



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.422.1.28.2024

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

Data ukończenia: 26 lipca 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone 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 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), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane określone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 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) i art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone kolorem szarym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 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) i art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone 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: osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślić danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślić w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i>)
CZN	Cena zbytu netto
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
IS	Istotność statystyczna
IV	Podanie dożylnie
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite
PFS	Przeżycie bez progresji choroby
PO	Poziom odpłatności
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Zakażenia wirusem cytomegalii, zakażenia wirusem Epsteina Barr po transplantacji narządów lub szpiku (leczenie).....	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.2. Podsumowanie.....	13
4. Źródła.....	14
5. Załączniki.....	15
5.1. Strategia wyszukiwania publikacji	15

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4221.37.2021, OT.4321.28.2018 oraz AOTMiT-BOR-434-21/2015. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości: nr 126/2021¹ z dnia 30 sierpnia 2021 r., nr 322/2018² z dnia 10 grudnia 2018 r. oraz nr 38/2016³ z dnia 25 stycznia 2016 r. 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.

Obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania jest jeden produkt leczniczy zawierający ocenianą substancję, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Produkt leczniczy refundowany w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir - postaci do stosowania doustnego								
Valhit, tabl. powł., 450 mg	60 szt.	05909991284381	432,00	457,92	483,46	483,46	ryczałt	3,20

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

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.

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_41_241_30082021_o_126_valganciclovirum_off_label_zacz.pdf

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/011/ORP/U_46_462_181210_opinia_322_valganciclovirum_off_label_cykl.pdf

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/051/ORP/U_3_45_160125_opinia_38_valganciclovirum_off_label.pdf

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.4221.37.2021.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od sierpnia 2021 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.ctcanada.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 2 dokumenty wytycznych dotyczących leczenia zakażenia wirusem cytomegalii

- British Transplantation Society (BTS) z 2022 r., u dorosłych, dzieci i młodzieży, u których rozwinęło się zakażenie lub choroba CMV po przeszczepieniu narządów mięsaszowych;
- American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTC) z 2021 r., dot. postępowania w opornych zakażeniach wirusem cytomegalii (leczenie drugiej linii).

Walgancyklowir zalecany jest przez BTS 2022 w leczeniu dorosłych, dzieci i młodzieży, u których rozwinęło się zakażenie lub choroba CMV po przeszczepieniu narządów mięsaszowych a także u osób z podejrzeniem oporności na gancyklowir (można rozważyć zmianę na walgancyklowir).

ASTCT 2021 rekomenduje, aby wybór leku przeciwwirusowego w zakażeniach wirusem cytomegalii był ustalany indywidualnie na podstawie obecnych znanych lub podejrzewanych mutacji genotypowych, poprzedniego leku i akceptowalnego profilu toksyczności. W przypadku klinicznego podejrzenia oporności zaleca się zmianę klasy leku, potwierdzenie mutacji odpowiedzialnej za oporność na leczenie i zmniejszenie immunosupresji.

W odniesieniu do leczenia zakażenia wirusem Epsteina-Barr, odnaleziono 2 publikacje wytycznych:

- japońskie z 2023 r., dot. przewlekłej aktywnej infekcji wirusem Epstein-Barr;
- konsensus ekspercki (8 klinicystów z 6 krajów europejskich) z 2023 r., dot. określenia charakterystyki pacjentów z potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjnej z obecnością wirusa Epsteina-Barr, u których stosowanie chemioterapii jest nieodpowiednie.

Zgodnie z dokumentem wytycznych japońskich z 2023 r. nie ustalono standardowego podejścia do leczenia przewlekłych infekcji wirusem Epstein-Barr, jedyną opcją wyleczenia jest przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT). W celu kontroli choroby przed wykonaniem HSCT można zastosować chemioterapię.

Według konsensusu europejskich ekspertów z 2023 r., u pacjentów z potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną z obecnością wirusa Epsteina-Barr powszechnie stosowanym leczeniem jest monoterapia rytuksymabem lub w skojarzeniu chemioterapią.

