąs B, Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV, Zalecenia PTN AIDS 2023 https://www.ptnaids.pl/images/pliki/aids_2023-zakladki.pdf (data dostępu: 09.10.2023 r.)
PTOK 2020	Giebel S, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory krwi, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_3.1.%20Przeszczepienie_krwiotworczych_kom_orek_macierzystych_200520.pdf (data dostępu: 12.10.2023 r.)
SOGC 2021	Boucoiran, Isabelle et al. "Guideline No. 420: Cytomegalovirus Infection in Pregnancy." <i>Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC</i> vol. 43,7 (2021): 893-908. doi:10.1016/j.jogc.2021.05.015 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34089905/ (data dostępu: 09.10.2023 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Valcyte	Charakterystyka Produktu Leczniczego Valcyte https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public (data aktualizacji: 2022 r.)
Jedlińska-Pijanowska 20	Jedlińska-Pijanowska, Dominika, et al. "Antiviral treatment in congenital HCMV infection: The six-year experience of a single neonatal center in Poland." <i>Advances in Clinical and Experimental Medicine</i> 29.10 (2020): 1161-1167

13. Załączniki

13.1. Załącznik do obwieszczenia

Tabela 16. Technologie medyczne refundowane w ramach wskazania zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszowych z Obwieszczeniem MZ z dnia 1 września 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Valganciclovirum	Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml	1 but. po 12 g	05902768001082	712,80	748,44	779,65	ryczałt	3,20

13.2. Strategie wyszukiwania publikacji

13.2.1. Zakażenie wirusem cytomegalii

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 03.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Cytomegalovirus Infections"[Mesh]	28 517
2	CMV[Title/Abstract]	30 109
3	((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract])))	8 134 077
4	(Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract])	48 376
5	(CMV[Title/Abstract]) OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))	57 759
6	((CMV[Title/Abstract]) OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract])))	47 271
7	((CMV[Title/Abstract]) OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract]))) OR ("Cytomegalovirus Infections"[Mesh])	50 812
8	((Valganciclov*[Title/Abstract]) OR (Ganciclovir L valyl Ester[Title/Abstract])) OR (Ganciclovir L-valyl Ester[Title/Abstract]) OR (Valcyte[Title/Abstract] OR Valcyt[Title/Abstract] OR Rovalcyt[Title/Abstract] OR Valixa[Title/Abstract] OR cymeval[Title/Abstract] OR rs79070[Title/Abstract] OR rs 79070[Title/Abstract] OR rs-79070[Title/Abstract])	1 495
9	((((CMV[Title/Abstract]) OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract]))) OR ("Cytomegalovirus Infections"[Mesh])) AND (((Valganciclov*[Title/Abstract]) OR (Ganciclovir L valyl Ester[Title/Abstract])) OR (Ganciclovir L-valyl Ester[Title/Abstract])) OR (Valcyte[Title/Abstract] OR Valcyt[Title/Abstract] OR Rovalcyt[Title/Abstract] OR Valixa[Title/Abstract] OR cymeval[Title/Abstract] OR rs79070[Title/Abstract] OR rs 79070[Title/Abstract] OR rs-79070[Title/Abstract]))	1 198
10	((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trail"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract])) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type])	7 262 467
11	(((((CMV[Title/Abstract]) OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract]))) OR ("Cytomegalovirus Infections"[Mesh])) AND (((Valganciclov*[Title/Abstract]) OR (Ganciclovir L valyl Ester[Title/Abstract])) OR (Ganciclovir L-valyl Ester[Title/Abstract])) OR	559

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	(Valcyte[Title/Abstract] OR Valcyt[Title/Abstract] OR Rovalcyt[Title/Abstract] OR Valixa[Title/Abstract] OR cymeval[Title/Abstract] OR rs79070[Title/Abstract] OR rs 79070[Title/Abstract] OR rs-79070[Title/Abstract])) AND (((("study"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "experiment"[Title/Abstract]) AND ("controlling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random"[All Fields] OR "blind"[All Fields] OR "mask"[Title/Abstract])) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]))	

