



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Walgancyklowir
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

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

Opracowanie nr: OT.4321.9.2019
(Aneks do opracowania nr: BOR.434.14.2016)

Data ukończenia: 10 kwietnia 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	5
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	5
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	5
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	6
4. Źródła	7
5. Załączniki	8
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	8
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	8

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-BOR-434-14/2016, na podstawie którego zostały wydane pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 151/2016 oraz 152/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej walgancyklowir we wskazaniach innych niż ujęte 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;
- 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.

Pierwsze wskazanie dotyczy walgancyklowiru w postaci tabletek powlekanych (produkty lecznicze Sperart, Valcyclox, Valhit), natomiast drugie walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (Valcyte). W załączniku 5.1. przedstawiono wykaz produktów leczniczych zawierających walgancyklowir refundowanych zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 27 lutego 2019 roku. W załączniku tym zaznaczono postać poszczególnych produktów.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 9 kwietnia 2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2016 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne;
- europejskie i/lub międzynarodowe: European Society for Organ Transplantation, The Transplantation Society,
- inne: Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>), National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>), National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov), Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>), Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>), National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>), American Society of Transplantation;.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono polskie wytyczne dotyczące postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii (PTEILCHZ 2016), w tym dotyczące postępowania w zakażeniach wirusem CMV u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Według informacji zawartych w odnalezionych wytycznych zapobieganie zakażeniom wirusem CMV sprowadza się obecnie do stosowania albo rutynowej profilaktyki albo terapii wyprzedzającej (PET, *pre-emptive therapy*). Wytyczne jako leki stosowane w profilaktyce CMV wymieniają gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet i cidofovir, a także nowe leki przeciwwirusowe, takie jak: brincidofovir, letermowir i maribawir.

Rutynowa profilaktyka zakażeń wirusem CMV może być stosowana u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby CMV. W pozostałych przypadkach należy zastosować terapię wyprzedzającą.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTEILCHZ 2016 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji	<p><u>Postępowanie w zakażeniach wirusem CMV u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych</u></p> <p>Leki przeciwwirusowe stosowane są przeciwko chorobie CMV jako chemioprolaktyka, terapia wyprzedzająca lub terapia objawowej choroby CMV. Aktualnie stosowane leki przeciwwirusowe przeciwko CMV to gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet oraz cidofovir. Nowymi lekami stosowanymi w zapobieganiu chorobie CMV są brincidofovir, letermowir i maribawir.</p> <p>W ramach terapii wyprzedzającej (PET) w pierwszej linii rekomendowane są: gancyklowir i walgancyklowir. W drugiej linii zalecane są również foscarnet i cidofovir (konieczność monitorowania funkcji nerek) lub kombinacja gancyklowiru i foscarnetu.</p> <p>Chemioprofilaktyka przeciwwirusowa jest postępowaniem alternatywnym dla terapii wyprzedzającej i może być stosowana w podgrupach pacjentów po allo-HSCT o wysokim ryzyku choroby CMV (terapia gancyklowirem) oraz u pacjentów leczonych alemtuzumabem (terapia walgancyklowirem). U innych pacjentów rutynowa profilaktyka nie jest rekomendowana.</p> <p><i>Brak informacji odnośnie siły rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>

Skróty: CMV – wirus cytomegalii, allo-HSCT – allogeniczny przeszczep macierzystych komórek szpiku, PET – terapia wyprzedzająca

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających walgancyklowir w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów po transplantacji kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21 marca 2019 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 16 kwietnia 2016, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr BOR.434.13.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

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

Interwencja: walgancyklowir do stosowania doustnego (w postaci tabletek lub proszku do sporządzania roztworu doustnego)

Komparator: bez ograniczeń

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania walgancyklowiru w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: w niniejszym aneksie zdecydowano się nie uwzględniać dowodów naukowych niższej jakości niż w raporcie z 2016 roku, dlatego uwzględniano badania z poziomu nie niższego niż:

- Profilaktyka zakażeń wirusem CMV u pacjentów po przeszczepieniu szpiku: przeglądy systematyczne;
- Profilaktyka zakażeń wirusem CMV u pacjentów po przeszczepieniu tkanek lub komórek: seria opisów przypadków;
- Profilaktyka zakażeń wirusem CMV u pacjentów po przeszczepieniu kończyny lub rogówki: opisy przypadków

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących profilaktyki zakażenia wirusem CMV po transplantacji kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu.

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

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.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

PTEILCHZ 2016

Maria Pokorska-Śpiewak, Anna Niezgoda, Małgorzata Gołkowska, Justyna Czech-Kowalska, Dariusz Gruszfeld, Anna Dobrzańska, Jan Styczyński, Magdalena Marczyńska. Rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii (cmv). Zalecenia polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych. Przegl epidemiol 2016;70(2): 297-310.

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 27 lutego 2019)*

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
116.0, Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postaci do stosowania doustnego								
Sperart, tabletki powlekane, 450 mg	60 tabl.	05909991257354	756,00	793,80	817,64	477,44	ryczałt	343,40
Valcylox, tabletki powlekane, 450 mg	60 tabl.	05909991228620	918,00	963,90	987,74	477,44	ryczałt	513,50
Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml	1 but.po 12 g	05902768001082	955,80	1003,59	1016,29	88,42	ryczałt	931,07
Valhit, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	05909991284381	432,00	453,60	477,44	477,44	ryczałt	3,20

