



Opinia Rady Przejrzystości

nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.*

**Uzasadnienie**

*Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę stanowiska z dnia 18 czerwca 2012r. 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.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne: **aciclovirum, itraconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, valganciclovirum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne aciclovirum, itraconazolum, sulfamethoxazolum + trimethoprimum, valganciclovirum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
3	Aciclovirum	Hascovir, tabl. , 800 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990835782	115.2, Leki przeciwwirusowe - acyklowir - postaci do stosowania	Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku; Profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców
4		Hascovir, tabl. , 200 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991049515		



Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
5		Hascovir, tabl. , 400 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991052218	doustnego	przeszczepów
6		Heviran, tabl. powl., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840014		
7		Heviran, tabl. powl., 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840113		
8		Heviran, tabl. powl., 800 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840229		
541	Itraconazolum	Itragen, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps., 5909990617463	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	Leczenie zapobiegawcze (pierwotne lub wtórne) u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku
542		Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 4 kaps., 5909990858255		
543		Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps., 5909990858262		
544		Orungal, kaps., 100 mg, 4 kaps., 5909990004317		
545		Orungal, kaps., 100 mg, 28 kaps., 5909990004331		
546		Trioxal, kaps., 100 mg, 4 kaps., 5909991053819		
547		Trioxal, kaps., 100 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.), 5909991053826		
1136	Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+ 40 g/5ml, 100 ml, 5909990312610	100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie płynne	Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku
1137		Bactrim, zawiesina doustna, (0,2 g+0,04 g)/5 ml ml, 100 ml, 5909997198927		
1138		Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 g/5ml, 100 ml, 5909990117819		
1139		Biseptol 120, tabl. , 100+20 mg, 20 tabl. (blist.), 5909990117529	100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacie stałe	
1140		Biseptol 480, tabl. , 400+80 mg, 20 tabl., 5909990117611		
1141		Biseptol 960, tabl. , 800+160 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990117710		
1260	Valganciclovirum	Valcyte, tabl. powl., 450 mg, 60 tabl. (but.), 5909990727407	116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir - postacie do stosowania doustnego	Zapobieganie i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów i szpiku - u dzieci w wieku do 18 roku życia; 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

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

### Problem zdrowotny

Zlecenie dotyczy profilaktyki leczenia zakażeń oportunistycznych u pacjentów po przeszczepach. Transplantacja – przeszczepianie narządów lub komórek, tkanek. Przeszczep – tkanka (skóra, rogówka, kości) lub narząd (p. serce, nerka) pobrane od dawcy, podlegające chirurgicznemu przeszczepieniu do organizmu biorcy. Głównym problemem przy przeszczepach allogenicznych (wewnątrz tego samego gatunku) jest reakcja odrzucania przeszczepu, ze względu na reakcję immunologiczną. Wymaga to stosowania leczenia immunosupresyjnego. Leczenie takie podwyższa jednakże ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych, co związane jest z prowadzeniem odpowiedniej profilaktyki i leczenia takich infekcji.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Acyklowir po wnikięciu do komórki zakażonej wirusem opryszczki acyklowir jest fosforylowany do postaci czynnej – trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru jest substratem polimerazy wirusowego DNA, hamując tym samym wbudowywanie się trójfosforanu deoksyguanozyny co prowadzi do przedwczesnego zakończenia replikacji wirusa. Acyklowir nie wpływa na metabolizm komórek gospodarza.

Itrakonazol zaburza biosyntezę ergosterolu, który jest podstawowym składnikiem błony komórkowej grzyba. Następstwem tego są zmiany w przepuszczalności błony komórkowej, ograniczenie aktywności enzymów komórkowych i ograniczenie syntezy chityny. W wyniku tego dochodzi do zahamowania wzrostu i zniszczenia grzyba.

Sulfametoksazol + trymetoprym (ko-trymoksazol) – oba związki działają synergicznie, zaburzając różne etapy syntezy kwasu foliowego, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA bakterii.

Walgancyklowir jest L-walilowym estrem gancyklowiru (prolekiem). Po podaniu doustnym, walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru przez jelitowe i wątrobowe esterazy. Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny i hamuje replikację herpeswirusów *in vitro* i *in vivo*. Wrażliwe na walgancyklowir wirusy wywołujące zakażenia u ludzi, to wirus cytomegalii (HCMV), wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7 i HHV-8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (HBV).

