



IGNORANTIA NOCET

Valcyte[®] (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) poddawanych przeszczepom narządów mięszszowych od zakażonych dawców

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 13 lutego 2015 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy ⊗ kontrola jakości ⊗ kontrola merytoryczna ⊗ selekcja badań – konsensus między analitykami
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ koncepcja analizy i koordynacja prac nad raportem ⊗ wybór komparatorów do analizy klinicznej i analiza systemu refundacji; ⊗ opis interwencji i komparatora ⊗ tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ opracowanie wyników i wniosków ⊗ uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ⊗ opis ograniczeń ⊗ opis dyskusji
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ opis problemu zdrowotnego ⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji ⊗ przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ⊗ opracowanie wniosków końcowych ⊗ kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ kontrola obliczeń

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	14
2. Metodyka.....	14
3. Problem zdrowotny – profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia), niezakażonych tym wirusem, poddawanych przeszczepom narządów mięszowym od zakażonych dawców	16
3.1. Populacja docelowa	16
3.2. Definicja i klasyfikacja	16
3.3. Epidemiologia	18
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....	20
3.5. Patomechanizm	21
3.6. Objawy.....	23
3.7. Rozpoznanie	24
3.7.1. Metody diagnostyki zakażenia wirusem CMV.....	24
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	30
3.9. Postępowanie profilaktyczne	30
3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące profilaktyki zakażenia wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych	33

3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w profilaktyce zakażenia wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych	43
3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące profilaktyki zakażenia wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych	45
3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków w profilaktyki zakażenia wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych.....	47
4. Interwencja – walgancyklowir, proszek do sporządzania roztworu doustnego	51
4.1. Działanie leku.....	51
4.2. Zarejestrowane wskazanie	51
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	52
4.3.1. Dorośli.....	52
4.3.2. Dzieci i młodzież	52
4.3.3. Chorzy z zaburzeniami czynności nerek.....	53
5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej	54
5.1. Komparator – walgancyklowir, tabletki powlekane.....	56
5.1.1. Dawkowanie i sposób przyjmowania	56
6. Analiza systemu refundacji	57
7. Przegląd systematyczny	60
7.1. Źródła danych	60
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	61

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	61
7.3.1. Strategia wyszukiwania	61
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	62
7.3.3. Badania włączone	63
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	65
7.4.1. Strategia wyszukiwania	65
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	65
7.4.3. Badania włączone	68
7.5. Ocena jakości badań.....	71
7.6. Analiza statystyczna.....	71
7.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	72
7.8. Włączone badania pierwotne	72
7.8.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego	72
7.8.2. Punkty końcowe	75
7.9. Ocena biorównoważności walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu względem tabletek	79
7.9.1. Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (AUC_{0-24})	79
7.9.2. Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max})	80
7.9.3. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}).....	81
7.9.4. Biologiczny okres półtrwania leku we krwi ($t_{1/2}$).....	81

7.10. Podsumowanie oceny biorównoważności	82
7.11. Ocena bezpieczeństwa walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu względem tabletek	83
7.11.1. Zgony	84
7.11.2. Działania niepożądane	84
7.11.3. Zdarzenia niepożądane	85
7.12. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	86
7.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	87
7.13.1. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków	87
7.13.2. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	88
7.13.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA	93
7.13.4. Podsumowanie	94
8. Ograniczenia	94
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	95
10. Dyskusja	98
11. Załączniki	101
11.1. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	101
11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	104
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	105
11.4. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy	106

11.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	108
11.6. Skale oceny jakości badań.....	111
12. Spis tabel	113
13. Spis rysunków	115
14. Bibliografia.....	116