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 03.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp cytomegalovirus infection/	42889
2	"Cytomegaloviru*".ab,kf,ot.	54022
3	"Cytomegali*".ab,kf,ot.	901
4	CMV.ab,kf,ot.	50650
5	exp Cytomegalovirus/	47244
6	2 or 3 or 4 or 5	91648
7	"Infecti*".ab,kf,ot.	2338502
8	"Diseas*".ab,kf,ot.	6238751
9	"Inclusio*".ab,kf,ot.	521609
10	7 or 8 or 9	8065160
11	5 and 10	30300
12	1 or 11	64347
13	exp valganciclovir/	8606
14	"Valganciclov*".ab,kf,ot.	2984
15	Valcyte.ab,kf,ot.	59
16	13 or 14 or 15	8796
17	12 and 16	6084
18	limit 17 to (meta analysis or "systematic review")	129
19	limit 17 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	299
20	limit 17 to multicenter study	164
21	18 or 19 or 20	508

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 03.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees	941
#2	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus] explode all trees	446
#3	(Cytomegaloviru*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2569
#4	(Cytomegali*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#5	(CMV):ti,ab,kw	2190
#6	#2 or #3 or #4 or #5	3273
#7	(Infecti*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	151063
#8	(Diseas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	526997

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	(Inclusio*):ti,ab,kw	278642
#10	#7 or #8 or #9 (Word variations have been searched)	789207
#11	#6 and #10	2913
#12	#11 or #1	2923
#13	MeSH descriptor: [Valganciclovir] explode all trees	152
#14	(Valganciclovir*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	421
#15	(Valcyte):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
#16	#13 or #14 or #15	421
#17	#12 and #16	363
#18	#12 and #16 in Cochrane Reviews, Trials	363

13.2.2. Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów pediatrycznych

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 03.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Cytomegalovirus Infections"[Mesh]	28 517
2	CMV[Title/Abstract]	30 109
3	((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract])))	8 134 077
4	(Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract])	48 376
5	(CMV[Title/Abstract]) OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))	57 759
6	((CMV[Title/Abstract]) OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract])))	47 271
7	((CMV[Title/Abstract]) OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract]))) OR ("Cytomegalovirus Infections"[Mesh])	50 812
8	"vertical transmission"[Title/Abstract] OR inborn[Title/Abstract] OR congenit*[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract] OR newborn[Title/Abstract] OR birth[Title/Abstract]	925 894
9	((CMV[Title/Abstract]) OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract]))) OR ("Cytomegalovirus Infections"[Mesh])) AND ("vertical transmission"[Title/Abstract] OR inborn[Title/Abstract] OR congenit*[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract] OR newborn[Title/Abstract] OR birth[Title/Abstract])	5 731
10	CCMV[Title/Abstract]	646
11	(CCMV[Title/Abstract]) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract])))	462
12	(((((CMV[Title/Abstract]) OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract]))) OR ("Cytomegalovirus Infections"[Mesh])) AND ("vertical transmission"[Title/Abstract] OR inborn[Title/Abstract] OR congenit*[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract] OR newborn[Title/Abstract] OR birth[Title/Abstract])) OR ((CCMV[Title/Abstract]) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract])))	5 792
13	"valganciclov*" [Title/Abstract] OR ("ganciclovir"[MeSH Terms] OR "ganciclovir"[All Fields]) AND "l valyl ester" [Title/Abstract] OR ("ganciclovir"[MeSH Terms] OR "ganciclovir"[All Fields]) AND "l valyl ester" [Title/Abstract] OR ("Valcyte"[Title/Abstract] OR "cymeval"[Title/Abstract] OR "rs79070"[Title/Abstract] OR "rs-79070"[Title/Abstract] OR "rs-79070"[Title/Abstract])	1 495
14	(((((CMV[Title/Abstract]) OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract]) OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR (((Infecti*[Title/Abstract]) OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract]))) OR ("Cytomegalovirus Infections"[Mesh])) AND ("vertical transmission"[Title/Abstract] OR inborn[Title/Abstract] OR congenit*[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract] OR newborn[Title/Abstract] OR birth[Title/Abstract])) OR ((CCMV[Title/Abstract]) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR	175