Działanie wirusostatyczne gancyklowiru wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w dwóch mechanizmach: (a) kompetycyjnego zahamowania wbudowywania trójfosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa z udziałem polimerazy DNA oraz (b) wbudowywania trójfosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, powodujące zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.

## Alternatywne technologie medyczne

Głównym komparatorem dla acyklowiru w przedmiotowych wskazaniach jest gancyklowir podawany dożylnie, substancja ta jednak nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w Polsce, poza tym w rekomendacjach klinicznych wskazuje się na walacyklowir, foskarnet i cidofowir, które również nie znajdują się na liście refundacyjnej. W związku z powyższym nie istnieje komparator acyklowiru w przedmiotowych wskazaniach.

Głównym komparatorem dla kotrymoksazolu w przedmiotowych wskazaniach jest cyprofloksacyna (znajduje się na liście refundacyjnej) a także klindamycyna, pirymetamina z leukoworiną, które nie znajdują się na listach refundacyjnych.

Głównym komparatorem dla itrakonazolu w przedmiotowych wskazaniach jest flukonazol (znajduje się na liście refundacyjnej).

Głównym komparatorem dla walgancyklowiru w przedmiotowych wskazaniach jest acyklowir i gancyklowir (jedynie acyklowir znajduje się na liście refundacyjnej).

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – acyklowir

Odnaleziono dwa randomizowane badania oceniające skuteczność acyklowiru w leczeniu zapobiegawczym po przeszczepie komórek krwiotwórczych.

W badaniu Burns 2002 oceniano skuteczność profilaktyki gancyklowirem w porównaniu z profilaktyką acyklowirem u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych. U 36% pacjentów z 91 biorących udział w badaniu stwierdzono antygen cytomegalii w ciągu 100 dni obserwacji pacjentów. W grupie gancyklowiru antygen CMV stwierdzono u 31% pacjentów (95% CI 17-45) w porównaniu z 41% pacjentów grupy acyklowiru (95% CI 26-56). Z 91 pacjentów, u 14 rozwinęła się cytomegalia (w tym 8 pacjentów z grupy acyklowiru). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania dla tego punktu końcowego, jak również dla punktu końcowego: mediana czasu do rozwinęcia cytomegalii. Współczynnik wystąpienia infekcji grzybiczej

lub niewydolności nerek był podobny w obu badanych grupach, jednakże infekcje bakteryjne oraz neutropenia występowały częściej w grupie gancyklowiru.

Odnaleziono randomizowane badanie (publikacje Prentice 1994 i Prentice 1997) ocenione na 4 punkty w skali Jadad, dotyczące profilaktyki zakażeń wirusowych, w tym wirusem cytomegalii, u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Jedynie jedno ramię badania spełnia kryteria włączenia do przeglądu – ramię acyklowiru podawanego doustnie (ramię C: acyklowir 400 mg / 4 x dzień od -5 do +31 dnia od transplantacji oraz placebo +31 do +210 dzień od transplantacji). Pierwszorzędowy punkt końcowy: współczynnik śmiertelności w pierwszym roku obserwacji wyniósł 51% w grupie C i był najwyższy, 25 pacjentów tej grupy zmarło w wyniku infekcji innych niż cytomegalia. Drugorzędowy punkt końcowy, jakim była infekcja wirusem cytomegalii w pierwszym roku obserwacji został odnotowany u 60% pacjentów w grupie C, mediana czasu do wystąpienia infekcji wyniosła 65 dni i był to najkrótszy czas w porównywanych grupach. Odsetek osób u których wystąpiła infekcja wirusem Herpes simplex w pierwszym roku obserwacji wyniósł 38% w grupie C.

#### Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku – kotrymoksazol

Odnaleziono jedno badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej z zastosowaniem cyprofloksacyny w porównaniu z kotrymoksazolem u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do następujących punktów końcowych: podwyższona temperatura podczas neutropenii, czas od wystąpienia pierwszego epizodu podwyższonej temperatury; całkowity współczynnik infekcji. 10 infekcji bakteryjnych rozwinęło się w grupie cyprofloksacyny a 6 infekcji rozwinęło się w grupie kotrymoksazolu (p = 0,43). 10 przypadków infekcji *Clostridium difficile* enterocolitis zanotowano w grupie kotrymoksazolu w porównaniu z brakiem takich infekcji w grupie cyprofloksacyny (p = 0,001). 4 infekcje wywołane bakteriami gram-ujemnymi odnotowano w grupie kotrymoksazolu w porównaniu z brakiem takich infekcji w grupie cyprofloksacyny (p = 0,06). U pacjentów grupy kotrymoksazolu zaobserwowano dłużej utrzymujący się stan granulocytopenii niż w przypadku pacjentów z grupy cyprofloksacyny (p = 0,08).