W żadnym z odnalezionych dokumentów dot. leczenia zakażeń wirusem Epsteina-Barr nie odniesiono się do możliwości zastosowania walgancyklowiru.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Wytyczne przedstawione w opracowaniu OT.4221.37.2021 dotyczyły leczenia zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepieniu komórek macierzystych oraz po przeszczepie narządu łitego i zalecały walgancyklowir w przypadku objawów cytomegalii innych niż zapalenie płuc u pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych oraz zamiast dożylnego gancyklowiru lub foskarnetu (z wyjątkiem pacjentów z ciężką żołądkowo-jelitową chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi) a także w leczeniu zakażeń cytomegalowirusem po przeszczepie narządu łitego lekami przeciwwirusowymi (I linia leczenia) w leczeniu choroby CMV. Odnalezione w poprzednim raporcie wytyczne odnoszące się do leczenia zakażenia wirusem Epsteina-Barr również nie odnosiły się do stosowania walgancyklowiru przy potransplantacyjnej chorobie limfoproliferacyjnej z obecnością wirusa Epsteina-Barr.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Leczenie zakażenia wirusem cytomegalii	
<p>BTS 2022 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Leczenie zakażenia i choroby CMV, wytyczne British Transplantation Society U dorosłych, dzieci i młodzieży, u których rozwinęło się zakażenie lub choroba CMV po przeszczepieniu narządów mięszszowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaproponuj leczenie doustnym walgancyklowirem przez okres co najmniej 2 tygodni [1A]. • Należy dostosować dawkę walgancyklowiru zgodnie z licencjonowanymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 60 ml/minutę [1D]. • Należy pamiętać o możliwości wystąpienia oporności na gancyklowir. • Oceń wiremę CMV po 2 tygodniach leczenia i powtórz w odstępie co najmniej 7 dni [1D] i należy rozważyć przerwanie leczenia choroby CMV po ustąpieniu objawów oraz wykonaniu dwóch kolejnych badań wiremii CMV, które potwierdzą, że CMV nie jest wykrywany (poniżej progu wykrywalności w lokalnym laboratorium) [2D]. <p>Oporność na gancyklowir</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z podejrzeniem oporności na gancyklowir (walgancyklowir) można rozważyć zmianę na walgancyklowir (gancyklowir) lub maribawir [2D]. • U osób z potwierdzoną opornością na gancyklowir: <ul style="list-style-type: none"> o wstrzymaj terapię walgancyklowirem (lub gancyklowirem) [1A]. o zaproponuj doustny maribawir przez 8 tygodni [1B] lub o zaproponuj dożylny foskarnet przez co najmniej 3 tygodnie [1B]. <p>W badaniach 3. fazy oceniano zastosowanie maribawiru w leczeniu niereagującego lub opornego na leczenie zakażenia CMV po przeszczepieniu narządów litych i stwierdzono, że jest on lepszy od gancyklowiru, cydofowiru i foskarnetu.</p> <p>Jakość dowodów:</p> <p>A – wysokiej jakości dowody (prawidłowo przeprowadzone badania RCT lub duża ilość dowodów innego rodzaju, np. badania obserwacyjne)</p> <p>B – umiarkowanej jakości dowody (badania RCT charakteryzujące się błędami metodologicznymi lub inne znaczące badania)</p> <p>C – niskiej jakości dowody (badania obserwacyjne lub kontrolowane z ograniczeniami)</p> <p>D – bardzo niska jakość (dowody opierające się wyłącznie na opisach przypadków lub opiniach ekspertów)</p> <p>Siła zaleceń: brak informacji</p>
<p>ASTCT 2021 (USA) Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Zalecenia American Society of Transplantation and Cellular Therapy we współpracy z Transpl. Infect. Dis. Special Interest Group (TID-SIG) dot. m.in. postępowania w opornych zakażeniach wirusem cytomegalii (leczenie drugiej linii)</p> <p>Wybór leku przeciwwirusowego jest ustalany indywidualnie na podstawie obecnych znanych lub podejrzewanych mutacji genotypowych, poprzedniego leku i akceptowalnego profilu toksyczności. W przypadku klinicznego podejrzenia oporności zaleca się zmianę klasy leku, potwierdzenie mutacji odpowiedzialnej za oporność na leczenie i zmniejszenie immunosupresji. W przypadku potwierdzenia obecności odpowiedzialnej za oporność na gancyklowir zaleca się zamianę leku na foskarnet.</p> <p>Siła zaleceń: brak informacji</p>
Leczenie zakażenia wirusem Epsteina-Barr	
<p>Japonia 2023 Konflikt interesów: brak Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dot. przewlekłej aktywnej infekcji wirusem Epstein-Barr</p> <p>Nie ustalono standardowego podejścia do leczenia przewlekłych infekcji wirusem Epstein-Barr, jedyną opcją wyleczenia jest przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT). W celu kontroli choroby przed wykonaniem HSCT można zastosować chemioterapię.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania walgancyklowiru.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Leczenie zakażenia wirusem cytomegalii	
Konsensu 2023 (Europa) Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: Atara Biotherapeutics, Inc.	Konsensus ekspercki (8 klinicystów z 6 krajów europejskich) dot. określenia charakterystyka pacjentów z potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjnej z obecnością wirusa Epsteina-Barr, u których stosowanie chemioterapii jest nieodpowiednie. W konsensusie podano, że u pacjentów z potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną z obecnością wirusa Epsteina-Barr powszechnie stosowanym leczeniem jest monoterapia rytuksymabem lub w skojarzeniu z chemioterapią. W wytycznych nie odniesiono się do walgancyklowiru. Siła zaleceń i jakość dowodów: nie przedstawiono

CMV – cytomegalowirus; EBV – wirus Epstein-Barr; 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 2021 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 dniach 16.07.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), i w dniu 18.07.2024 r. w EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto sierpień 2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.37.2021.

