



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.4221.37.2021
(Aneks do opracowań nr: OT.4321.28.2018,
AOTMiT-BOR-434-21/2015)

Data ukończenia: 26 sierpnia 2021 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 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 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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 (nie dotyczy).

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 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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 przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenia wirusem Epsteina-Barr - po transplantacji narządów lub szpiku (leczenie).....	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	8
3.2. Podsumowanie.....	8
4. Źródła.....	9
5. Załączniki.....	10
5.1. Wykaz leków zawierających walgancyklowir finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	10
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	10

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4321.28.2018 oraz AOTMiT-BOR-434-21/2015. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości: nr 322/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku (nr w BIP 322/2018) oraz nr 38/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku (nr w BIP 051/2016 i 052/2016) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej walgancyklowiru we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- dla postaci leku – tabletki:
 - zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie;
 - zakażenia wirusem Epsteina-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 Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie – w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie 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 22.07.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT OT.4321.28.2018.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od listopada 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne <https://p-t-t.org>;
- European Society for Organ Transplantation <https://esot.org/>;
- The Transplantation Society <https://tts.org/>;
- American Society of Transplantation <https://www.myast.org/>;
- National Institute for health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>;
- Belgian Health Care Knowledge Centre <https://kce.fgov.be/>;
- New Zealand Guidelines Group <https://www.nzgg.org.nz/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <https://www.sign.ac.uk/>;
- British Transplantation Society <https://bts.org.uk/>;
- American Society for Transplantation and Cellular Therapy <https://www.astct.org/>;
- European Society for Blood and Marrow Transplantation <https://www.ebmt.org/>;
- British Society for Blood and Marrow Transplantation <https://bsbmtct.org/>;
- Cell Therapy Transplant Canada <https://www.ctcCanada.org/>;
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases <https://www.escmid.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty:

- wytyczne European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-7) z 2017 r. (opublikowane w 2019 r.) i American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice (AST IDCOP) z 2019 r. zawierające wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepieniu komórek macierzystych (ECIL-7) oraz po przeszczepie narządu litego (AST IDCOP 2019b);
- wytyczne AST IDCOP 2019a zawierające wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zakażenia wirusem Epsteina-Barr przy potransplantacyjnej chorobie limfoproliferacyjnej.

Ponadto w opracowaniu zdecydowano się przedstawić dwie rekomendacje opublikowane przed listopadem 2018 r., ale które nie zostały uwzględnione w opracowaniu AOTMiT OT.4321.28.2018:

- polskie wytyczne PTEiLChZ 2016 zawierające rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii;
- europejskie wytyczne ECIL-6 z 2016 r. dotyczące postępowania w zakażeniach wirusem Epsteina-Barr (EBV) i przy potransplantacyjnej chorobie limfoproliferacyjnej (PTLD) u pacjentów po alogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (HSCT).

Walgancyklowir zalecany jest przez ECIL-7 w przypadku objawów cytomegalii innych niż zapalenie płuc u pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych a także zamiast dożylnego gancyklowiru lub foskarnetu (z wyjątkiem pacjentów z ciężką żołądkowo-jelitową – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi). Według AST IDCOP 2019b w leczeniu zakażeń cytomegalowirusem po przeszczepie narządu litego lekami przeciwwirusowymi pierwszego rzutu w leczeniu choroby CMV są podawany dożylnie gancyklowir i doustny walgancyklowir (900 mg 2x dzień) zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Wytyczne podają również, że dzieci leczone dożylnie gancyklowirem z chorobą CMV po przeszczepie narządu litego mogą być przestawieni na doustny walgancyklowir. W wytycznych PTEiLChZ 2016 nie odniesiono się do stosowania walgancyklowiru w leczeniu objawowej choroby CMV

W zaleceniach AST IDCOP 2019a oraz europejskich wytycznych ECIL-6 z 2016 r. nie odniesiono się do stosowania walgancyklowiru przy potransplantacyjnej chorobie limfoproliferacyjnej z obecnością wirusa Epsteina-Barr. Wytyczne AST IDCOP 2019a wskazują, że lekiem z wyboru jest gancyklowir.