W badaniu RCT, Colby 1999, oceniano bezpieczeństwo stosowania atowakwonu w porównaniu z kotrymoksazolem u pacjentów po autologicznym przeszczepieniu szpiku. Do badania włączono 39 pacjentów, 20 do ramienia atowakwon (1500 mg) i 19 do ramienia kotrymoksazolu (trymetoprym + sulfametoksazol: 160 + 800 mg). Leczenie rozpoczynano 5 dni przed transplantacją i kontynuowano do 1 dnia przed transplantacją, następnie leczenie zawieszano i kontynuowano dalej od 3 do 100 dnia po transplantacji. Badanie wykazało, że atowakwon jest lepiej tolerowany niż kotrymoksazol i może stanowić dla niego alternatywę w profilaktyce zakażeń bakteryjnych u pacjentów po przeszczepie szpiku.

#### Leczenie zapobiegawcze po przeszczepie szpiku - itrakonazol

Odnaleziono jedną metaanalizę Xu 2013, dotyczącą przeciwgrzybiczego leczenia profilaktycznego u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Inwazyjne infekcje grzybicze wystąpiły u 10/626 pacjentów (1,60%) w grupie worikonazolu w porównaniu z 21/608 pacjentów (3,45%) w grupie flukonazolu lub itrakonazolu (OR, 0,40 [95% CI, 0,20-0,92]; P = 0,03), wskazując na niższe ryzyko inwazyjnych infekcji grzybiczych po zastosowaniu profilaktyki worikonazolem. Profilaktyka posakonazolem również wykazywała niższe ryzyko wystąpienia inwazyjnych infekcji grzybiczych niż profilaktyka itrakonazolem (2,08% vs 10,8%; OR, 0,17 [95% CI, 0,06-0,50] P = 0,001). Profilaktyka mikafunginą lub worikonazolem obniżała ryzyko wystąpienia inwazyjnej infekcji grzybiczej w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem (P = 0,03, and P = 0,001).

Istotnie statystycznie mniej zgonów związanych było z zastosowaniem profilaktyki posakonazolem niż z zastosowaniem profilaktyki flukonazolem lub itrakonazolem (8,62% vs 14,03%; OR, 0,33 [95% CI, 0,12-0,94]; P = 0,04). Profilaktyka worikonazolem istotnie statystycznie obniżyła odsetek zgonów w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem (OR, 0,74 [95% CI, 0,57-0,98]; P = 0,03), co odpowiadało 70% redukcji.

Profilaktyka worikonazolem i posakonazolem wiązała się wyższym współczynnikiem odnotowanych zaburzeń wątroby w porównaniu z profilaktyką flukonazolem lub itrakonazolem (P = 0,05),

stosowanie worikonazolu odznaczało się niższą częstością występowania zaburzeń ze strony układu pokarmowego w porównaniu z itrakonazolem (OR, 0,23; 95% CI, 0,15-0,36; P = 0,0001).

Profilaktyka worikonazolem związana była z istotnym obniżeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które wymagały przerwania leczenia w porównaniu z itrakonazolem (OR, 0,43; 95% CI, 0,27-0,68; P = 0,0001). Nie wykazano różnic w częstości występowania takich zdarzeń niepożądanych w grupie posakonazolu, kaspofunginy lub mikafunginy w porównaniu z flukonazolem lub itrakonazolem (Xu 2013).

#### Profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców przeszczepów – acyklowir

Odnaleziono 3 badania RCT oceniających skuteczność acyklowiru w profilaktyce zakażeń wirusami Herpes u pacjentów po przeszczepach.

Przeszczep nerki: oba badania dotyczyły profilaktyki zakażeń wirusem Herpes simplex.

W badaniu Jiang 1995 wzięto udział 66 pacjentów. Żaden z 33 pacjentów grupy acyklowiru nie rozwinął zakażenia wirusem Herpes simplex, w grupie placebo infekcja wystąpiła u 8 pacjentów (24,2%).