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 Wytocznych HTA.

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 2021 r. i odnoszących się do zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie.

Do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy dot. zakażeń ludzkim wirusem cytomegalii (hCMV) obejmujących przewód pokarmowy u chorych po przeszczepie nerki (Zais 2023). Dodatkowo włączono 1 badanie RCT AURORA, podwójnie zaślepione, porównujące maribawir z walgancyklowirem w populacji pacjentów z pierwszym bezobjawowym zakażeniem CMV po HCT (Papanicolaou 2024).

Odnaleziono również 2 przeglądy systematyczne, w przypadku których odstąpiono od szczegółowego opisu, z uwagi na to, że zawierały szczerkowe informacje dot. leczenia zakażeń wirusem cytomegalii: przegląd Silva Junior 2023, który miał na celu opis epidemiologii, leczenia oraz kosztów CMV po transplantacji narządów mięsaszowych w wybranych krajach poza Europą i Ameryką Północną oraz przegląd Cho 2023 podsumowujący dane dotyczące epidemiologii, leczenia i obciążenia CMV po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w wybranych krajach poza Europą i Ameryką Północną.

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).

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka badania AURORA włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>AURORA (Papanicolaou 2024)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono informacje</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Takeda Development Center Americas, Inc, Lexington, Massachusetts, USA</p>	<p>Wieloośrodkowe (97 ośrodków w Płn. Ameryce, Europie i Azji Pacyficznej), podwójnie zaślepione, randomizowane badanie fazy 3, w okresie kwiecień 2017 r. – lipiec 2022 r.</p> <p><u>Populacja:</u> Pacjenci z pierwszym bezobjawowym zakażeniem CMV po HCT</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> non-inferiority maribawiru w porównaniu z walgancyklowirem w przypadku głównego punktu końcowego</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa A: doustny maribawir 400 mg/2 x dziennie Grupa B: doustny walgancyklowir 900 mg 2x dziennie, 450 mg 2x dziennie, lub 450 mg 1x dziennie (dawka dostosowana do klirensu nerkowego)</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 8 tyg. (faza zaślepiona)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 8 tyg. + 12 tyg. follow-up</p> <p>Analizy głównych i drugorzędnych punktów końcowych przeprowadzono u wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia przydzielonego w badaniu (Modified Randomized Population)</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano opisowo u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia przydzielonego w badaniu (Safety Population).</p> <p>Przeprowadzono także analizy we wcześniej predefiniowanych podgrupach pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 16 lat, - oczekiwana długość życia ≥ 8 tyg.; - pierwsze udokumentowane bezobjawowe zakażenie wirusem CMV (pierwotne lub reaktywacyjne) po HCT z CMV DNA w osoczu od 910 IU/ml do 91 000 IU/ml i 2 kolejne oceny w odstępie co najmniej 1 dnia i bez choroby CMV inwazyjnej tkankowo CMV (ocena badacza). <p>Po rozpoczęciu badania kryteria wiremii rozszerzono o pacjentów, którzy spełnili kryteria CMV wysokiego ryzyka i u których miano DNA CMV w osoczu wynosiło od 455 j.m./ml do 910 j.m./ml włącznie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) co najmniej 1000/mm³, stężenie hemoglobiny co najmniej 8 g/dl i liczba płytek krwi co najmniej 25 000/mm³. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba inwazyjna dla tkanek (ocena badacza); - potwierdzona genotypowo oporność CMV na gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir - nawracająca wiremnia CMV (stężenie DNA CMV w osoczu większe lub równe dolnej granicy oznaczalności [LLOQ] w 2 kolejnych próbkach w odstępie ≥ 5 dni, po tym, jak była nieoznaczalna [$<LLOQ$] przez ≥ 5 dni w 2 kolejnych próbkach, - leczenie gancyklowirem, walgancyklowirem, foskarnetem lub letermowirem z powodu aktualnej wiremii CMV przez ponad 72 godziny (i/lub inny badany lek o znanej aktywności anty-CMV ≤ 30 dni przed rozpoczęciem badania), - szczepionka przeciwko CMV - aktualnie przyjmowali leflunomid lub artesunat <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=553</p> <p>Grupa A: 276 Grupa B: 277</p> <p>Wszyscy pacjenci oprócz 1 pacjenta w każdej grupie leczonej przeszło allogeniczne przeszczepienie szpiku (HCT).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> potwierdzony klirens wiremii CMV* w 8. tygodniu</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> potwierdzony klirens wiremii CMV bez postaci narządowych choroby cytomegalowirusowej ((ang. tissue invasive CMV disease) pod koniec 8. tygodnia, a następnie utrzymanie tego efektu leczenia do 16. tygodnia (8 tygodni po fazie leczenia) po otrzymaniu wyłącznie leczenia przydzielonego w badaniu.</p> <p><u>Pozostałe:</u> zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events, TEAE) i poważne zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent serious adverse events TESAE)</p>