Wytyczne przedstawione w opracowaniu AOTMiT OT.4321.28.2018 dotyczyły leczenia zakażenia CMV u pacjentów po przeszczepie narządu łitego i rekomendowały walgancyklowir. W opracowaniu AOTMiT OT.4321.28.2018 nie przedstawiono wytycznych dotyczących leczenia zakażenia CMV u pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych ani dotyczących leczenia zakażenia wirusem Epsteina-Barr po przeszczepieniu narządu łitego lub po HSCT.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Leczenie zakażenia wirusem cytomegalii	
<p>PTEiLChZ 2016 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><i>Rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii</i></p> <p><i>Leczenie objawowej choroby CMV</i></p> <p><i>Choroba CMV może rozwinąć się w każdym okresie po HSCT i jest związana z wysoką śmiertelnością, zwłaszcza w przypadku zapalenia płuc. (...)</i></p> <p><i>Należy ocenić ryzyko i korzyści przed podjęciem decyzji o terapii przeciwwirusowej. Wybór leku zależy od sytuacji klinicznej indywidualnego pacjenta, ryzyka progresji choroby CMV oraz ryzyka działań niepożądanych wybranego leku.</i></p> <p><i>(...) Po allo-HSCT, lekiem z wyboru jest dożylny gancyklowir lub foscarnet. W zapaleniu płuc zalecany jest gancyklowir lub foscarnet. Należy rozważyć podanie IVIG jako terapię skojarzoną, chociaż nie jest potwierdzone, czy to poprawia wyleczalność. (...) W innych typach choroby CMV i w innych grupach pacjentów rekomendowany jest dożylny gancyklowir lub foscarnet bez dodatku IVIG. Cidofovir lub kombinacja dożylnego gancyklowiru i foscarnetu może być zastosowana jako terapia drugiej linii w chorobie CMV. Nie ma ustalonego czasu trwania leczenia, ale zazwyczaj stosuje się przez 21-28 dni terapii indukcyjnej, a następnie przez 4 tygodnie jako terapię podtrzymującą.</i></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania walgancyklowiru w leczeniu objawowej choroby CMV</p> <p>Siła zaleceń i jakość dowodów: brak informacji.</p>
<p>ECIL-7 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne postępowania w przypadku zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepieniu komórek macierzystych.</p> <p>Wytyczne dotyczą postępowania przy zakażeniu wirusem cytomegalii (w tym także u pacjentów po przeszczepie</p> <p>W leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii zaleca się: terapię przeciwwirusową dożylnym gancyklowirem podawanym dożylnie, zamiast gancyklowiru można zastosować foscarnet, jeśli gancyklowir nie może być podawany z powodu jego toksycznego lub oporności na leki przeciwwirusowe (AIII). W leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia płuc (CIII) można rozważyć dodanie do terapii przeciwwirusowej immunoglobuliny lub globuliny hiperimmunologicznej.</p> <p>Cydofovir lub połączenie foscarnetu i gancyklowiru w pełnych dawkach można stosować jako terapię drugiego lub trzeciego rzutu w chorobie cytomegalii (BIII).</p> <p>W przypadku objawów cytomegalii innych niż zapalenie płuc zaleca się dożylnie podanie gancyklowiru, walgancyklowiru lub foscarnetu bez dodatku immunoglobuliny lub globuliny hiperimmunizacyjnej (stopień BIII).</p> <p>Walgancyklowir można stosować zamiast dożylnego gancyklowiru lub foscarnetu (z wyjątkiem pacjentów z ciężką żołądkowo-jelitową GvHD; BIII).</p> <p>Cydofovir lub połączenie dożylnego gancyklowiru i foscarnetu można stosować jako terapię drugiego lub trzeciego rzutu w chorobie cytomegalii (BIII).</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A: ESCMID zdecydowanie popiera stosowanie; B: ESCMID umiarkowanie popiera stosowanie; C: ESCMID w niewielkim stopniu popiera zalecenie dotyczące stosowania; D: ESCMID sprzeciwia się stosowaniu.</p> <p>Jakość dowodów</p> <p>Poziom I: dowody z co najmniej jednego właściwie zaprojektowanego RCT</p> <p>Poziom II: dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z kohortowych lub kontrolowanych badań (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka);</p> <p>Poziom III: dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisowe studia przypadków lub raporty komisji eksperckich</p> <p>Dodatkowy wskaźnik dla II poziomu jakości dowodów</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)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Leczenie zakażenia wirusem cytomegalii	
AST IDCOP 2019b (USA) Konflikt interesów: podano informacje Źródło finansowania: brak informacji	<p>Wytyczne dotyczą m.in. postępowania w leczeniu zakażeń cytomegalowirusem po przeszczepie narządu litego.</p> <p><i>Dorośli:</i></p> <p>Lekami przeciwwirusowymi pierwszego rzutu w leczeniu choroby CMV są podawany dożylnie gancyklowir i doustny walgancyklowir (900 mg 2x dzień) silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów.</p> <p>Zalecanym leczeniem początkowym jest dożylny gancyklowir 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). Doustny walgancyklowir i dożylny gancyklowir są jednakowo skuteczne w leczeniu łagodnej do umiarkowanej choroby CMV (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów).</p> <p>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.</p> <p><i>Dzieci:</i></p> <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). 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 litego mogą być przestawieni na doustny walgancyklowir – stabilni pacjenci z obniżoną, dobrze kontrolowaną wiremią i po ustąpieniu objawów klinicznych (silna rekomendacja, niska jakość dowodów).</p>
Leczenie zakażenia wirusem Epsteina-Barr	
AST IDCOP 2019a (USA) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji	<p>W wytycznych odniesiono się do postępowania przy potransplantacyjnej chorobie limfoproliferacyjnej z obecnością wirusa Epsteina-Barr.</p> <p>Wytyczne nie zalecają terapii antywirusowej w leczeniu potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej przy braku innych interwencji (np. rytuksymabu, chemioterapii) (silny/bardzo niski). Nie ma wystarczających danych, aby zalecić lub nie ich stosowanie jako terapii wspomagającej.</p> <p>Wytyczne wskazują, że lekiem z wyboru jest gancyklowir, ponieważ in vitro jest 10 razy bardziej aktywny przeciwko zakażeniu EBV w porównaniu z acyklowirem. W wytycznych nie odniesiono się do stosowania walgancyklowiru.</p> <p>Siła zaleceń: nie podano</p>
ECIL-6 (Europa) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji	<p>Wytyczne postępowania w zakażeniach wirusem Epsteina-Barr (EBV) i przy potransplantacyjnej chorobie limfoproliferacyjnej (PTLD) u pacjentów po alogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (HSCT)</p> <p>Zalecenia leczenia EBV-PTLD - terapia drugiej linii:</p> <p>W terapii PTLD nie jest rekomendowane leczenie operacyjne, immunoglobuliny dożylnie, terapia antywirusowa (DIII).</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania walgancyklowiru.</p> <p>Siła zaleceń: D: ECIL sprzeciwia się stosowaniu.</p> <p>Jakość dowodów: Poziom III: dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisowe studia przypadków lub raporty komisji eksperckich</p>