*Pogrubieniem zaznaczono lek wyznaczający podstawę limitu

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 21.03.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	"Search (((((((cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR cytomegalovirus[MeSH Terms]) OR CMV[Title/Abstract]) OR "cytomegalovirus infection"[Title/Abstract]) OR cytomegalovirus infection[MeSH Terms])) AND (((((transplant[Title/Abstract]) OR transplantation[Title/Abstract]) OR graft[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract]) OR grafting[MeSH Terms])) AND ((((((limb[Title/Abstract]) OR cornea[Title/Abstract]) OR cornea[MeSH Terms]) OR marrow[Title/Abstract]) OR bone marrow[MeSH Terms]) OR tissue[Title/Abstract]) OR cell[Title/Abstract])) AND valganciclovir[Title/Abstract] Filters: Publication date from 2016/04/16"	30
#22	"Search (((((((cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR cytomegalovirus[MeSH Terms]) OR CMV[Title/Abstract]) OR "cytomegalovirus infection"[Title/Abstract]) OR cytomegalovirus infection[MeSH Terms])) AND (((((transplant[Title/Abstract]) OR transplantation[Title/Abstract]) OR graft[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract]) OR grafting[MeSH Terms])) AND ((((((limb[Title/Abstract]) OR cornea[Title/Abstract]) OR cornea[MeSH Terms]) OR marrow[Title/Abstract]) OR bone marrow[MeSH Terms]) OR tissue[Title/Abstract]) OR cell[Title/Abstract])) AND valganciclovir[Title/Abstract]"	157
#21	"Search valganciclovir[Title/Abstract]"	992
#20	"Search ((((((limb[Title/Abstract]) OR cornea[Title/Abstract]) OR cornea[MeSH Terms]) OR marrow[Title/Abstract]) OR bone marrow[MeSH Terms]) OR tissue[Title/Abstract]) OR cell[Title/Abstract]"	4410364
#19	"Search cell[Title/Abstract]"	3160904
#18	"Search tissue[Title/Abstract]"	1322043
#17	"Search bone marrow[MeSH Terms]"	65069
#16	"Search marrow[Title/Abstract]"	223099
#15	"Search cornea[MeSH Terms]"	58697
#14	"Search cornea[Title/Abstract]"	34840
#13	"Search limb[Title/Abstract]"	137080

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	"Search (((transplant[Title/Abstract]) OR transplantation[Title/Abstract]) OR graft[Title/Abstract]) OR grafting[Title/Abstract] OR grafting[MeSH Terms]"	752106
#11	"Search grafting[MeSH Terms]"	489213
#10	"Search grafting[Title/Abstract]"	72798
#9	"Search graft[Title/Abstract]"	209145
#8	"Search transplantation[Title/Abstract]"	333854
#7	"Search transplant[Title/Abstract]"	151408
#6	"Search (((cytomegalovirus[Title/Abstract]) OR cytomegalovirus[MeSH Terms]) OR CMV[Title/Abstract]) OR ""cytomegalovirus infection""[Title/Abstract]) OR cytomegalovirus infection[MeSH Terms]"	54101
#5	"Search cytomegalovirus infection[MeSH Terms]"	24657
#4	"Search ""cytomegalovirus infection""[Title/Abstract]"	8077
#3	"Search CMV[Title/Abstract]"	25012
#2	"Search cytomegalovirus[MeSH Terms]"	19955
#1	"Search cytomegalovirus[Title/Abstract]"	40292

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 21.03.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cytomegalovirus.ab,kw,ti.	49042
#2	Cytomegalovirus/	31159
#3	CMV.ab,kw,ti.	40006
#4	cytomegalovirus infection.ab,kw,ti.	9764
#5	cytomegalovirus infection/	32683
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	83122
#7	transplant.ab,kw,ti.	261446
#8	transplantation.ab,kw,ti.	482218
#9	transplantation/	146832
#10	graft.ab,kw,ti.	292446
#11	grafting.ab,kw,ti.	86888
#12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	831312
#13	limb.ab,kw,ti.	183059
#14	limb/	35149
#15	cornea.ab,kw,ti.	39290
#16	cornea/	27104
#17	marrow.ab,kw,ti.	314635
#18	bone marrow/	117533
#19	tissue.ab,kw,ti.	1665925
#20	tissues/	127717
#21	cell.ab,kw,ti.	3952588
#22	cells/	2968
#23	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	5485879
#24	valganciclovir.ab,kw,ti.	1978
#25	valganciclovir/	5617
#26	24 or 25	5732
#27	6 and 12 and 23 and 26	979

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 21.03.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cytomegalovirus):ti,ab,kw	1888
#2	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus] explode all trees	299
#3	(CMV):ti,ab,kw	1361
#4	(cytomegalovirus infection):ti,ab,kw	1252
#5	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees	731
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2274
#7	(transplant):ti,ab,kw	12297
#8	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	11188
#9	(transplantation):ti,ab,kw	25650
#10	(graft):ti,ab,kw	19091
#11	(grafting):ti,ab,kw	5394
#12	MeSH descriptor: [Transplants] explode all trees	335
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	41495
#14	(limb):ti,ab,kw	13142
#15	MeSH descriptor: [Extremities] explode all trees	13349
#16	(cornea):ti,ab,kw	3465
#17	MeSH descriptor: [Cornea] explode all trees	1795
#18	(marrow):ti,ab,kw	9898
#19	MeSH descriptor: [Bone Marrow] explode all trees	598
#20	(tissue):ti,ab,kw	64502
#21	MeSH descriptor: [Tissues] explode all trees	29603
#22	(cell):ti,ab,kw	83321
#23	MeSH descriptor: [Cells] explode all trees	22025
#24	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	192578
#25	(valganciclovir):ti,ab,kw	252
#26	MeSH descriptor: [Valganciclovir] explode all trees	72
#27	#25 OR #26	252
#28	#6 AND #13 AND #24 AND #27	63