* zdefiniowany jako stężenie DNA CMV w osoczu poniżej LLOQ (<137 IU/ml) ocenione za pomocą testu COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan CMV w centralnym laboratorium specjalistycznym w 2 kolejnych próbkach pobranych po rozpoczęciu badania, w odstępie co najmniej 5 dni

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Zais 2023

Celem publikacji był przegląd systematyczny informacji dot. zakażeń ludzkim wirusem cytomegalii (hCMV) obejmujących przewód pokarmowy u chorych po przeszczepie nerki (nie objęto przeglądem chorób wątroby i dróg żółciowych).

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase, Scopus i Cochrane (data odcięcia: czerwiec 2023 r.). Do przeglądu włączono pojedyncze opisy przypadków i serii przypadków, z tego też względu nie wykonano metaanalizy, z uwagi na znaczną heterogeniczność populacji.

Do przeglądu ostatecznie włączono 52 retrospektywne opisy przypadków, 7 jednośrodkowych, retrospektywnych niekontrolowanych opisów serii przypadków i 3 jednośrodkowe, retrospektywne, kontrolowane opisy serii przypadków, opublikowanych w latach 1985 - 2022. Ogółem uwzględniono 311 przypadków zakażeń ludzkim wirusem cytomegalii (hCMV) obejmujących przewód pokarmowy u chorych po przeszczepie nerki. Nie odnaleziono badań RCT, prospektywnych kontrolowanych/niekontrolowanych.

Przeprowadzono ocenę jakości włączonych do przeglądu publikacji według zmodyfikowanej skali Newcastle – Ottawa: 37 pozycji uznano za publikacje niskiej jakości, 18 średniej jakości, a 7 wysokiej jakości.

Informacje dotyczące leczenia hCMV były dostępne dla 139/311 przypadków (44,7%). 112 pacjentów otrzymywało gancyklowir w monoterapii, 6 pacjentów walgancyklowir w monoterapii, 18 pacjentów oba te leki podawane sekwencyjnie. W 172 przypadkach informacje dotyczące stosowanego leczenia nie były dostępne. Trzech pacjentów nie otrzymywało leczenia antywirusowego. Czas leczenia gancyklowirem / walgancyklowirem wynosił odpowiednio od 14-35 dni / 21-30 dni. Wiek pacjentów w momencie diagnozy wynosił od 8-73 lat. Informacje dotyczące przeżycia były dostępne dla 290/311 (93,2%) przypadków. Ogółem odnotowano 21 zgonów (15 zgonów pacjentów otrzymujących gancyklowir, 1 pacjenta leczonego walgancyklowirem i 1 zgon pacjenta leczonych kombinacją obu leków). Zgłoszonymi przyczynami zgonów były: powikłania związane bezpośrednio z hCMV (n=11), sepsa (n=4), niewydolność wielonarządowa (n=4), rak żołądka (n=1) i rak płuc (n=1). Nerkowe punkty końcowe związane z allo-przeszczepem opisano dla 26/311 (8,4%) pacjentów (nieokreślone ostre uszkodzenie nerek u n=17), niepowodzenie przeszczepu (n=5), odrzucenie allo-przeszczepu (n=4, pacjenci leczeni gancyklowirem) i nieodwracalna dysfunkcja allo-przeszczepu (n=3)). Brak odpowiedzi na leczenie odnotowano u 5 pacjentów leczonych gancyklowirem, remisja wystąpiła u 32 pacjentów leczonych gancyklowirem, 5 leczonych walgancyklowirem i 17 leczonych kombinacją obu leków. Nawrót odnotowano odpowiednio u 8/1/2 pacjentów leczonych gancyklowirem/walgancyklowirem/kombinacją obu leków. Dysfunkcja allo-przeszczepu wystąpiła odpowiednio u 6/3/6/2 pacjentów leczonych gancyklowirem/walgancyklowirem/kombinacją obu leków/nieleczonych.