AST IDCOP – American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice; CMV – cytomegalowirus; EBV – wirus Epstein-Barr; ECIL - European Conference on Infections in Leukaemia; ESCMID - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; GvHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease); PTEiLChZ - Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych; PTLD - potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (ang. post-transplant lymphoproliferative disorder)

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenia wirusem Epsteina-Barr - po transplantacji narządów lub szpiku (leczenie)

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających walgancyklowir w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku oraz zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.08.2021 w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 26.11.2018, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.28.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie

Interwencja: walgancyklowir do stosowania doustnego

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu opublikowanych po dacie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018.

Należy zwrócić uwagę, że opracowanie dotyczy leczenia zakażenia wirusem cytomegalii oraz leczenia zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku. Zapobieganie infekcji CMV i EBV nie jest przedmiotem oceny, stąd do przeglądu nie włączano badań dotyczących stosowania walgancyklowiru w profilaktyce zakażeń i leczeniu wyprzedzającym (ang. preempeptive therapy).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu opublikowanych po dacie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018.

3.2. Podsumowanie

Podobnie jak w opracowaniu z 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 wirusii CMV u pacjentów po przeszczepie narządów litych. W przeglądzie wykonanym w 2015 nie odnaleziono badań dotyczących leczenia zakażenia EBV walgancyklowirem.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Vaziri S. Efficacy of valganciclovir and ganciclovir for cytomegalovirus disease in solid organ transplants: A meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2014 Dec; 19(12): 1185–1192
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333528/> (dostęp: 25.08.2021 r.)

Rekomendacje kliniczne

- AST IDCOP 2019a 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> (dostęp: 26.08.2021 r.)
- AST IDCOP 2019b U. D. Allen et al., Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice; *Clinical Transplantation*. 2019;33:e13652; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13652> (dostęp: 26.08.2021 r.)
- ECIL-6 – Styczyński 2016 J. Styczynski, et al., Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016, 101, 803–811. <https://haematologica.org/article/view/7766>
- ECIL-7 – Ljungman 2017 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), *Lancet Infect Dis* 2019; 19: e260–72
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30107-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30107-0/fulltext) (dostęp 23.07.2021 r.)
- PTEILChZ 2016 M. Pokorska-Śpiewak, Rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii (CMV). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych; *Przegl Epidemiol* 2016; 70 (2): 297-310; http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2018/11/rekom_cmv_2016.pdf (dostęp: 26.08.2021 r.)