W badaniu Pettersson 1985 wzięto udział 35 pacjentów. Żaden z pacjentów grupy acyklowiru nie rozwinął infekcji wirusem Herpes simplex, ani wirusem Varicella zoster; z kolei 11 pacjentów grupy placebo rozwinęło infekcję wirusową (64,71%) w tym 9 infekcję wirusem Herpes simplex (52,94%).

Odnaleziono również abstrakt randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania Seale 1985. 14 osób z 19 z grupy placebo rozwinęło objawy infekcji wirusowej; 1 pacjent z grupy leczonej. Protekcyjny efekt stosowania acyklowiru w czasie okresu profilaktycznego był statystycznie istotny ( $p < 0,01$ ). W ciągu 30 do 90 dni od transplantacji, po zakończeniu kuracji 60% pacjentów z grupy placebo i 44% z grupy leczonej rozwinęło objawy infekcji Herpes.

Przeszczep komórek krwiotwórczych: Badanie Boeckh 2006 oceniało skuteczność profilaktyki zakażeń wirusem Herpes varicella w porównaniu z placebo. Współczynnik HR dla zakażenia wirusem w pierwszy roku obserwacji wyniósł 0,16,  $p = 0,006$  i był istotny statystycznie, w dalszych latach obserwacji nie uzyskano istotności statystycznej dla tego punktu końcowego. Współczynnik HR dla czasu wolnego od zakażenia Herpes varicella w pierwszym roku obserwacji wyniósł 0,14,  $p = 0,005$  i był istotny statystycznie, w dalszych latach obserwacji nie uzyskano istotności statystycznej dla tego punktu końcowego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu ramionach badania.

Badanie Perren 1988 oceniało skuteczność profilaktyki acyklowirem w porównaniu z placebo w kierunku zakażeń wirusem Herpes varicella – Herpes zoster (półpasiec, wirus ospy wietrznej). W czasie 6 miesięcy obserwacji w badaniu, żaden pacjent z grupy acyklowiru nie rozwinął zakażenia wirusem, a u 6 pacjentów z grupy placebo zdiagnozowano zakażenie wirusem Herpes varicella ( $p = 0,05$ ). W 12 miesięcznym okresie obserwacji zakażenie wirusem Herpes varicella rozwinęło się u 6 pacjentów grupy acyklowiru i 8 pacjentów grupy placebo ( $p = 0,34$ ). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą acyklowiru a grupą placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Wade 1984 oceniano skuteczność profilaktyki acyklowirem w kierunku reaktywacji zakażeń Herpes simplex u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego. U 5 z 24 pacjentów grupy acyklowiru stwierdzono infekcję Herpes simplex w porównaniu z 17 z 25 pacjentami grupy placebo;  $p = 0,01$ . Mediana czasu do rozwinięcia infekcji Herpes simplex była istotnie statystycznie wyższa w grupie acyklowiru (78 vs. 9 dni od transplantacji,  $p = 0,006$ ).

W badaniu Gluckman 1983 oceniano skuteczność profilaktyki infekcji wirusami Herpes u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. W trakcie podawania acyklowiru, u żadnego z pacjentów grupy acyklowiru nie stwierdzono infekcji wirusem Herpes simplex lub cytomegalii, w grupie placebo infekcje stwierdzono u 13 pacjentów (68%). Nie stwierdzono różnic w częstości występowania infekcji wirusem Herpes pomiędzy grupami po zakończeniu profilaktyki acyklowirem do 100 dnia obserwacji.

#### Profilaktyka i leczenie cytomegalii po przeszczepie – walgancyklowir, dzieci

Odnaleziono jedno nieduże badanie otwarte Vaudry 2009 oceniające bezpieczeństwo walgancyklowiru w porównaniu z gancyklowirem w profilaktyce zakażeń wirusowych w populacji pediatrycznej po przeszczepie organu unaczynionego. Wystąpienie wiremii lub cytomegalii należało do drugorzędowych punktów końcowych badania. W czasie całego okresu trwania badania (26 tygodni) u 7 pacjentów stwierdzono wiremnię CMV, z czego 5 przypadków wystąpiło po zaprzestaniu profilaktyki walgancyklowirem. U żadnego z pacjentów nie ujawniła się choroba.

Większość (94%) pacjentów włączonych do badania doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu to: zaburzenia żołądkowe, oraz zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano u 27 pacjentów (50 zdarzeń) w okresie profilaktyki oraz u 32 pacjentów (66 zdarzeń) w okresie obserwacji (do 26 tygodnia po transplantacji). W badaniu odnotowano jeden zgon.