Ograniczenia przeglądu: niektóre opisy przypadków mogły nie zostać uwzględnione w publikacji, ponieważ zostały opisane w artykułach szeroko odnoszących się do powikłań przeszczepiania narządów litych, brak możliwości wykonania metaanalizy.

RCT AURORA (Papanicolaou 2024)

Spośród pacjentów zrandomizowanych do badania, 215 (77,9%) i 217 (78,3%), którzy otrzymali odpowiednio maribawir i walgancyklowir, ukończyło badanie. Zgony ogółem odnotowano odpowiednio u 13,6% i 10,6% leczonych maribawirem i walgancyklowirem, a choroba narządowa rozwinęła się u odpowiednio 3,3% i 3,6% pacjentów. Mediana czasu trwania badania wynosiła 141 dni w każdej grupie leczonej (zakres: maribawir: 1-307 dni; walgancyklowir: 1–351 dni). Najczęstszym powodem wczesnego przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane: 66 (24%) w grupie maribawiru i 109 (38%) w grupie walgancyklowiru.

W 8 tyg. badania 190/273 (69,6%) i 212/274 (77,4%) pacjentów w grupach maribawiru i walgancyklowiru, osiągnęło potwierdzone ustąpienie wirerii CMV (skorygowana różnica: -7,7%; (95% CI: -14,98, -0,36), p=0,04). Kryterium non-inferiority maribawiru w porównaniu z walgancyklowirem w odniesieniu do głównego punktu końcowego nie zostało spełnione, ponieważ dolna granica przedziału ufności różnicy w leczeniu była poniżej -7,0%.

Spośród pacjentów, u których uzyskano potwierdzone ustąpienie wirerii CMV w dowolnym momencie (tj. między 1. a 20. tygodniem) w grupie otrzymującej maribawir (n = 226) i walgancyklowir (n = 236), odpowiednio 19,0% i 22,5% miało nawrót wirerii CMV. Nawrót w fazie leczenia badania (tj. tygodnie 1–8) był częstszy w przypadku maribawiru (7,1%) niż walgancyklowiru (2,5%). W trakcie leczenia 14 pacjentów w ramieniu maribawiru i żaden w ramieniu walgancyklowiru nie miał nawrotu wirerii CMV. Nawrót po 8 tygodniu był częstszy w przypadku walgancyklowiru (19,9%) niż maribawiru (11,9%). Ogółem 82,8% i 86,1% pacjentów leczonych odpowiednio maribawirem i walgancyklowirem uzyskało potwierdzone ustąpienie wirerii CMV w dowolnym momencie w ciągu pierwszych 8 tygodni badania (skorygowana różnica: -3,2; (95% CI: -9,19, 2,72); p = 0,287).

Wyniki większości wstępnie określonych analiz w podgrupach były liczbowo spójne z wynikami analizy głównej.

Drugorzędowy punkt końcowy wystąpił z podobną częstością w obu grupach pacjentów: 52,7% vs 48,5%, skorygowana różnica: 4,4 (95%CI: -3,91; 12,76).

Oporność na leczenie wystąpiła u 8,8% i 2,9% pacjentów w grupach otrzymujących maribawir i walgancyklowir, a 21 pacjentów w grupie maribawiru i 4 w grupie walgancyklowiru, u których rozwinęły się mutacje pojawiające

się w trakcie leczenia, nie osiągnęło głównego punktu końcowego. Żaden pacjent leczony walgancyklowirem nie miał nawrotu choroby w trakcie leczenia.

W obu grupach leczonych 98,2% pacjentów miało co najmniej 1 TEAE w trakcie 8-tygodniowej fazy leczenia. TEAE związane z leczeniem występowały częściej w przypadku walgancyklowiru (61,3% pacjentów) niż w przypadku maribawiru (54,2% pacjentów). Mniejszy odsetek pacjentów przerwał leczenie w badaniu z powodu TEAE w przypadku maribawiru (27,8%) niż w przypadku walgancyklowiru (41,2%). Pacjenci najczęściej przerywali leczenie z powodu neutropenii (maribawir, 4,0%; walgancyklowir, 17,5%). Neutropenia jako zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu wystąpiła u większej liczby pacjentów leczonych walgancyklowirem (63,5%) niż maribawirem (21,2%). Więcej pacjentów leczonych walgancyklowirem niż maribawirem doświadczyło też neutropenii stopnia 3. (ANC <1000/mm³) lub 4. (ANC <500/mm³) (odpowiednio 50,0% i 16,1%). Neutropenia wiązała się z większym stosowaniem czynnika stymulującego kolonie granulocytów (GCSF) w grupie walgancyklowiru, zarówno podczas leczenia w ramach badania (walgancyklowir, 15,3% pacjentów; maribawir, 6,2% pacjentów), jak i po przerwaniu leczenia w ramach badania (walgancyklowir, 15,0% pacjentów; maribawir, 9,2% pacjentów), a także prowadziła do częstszej hospitalizacji w grupie walgancyklowiru (walgancyklowir 6,2% pacjentów; maribawir, 2,2% pacjentów).