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	((((Infecti*[Title/Abstract] OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract]))) AND ("valganciclov*[Title/Abstract] OR ("ganciclovir"[MeSH Terms] OR "ganciclovir"[All Fields]) AND "I valyl ester"[Title/Abstract]) OR ("ganciclovir"[MeSH Terms] OR "ganciclovir"[All Fields]) AND "I valyl ester"[Title/Abstract]) OR ("Valcyte"[Title/Abstract] OR "cymeval"[Title/Abstract] OR "rs79070"[Title/Abstract] OR "rs-79070"[Title/Abstract] OR "rs-79070"[Title/Abstract]))	
15	(((((CMV[Title/Abstract] OR ((Cytomegaloviru*[Title/Abstract] OR (Cytomegali*[Title/Abstract]))) AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR ((Infecti*[Title/Abstract] OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract]))) OR ("Cytomegalovirus Infections"[Mesh])) AND ("vertical transmission"[Title/Abstract] OR inborn[Title/Abstract] OR congenit*[Title/Abstract] OR infant[Title/Abstract] OR newborn[Title/Abstract] OR birth[Title/Abstract]) OR ((CCMV[Title/Abstract] AND (((("Disease"[Mesh]) OR ("Infections"[Mesh])) OR ((Infecti*[Title/Abstract] OR (Diseas*[Title/Abstract])) OR (Inclusio*[Title/Abstract]))) AND ("valganciclov*[Title/Abstract] OR ("ganciclovir"[MeSH Terms] OR "ganciclovir"[All Fields]) AND "I valyl ester"[Title/Abstract]) OR ("ganciclovir"[MeSH Terms] OR "ganciclovir"[All Fields]) AND "I valyl ester"[Title/Abstract]) OR ("Valcyte"[Title/Abstract] OR "cymeval"[Title/Abstract] OR "rs79070"[Title/Abstract] OR "rs-79070"[Title/Abstract] OR "rs-79070"[Title/Abstract])) AND 2013/08/23:2023/12/31[Date – Publication]	131

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 03.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp cytomegalovirus infection/	42889
2	"Cytomegaloviru*".ab,kf,ot.	54022
3	"Cytomegali*".ab,kf,ot.	901
4	CMV.ab,kf,ot.	50650
5	exp Cytomegalovirus/	47244
6	2 or 3 or 4 or 5	91648
7	"Infecti*".ab,kf,ot.	2338502
8	"Diseas*".ab,kf,ot.	6238751
9	"Inclusio*".ab,kf,ot.	521609
10	7 or 8 or 9	8065160
11	5 and 10	30300
12	1 or 11	64347
13	"Congenit*".ab,kf,ot.	339164
14	"vertical transmission".ab,kf,ot.	9692
15	inborn.ab,kf,ot.	17570
16	infant.ab,kf,ot.	216076
17	newborn.ab,kf,ot.	144139
18	birth.ab,kf,ot.	444524
19	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	990449
20	19 and 12	6410
21	CCMV.ab,kf,ot.	742
22	21 and 10	527
23	20 or 22	6493
24	exp valganciclovir/	8606
25	"Valganciclov*".ab,kf,ot.	2984
26	Valcyte.ab,kf,ot.	59
27	24 or 25 or 26	8796
28	23 and 27	491
29	limit 28 to yr="2013 -Current"	380

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 03.10.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees	941
#2	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus] explode all trees	446
#3	(Cytomegaloviru*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2569
#4	(Cytomegali*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#5	(CMV):ti,ab,kw	2190
#6	#2 or #3 or #4 or #5	3273
#7	(Infecti*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	151063
#8	(Diseas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	526997
#9	(Inclusio*):ti,ab,kw	278642
#10	#7 or #8 or #9 (Word variations have been searched)	789207
#11	#6 and #10	2913
#12	#11 or #1	2923
#13	(CCMV):ti,ab,kw	8
#14	#10 and #13	8
#15	(Congenit*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10728
#16	(vertical transmission):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1021
#17	(inborn):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	698
#18	(infant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72076
#19	(newborn):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34106
#20	(birth):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37171
#21	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	101808
#22	#12 and #21	287
#23	#14 or #22	287
#24	MeSH descriptor: [Valganciclovir] explode all trees	152
#25	(Valganciclov*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	421
#26	(Valcyte):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
#27	#24 or #25 or #26	421
#28	#23 and #27	33
#29	#23 and #27 with Publication Year from 2013 to 2023, in Trials	25