W badaniu retrospektywnym Clark 2004 oceniające skuteczność walgancyklowiru w populacji pediatrycznej po przeszczepie wątroby. Ryzyko rozwinęcia cytomegalii u wszystkich pacjentów oceniono jako niskie. Wiremnię CMV stwierdzono u jednego pacjenta, jednak nie rozwinęły się u niego objawy choroby. U pacjenta zastosowano walgancyklowir w podwójnej dawce / dzień aż do obniżenia wiremii.

#### Profilaktyka cytomegalii po przeszczepie – walgancyklowir, dorośli

Odnaleziono jedną metaanalizę Yahav 2009, dotyczącą profilaktycznego leczenia przeciwwirusowego u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Do analizy włączono 27 badań randomizowanych, z których 12 (1249 pacjentów) dotyczyło profilaktyki przeciwwirusowej po transplantacji. Ocenianymi interwencjami w badaniach były: acyklowir (6 badań), gancyklowir (4 badania), walgancyklowir (1 badanie) i maribawir (1 badanie).

Całkowita śmiertelność w grupach interwencji była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z placebo (analiza as-treated RR 0.79, 0.65-0.95, 8 badań, 841 pacjentów, NNT = 12, 7-50); (analiza ITT RR 0.83, 0.66-1.03, 5 badań, 493 pacjentów). Ryzyko wystąpienia cytomegalii było istotnie statystycznie niższe w grupach interwencji (RR 0.42, 0.29-0.62, NNT 12, 9-20, 7 badań, 962 pacjentów).

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z oszacowaniem AOTM koszt refundacji acyklowiru we wskazaniu: Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku wyniesie rocznie 835 300,80 zł; we wskazaniu: Profilaktyka zakażenia wirusami Herpes u biorców przeszczepów: 3 338 726,40 zł. Koszt refundacji itraconazolu we wskazaniu: Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku: 441 797,50 zł. Koszt refundacji kotrymoksazolu we wskazaniu: Leczenie zapobiegawcze u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku: 501 180,48 zł. Koszt refundacji walgancyklowiru we wskazaniu: Zapobieganie i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów i szpiku – u dzieci w wieku do 18 roku życia: 12 488 129,28 zł, a we wskazaniu: 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 50 233 392,00 zł.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono łącznie 10 publikacji stanowiących rekomendacje kliniczne dotyczących przedmiotowych wskazań. Cztery rekomendacje dotyczyły profilaktyki acyklowirem po przeszczepie szpiku kostnego, dwie z nich były pozytywne a dwie kolejne negatywne, dotyczyły one jednakże wyłącznie chorych po autologicznym przeszczepie szpiku. Kolejne cztery rekomendacje dotyczyły profilaktyki itraconazolem, trzy z nich były pozytywne, jedna nie odniosła się do stosowania itraconazolu. Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące profilaktyki kotrymoksazolem, wszystkie pozytywnie oceniały stosowanie kotrymoksazolu w profilaktyce zakażeń oportunistycznych po przeszczepie szpiku kostnego. Odnaleziono również 4 rekomendacje dotyczące profilaktyki zakażeń wirusami Herpes u pacjentów po przeszczepach z użyciem acyklowiru, wszystkie rekomendacje były pozytywne. Odnaleziono cztery rekomendacje dotyczące profilaktyki cytomegalii walgancyklowirem

u dzieci do 18 roku życia po przeszczepach. Trzy rekomendacje były pozytywne a jedna z nich negatywnie oceniała użycie walgancyklowiru w pierwszej linii. Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące leczenia cytomegalii u dzieci do 18 roku życia po przeszczepach. Jedna z rekomendacji zalecała stosowanie walgancyklowiru wyłącznie w przypadku terapii długotrwałej terapii. Druga z rekomendacji nie odniosła się do użycia walgancyklowiru w przedmiotowym wskazaniu. Odnaleziono również 4 rekomendacje dotyczące profilaktyki cytomegalii u dorosłych po przeszczepie. Jedna z rekomendacji pozytywnie oceniła stosowanie walgancyklowiru, dwie nie odniosły się zupełnie do walgancyklowiru a jedna zalecała profilaktykę walgancyklowirem wyłącznie w okresie przedoperacyjnym.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasiński

### **Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-7/2013, Acyklowir, itraconazol, walgancyklowir, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, listopad 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.