Nowo występujące GVHD zgłoszono w trakcie leczenia u odpowiednio 22,7% i 18,2% pacjentów leczonych maribawirem i walgancyklowirem. Spośród pacjentów z GVHD na początku badania, 44 z 57 (77,2%) i 45 z 63 (71,4%) pacjentów leczonych odpowiednio maribawirem i walgancyklowirem nie doświadczyło żadnej nowej ani pogorszonej GVHD w trakcie leczenia. Częstość występowania TESAE była podobna w przypadku maribawiru (32,2%) i walgancyklowiru (34,7%). W trakcie leczenia TESAE doprowadziły do odpowiednio 18 (6,6%) i 12 (4,4%) zgonów w grupach otrzymujących maribawir i walgancyklowir. Nie przypisano żadnego zgonu badanemu leкови.

Ograniczenia badania: brak danych na temat terapii immunosupresyjnej w przypadku aktywnej GVHD po leczeniu. Terapia aktywnej GVHD w fazie po leczeniu prawdopodobnie przyczyniła się do niższego odsetka pacjentów w obu grupach leczenia z utrzymaniem eliminacji wirusii CMV bez klinicznych objawów choroby inwazyjnej CMV w 16. tygodniu (tj. po leczeniu) w porównaniu z 8 tygodniem (tj. w trakcie leczenia). W praktyce ustalony czas trwania leczenia przeciwwirusowego w przypadku zakażenia CMV może być inny niż 8 tygodni.

Silva Junior 2023

W przeglądzie przeszukano bazy MEDLINE, Embase i Cochrane pod kątem badań obserwacyjnych u biorców przeszczepów narządów mięszowych w 15 krajach w regionach Azji, Pacyfiku i Ameryki Łacińskiej (Algieria, Argentyna, Australia, Brazylia, Chiny, Kolumbia, Indie, Kazachstan, Meksyk, Rosja, Arabia Saudyjska, Korea Południowa, Tajwan, Tajlandia i Turcja), okres wyszukiwania: od 1 stycznia 2011 r. do 17 września 2021 r. Ocena wyników w przeglądzie miała charakter jakościowy. Wyniki obejmowały częstość występowania zakażenia/choroby CMV, nawrót, czynniki ryzyka, śmiertelność związaną z CMV, leczenie, wytyczne i obciążenie ekonomiczne.

Do przeglądu włączono 49 badań obserwacyjnych dot. zakażeń/choroby CMV, większość dotyczyła dorosłych (87,8%). Liczba pacjentów uwzględnionych w badaniach wahała się od 18 chorych w badaniu jednośrodkowym do 16 368 chorych w badaniu przeprowadzonym na podstawie baz danych opieki medycznej.

Konwencjonalne metody leczenia zakażenia/choroby CMV pierwszej linii obejmowały dożylny walgancyklowir lub doustny walgancyklowir. U dorosłych i dzieci otrzymujących przeszczepy narządów, u których rozwinęła się choroba CMV preferowanym leczeniem było dożylnie podawanie walgancyklowiru, natomiast u pacjentów z opornością (skąpe dane) preferowanym leczeniem był foskarnet lub cydofowir.

Cho 2023

W przeglądzie przeszukano bazy MEDLINE, Embase i Cochrane pod kątem badań obserwacyjnych i wytycznych dotyczących leczenia u biorców HCT w 15 wybranych krajach z Azji i Pacyfiku, Ameryki Łacińskiej i Bliskiego Wschodu (Algieria, Argentyna, Australia, Brazylia, Chiny, Kolumbia, Indie, Kazachstan, Meksyk, Rosja, Arabia Saudyjska, Korea Południowa, Tajwan, Tajlandia i Turcja), okres wyszukiwania: 1 stycznia 2011 r. –17 września 2021 r. Wyniki obejmowały częstość występowania zakażenia/choroby CMV, nawrót, czynniki ryzyka, śmiertelność związaną z CMV, leczenie i obciążenie ekonomiczne.

Do przeglądu włączono 68 doniesień (67 badań obserwacyjnych i jedno wytyczne; 45/67 badań dotyczyło dorosłych biorców allogenicznego HCT). Liczba pacjentów w badaniach poddanych przeszczepowi krwiotwórczemu (HCT) wahała się od 18 w badaniu jednośrodkowym do 10 206 w badaniu przeprowadzonym na podstawie baz danych.