Pozostałe publikacje

- ChPL Sperart <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35636/characteristic>
- ChPL Valcyclox <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33707/characteristic>
- ChPL Valcyte <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32658/characteristic>
- ChPL Valhit <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37361/characteristic>

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających walgancyklowir finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.65)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN / podmiot odpowiedzialny	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir – postacie do stosowania doustnego							
Sperart, tabletki powlekane, 450 mg *	60 tabl.	05909991257354 Zentiva, k.s.	756,00	817,64	477,44	ryczałt	343,40
Valcylox, tabletki powlekane, 450 mg	60 tabl.	05909991228620 STADA Arzneimittel AG	918,00	987,74	477,44	ryczałt	513,50
Valhit, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	05909991284381 Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	432,00	477,44	477,44	ryczałt	3,20
116.2, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne							
Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml	1 but. po 12 g	05902768001082 Roche Polska Sp. z o.o.	955,80	1041,18	1041,18	ryczałt	3,20

* Sperart - ważność pozwolenia 2020-01-13 (<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/>)

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	valganciclovir[Title/Abstract] OR Valcyte[Title/Abstract]	1252
#2	cytomegalovirus[Title/Abstract] OR CMV[Title/Abstract]	52978
#3	Search: Epstein-Barr virus OR EBV	45030
#4	(valganciclovir[Title/Abstract] OR Valcyte[Title/Abstract]) AND (cytomegalovirus[Title/Abstract] OR CMV[Title/Abstract])	1024
#5	(valganciclovir[Title/Abstract] OR Valcyte[Title/Abstract]) AND (Epstein-Barr virus OR EBV)	64
#6	((valganciclovir[Title/Abstract] OR Valcyte[Title/Abstract]) AND (cytomegalovirus[Title/Abstract] OR CMV[Title/Abstract])) OR ((valganciclovir[Title/Abstract] OR Valcyte[Title/Abstract]) AND (Epstein-Barr virus OR EBV))	1059
#7	transplant[Title/Abstract] OR transplantation[Title/Abstract] OR transplantology[Title/Abstract] OR graft[Title/Abstract]	599246
#8	Search: (((valganciclovir[Title/Abstract] OR Valcyte[Title/Abstract]) AND (cytomegalovirus[Title/Abstract] OR CMV[Title/Abstract])) OR ((valganciclovir[Title/Abstract] OR Valcyte[Title/Abstract]) AND (Epstein-Barr virus OR EBV))) AND (transplant[Title/Abstract] OR transplantation[Title/Abstract] OR transplantology[Title/Abstract] OR graft[Title/Abstract])	666
#9	((valganciclovir[Title/Abstract] OR Valcyte[Title/Abstract]) AND (cytomegalovirus[Title/Abstract] OR CMV[Title/Abstract])) OR ((valganciclovir[Title/Abstract] OR Valcyte[Title/Abstract]) AND (Epstein-Barr virus OR EBV))) AND (transplant[Title/Abstract] OR transplantation[Title/Abstract] OR transplantology[Title/Abstract] OR graft[Title/Abstract]) Filters: from 2018/11/26 - 2021/8/23	140

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(valganciclovir or Valcyte).ab,ti.	2535
#2	(cytomegalovirus or CMV).ab,ti.	75224
#3	(Epstein-Barr virus or EBV).ab,ti.	54095
#4	1 and 2	2104
#5	1 and 3	204
#6	4 or 5	2170
#7	(transplant or transplantation or transplantology or graft).ab,ti.	853008
#8	6 and 7	1556
#9	limit 8 to (full text and english language and yr="2018 - 2021")	296

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(valganciclovir OR Valcyte):ti,ab,kw	373
#2	(cytomegalovirus OR CMV):ti,ab,kw	3044
#3	(Epstein-Barr virus OR EBV):ti,ab,kw	787
#4	#1 AND #2	345
#5	#1 AND #3	13
#6	#4 OR #5	347
#7	(transplant OR transplantation OR transplantology OR graft):ti,ab,kw	57294
#8	#6 AND #7	276
#9	#8 with Cochrane L brary publication date Between Nov 2018 and Sep 2021	98