We wszystkich krajach pierwsze leczenie zakażenia/choroby CMV obejmowało dożylny gancyklowir lub doustny walgancyklowir. W przypadku pacjentów nietolerujących leków stosowanych w pierwszej linii oraz tych, którzy nie odpowiedzieli na terapię po 2 tygodniach, jako leki drugiej linii stosowano foskarnet lub cydofowir.

Konwencjonalne metody leczenia wiązały się z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak mielosupresja (10,0%) lub neutropenia (30,0%, 39,8%) i nefrotoksyczność (11,0%) (trzy badania), często prowadząc do przerwania leczenia.

3.2. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu opublikowanych po dacie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 r. i odnoszących się do zakażenia wirusem Epsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie.

Do niniejszego opracowania włączono natomiast 4 publikacje, dot. leczenia zakażeń wirusem cytomegalii: 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy dot. zakażeń ludzkim wirusem cytomegalii (hCMV) obejmujących przewód pokarmowy u chorych po przeszczepie nerki (Zais 2023), 1 badanie RCT AURORA, podwójnie zaślepienie, porównujące maribawir z walgancyklowirem w populacji pacjentów z pierwszym bezobjawowym zakażeniem CMV po HCT (Papanicolaou 2024) i 2 przeglądy systematyczne (Silva Junior 2023 i Cho 2023), w których przedstawiono szcątkowe informacje dot. leczenia zakażeń wirusem cytomegalii po transplantacji narządów mięszowych lub po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w wybranych krajach poza Europą i Ameryką Północną. W przeglądzie Zais 2023, do którego włączono pojedyncze opisy przypadków i serii przypadków (N=311), 6 pacjentów otrzymywało walgancyklowir w monoterapii, 18 pacjentów walgancyklowir i gancyklowir podawane sekwencyjnie. Czas leczenia walgancyklowirem wynosił 21-30 dni. Ogółem odnotowano 21 zgonów (w tym u 1 pacjenta leczonego walgancyklowirem i 1 zgon pacjenta leczonego kombinacją walgancyklowiru i gancyklowiru). Remisja wystąpiła u 5 leczonych walgancyklowirem i 17 leczonych kombinacją walgancyklowiru i gancyklowiru. Nawrót odnotowano odpowiednio u 1/2 pacjentów leczonych walgancyklowirem/walgancyklowirem i gancyklowirem. Dysfunkcja allo-przeszczepu wystąpiła odpowiednio u 3 i 6 pacjentów leczonych walgancyklowirem lub walgancyklowirem i gancyklowirem. Autorzy przeglądu wskazują na ograniczenia związane z brakiem możliwości wykonania metaanalizy. W badaniu RCT Aurora, porównującym maribawir (N=273) z walgancyklowirem (N=274) mediana czasu trwania badania wynosiła 141 dni w każdej grupie leczonej (zakres: maribawir: 1-307 dni; walgancyklowir: 1-351 dni). Najczęstszym powodem wczesnego przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane: 66 (24%) w grupie maribawiru i 109 (38%) w grupie walgancyklowiru. W 8 tyg. badania 77,4% i 69,6% pacjentów w grupach walgancyklowiru, i maribawiru osiągnęło potwierdzone ustąpienie wirerii CMV. W 16. tygodniu 48,5% i 52,7% leczonych odpowiednio walgancyklowirem utrzymało eliminację wirerii CMV bez choroby inwazyjnej tkanek. W przypadku walgancyklowiru (w porównaniu z maribawirem) u większej liczby pacjentów wystąpiła neutropenia (52,9% vs. 16,1%) lub przerwano leczenie z powodu TEAE (41,2% vs. 27,8%). Przerwania leczenia były spowodowane głównie neutropenią (walgancyklowir, 17,5%; maribawir, 4,0%). Zgony ogółem odnotowano odpowiednio u 10,6% i 13,6% leczonych walgancyklowirem i maribawirem, a choroba narządowa rozwinęła się u odpowiednio 3,6% i 3,3% pacjentów.

Zgodnie z wynikami przeglądu Silva-Junior 2023, konwencjonalne metody leczenia pierwszej linii zakażenia/choroby CMV u chorych po przeszczepach narządów mięszowych obejmowały dożylny walgancyklowir lub doustny walgancyklowir. U dorosłych i dzieci otrzymujących przeszczepy narządów, u których rozwinęła się choroba CMV, preferowanym leczeniem było dożylnie podawanie walgancyklowiru, natomiast u pacjentów z opornością (skąpe dane) preferowanym leczeniem był foskarnet lub cydofowir. Według przeglądu Cho 2023 u pacjentów po HSCT pierwsze leczenie zakażenia/choroby CMV obejmowało dożylny gancyklowir lub doustny walgancyklowir. W przypadku pacjentów nietolerujących leków stosowanych w pierwszej linii oraz tych, którzy nie odpowiedzieli na terapię po 2 tygodniach, jako leki drugiej linii stosowano foskarnet lub cydofowir. Te metody leczenia wiązały się z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak mielosupresja (10,0%) lub tylko neutropenia (30,0%, 39,8%) i nefrotoksyczność (11,0%) (trzy badania), często prowadząc do przerwania leczenia.

W opracowaniach z 2021 r. (OT.4221.37.2021) i 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 CMV u pacjentów po przeszczepie narządów litych. W przeglądzie wykonanym w 2015 r. nie odnaleziono badań dotyczących leczenia zakażenia EBV walgancyklowirem.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Cho 2023	S.-Y. Cho et al., Epidemiology, treatment patterns, and disease burden of cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients in selected countries outside of Europe and North America: A systematic review, <i>Transpl Infect Dis.</i> 2023;25:e14083, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37287436/
Papanicolaou 2024	G. Papanicolaou et al., Treatment for First Cytomegalovirus Infection Post-Hematopoietic Cell Transplant in the AURORA Trial: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Trial Comparing Maribavir With Valganciclovir, <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2024;78(3):562–72, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38036487/
Silva Junior 2023	H. T. Silva Junior et al., Epidemiology, management, and burden of cytomegalovirus in solid organ transplant recipients in selected countries outside of Europe and North America: A systematic review, <i>Transpl Infect Dis.</i> 2023;25:e14070, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37254966/
Zais 2023	I. E. Zais, et al., Human cytomegalovirus-related gastrointestinal disease after kidney transplantation: A systematic review, <i>Clinical Transplantation.</i> 2024;38:e15218. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38063324/

Rekomendacje kliniczne

ASTCT 2021	M. K. Yong et al., American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4 - Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation, <i>Transplantation and Cellular Therapy</i> 27 (2021) 957-967, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34560310/
BTS 2022	UK Guideline On Prevention And Management Of Cytomegalovirus (CMV) Infection And Disease following Solid Organ Transplantation, British Transplantation Society, 5 July 2022, https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/
Japonia 2023	J. Kawada et al., Updated guidelines for chronic active Epstein–Barr virus disease, <i>International Journal of Hematology</i> (2023) 118:568–576, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37728704/
Konsensus 2023	S. Chaganti et al., Expert Consensus on the Characteristics of Patients with Epstein–Barr Virus-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLN) for Whom Standard-Dose Chemotherapy May be Inappropriate: A Modified Delphi Study, <i>Adv Ther</i> (2023) 40:1267–1281, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36681739/

Pozostałe publikacje

ChPL Valhit	Charakterystyka Produktu Leczniczego Valhit
-------------	---

5. Załączniki

5.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 16.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	valganciclovir[Title/Abstract]	1572
#2	cytomegalovirus[Title/Abstract] OR CMV[Title/Abstract]	58328
#3	Search: Epstein-Barr virus OR EBV	50267
#4	(valganciclovir[Title/Abstract] AND (cytomegalovirus[Title/Abstract] OR CMV[Title/Abstract]))	1309
#5	(valganciclovir[Title/Abstract] AND (Epstein-Barr virus OR EBV))	74
#6	#4 OR #5	1349
#7	#4 OR #5 Filters: from 2021/8/22 - 2024/7/16	599246
#8	Search: transplant[Title/Abstract] OR transplantation[Title/Abstract] OR transplantology[Title/Abstract] OR graft[Title/Abstract] Filters: from 2021/8/22 - 2024/7/16	90281
#9	#10 AND #11 Filters: from 2021/8/22 - 2024/7/16	181

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(valganciclovir).ab,ti.	3235
#2	(cytomegalovirus or CMV).ab,ti.	71968
#3	(Epstein-Barr virus or EBV).ab,ti.	51389
#4	1 and 2	2717
#5	1 and 3	253
#6	4 or 5	2797
#7	(transplant or transplantation or transplantology or graft).ab,ti.	882757
#8	6 and 7	1994
#9	limit 8 to (full text and english language and yr="2021 -Current")	345

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 18.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(valganciclovir):ti,ab,kw	448
#2	(cytomegalovirus OR CMV):ti,ab,kw	3529
#3	(Epstein-Barr virus OR EBV):ti,ab,kw	1057
#4	#1 AND #2	411
#5	#1 AND #3	23
#6	#4 OR #5	417
#7	(transplant OR transplantation OR transplantology OR graft):ti,ab,kw	69317
#8	#6 AND #7	325
#9	#8 with Cochrane Library publication date Between Aug 2021 and Jul 2024	51