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AASLD	ang. <i>American Association for the Study of Liver Disease</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
AIDS	ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrom</i> – zespół nabytego niedoboru odporności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AST	ang. <i>American Society of Transplantation</i> – amerykańskie stowarzyszenie transplantologii
ASTS	ang. <i>American Society of Transplant Surgeons</i> – Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Transplantacyjnych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUC ₀₋₂₄	ang. <i>area under the plasma concentration curve from administration to 24</i> – pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godzin
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Grup</i> – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
B	biorca
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
BTS	ang. <i>British Transplantation Society</i> – Brytyjskie Towarzystwo Transplantacyjne
C _{max}	ang. <i>maximum plasma concentration</i> – maksymalne stężenie leku we krwi
CCHMC	ang. <i>Cincinnati Children's Hospital Medical Center</i> – Szpital Dziecięcy w Cincinnati
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
Cl _{kr}	klirens kreatyniny
Cl _{krS}	klirens kreatyniny wyliczony według wzoru Schwartz
CMV	ang. <i>cytomegalovirus</i> – wirus cytomegalii
CPS	ang. <i>Canadian Paediatric Society</i> – kanadyjskie stowarzyszenie pediatryczne
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CSTCW	ang. <i>Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop</i> – grupa robocza kanadyjskiego towarzystwa transplantacyjnego
D	dawca
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EBV	ang. <i>Epstein-Barr virus</i> – wirus Epsteina-Barra
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GC	ang. <i>ganciclovir</i> – gancyklowir

Skrót	Rozwinięcie
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HSV	ang. <i>herpes simplex virus</i> – wirus opryszczki pospolitej
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IgA	immunoglobuliny klasy A
IgG	immunoglobuliny klasy G
IgM	immunoglobuliny klasy M
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>intravenous</i> - dożylnie
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> – międzynarodowa organizacja zajmująca się ogólną poprawą leczenia chorób nerek
KHA-CARI	ang. <i>The Kidney Health Australia – Caring for Australasian with Renal Impairment</i> – organizacja zajmująca się poprawą leczenia chorób nerek w Australii i w Nowej Zelandii
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PCR	ang. <i>polimerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowej polimerazy
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTT	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
r-r	roztwór
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RSC	ang. <i>respiratory syncytial virus</i> – syncytialny wirus oddechowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków

Skrót	Rozwinięcie
SOT	ang. <i>solid organ transplant</i> – przeszczep narządu mięsaszowego
$t_{1/2}$	ang. <i>biological half life time</i> – biologiczny okres półtrwania leku
tabl.	tabletki
t_{max}	ang. <i>time until C_{max} is reached</i> – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TLR	ang. <i>toll-like receptor</i> – receptor Toll-podobny
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
TTS	ang. <i>The Transplantation Society</i> – Światowe Towarzystwo Transplantacyjne
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USRDS	ang. <i>United States Renal Data System</i> – amerykański rejestr chorych na nerki
VGC	ang. <i>valganciclovir</i> – walgancyklowir
WI-38	Instytut Wistar 38

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Valcyte® (walgancyklowir) proszek do sporządzenia roztworu doustnego stosowanego w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV, ang. *cytomegalovirus*) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażonych wirusem CMV, po przeszczepieniu narządu mięszowego od zakażonego dawcy, wykonano porównawczą analizę w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną postępowania profilaktycznego w zakażeniu wirusem CMV na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla walgancyklowiru (VGC, ang. *valganciclovir*) w postaci roztworu doustnego oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Komparatorem wybranym w ramach analizy problemu jest walgancyklowir podawany w postaci doustnych tabletek powlekanych stanowiący jednocześnie jedyną refundowaną technologią opcjonalną.

Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających, kryteria włączenia do analizy. Ze względu na brak przeglądów systematycznych odnoszących się do analizy problemu podjęto decyzję o wykonaniu przeglądu systematycznego w oparciu o wyniki badań pierwotnych.

Do analizy klinicznej włączono jedno nierandomizowane badanie eksperymentalne typu *cross-over* (*Pescovitz 2007*) oceniające biorównoważność oraz bezpieczeństwo stosowania walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego względem leku stosowanego w postaci tabletek. Analiza bezpieczeństwa została uzupełniona o dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) Valcyte® dla proszku do przygotowania roztworu doustnego, ChPL

Valcyte® dla tabletek powlekanych, dokumentu opublikowanego przez FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz informacji opublikowanych na stronie Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

Biorównoważność

W ramach analizy biorównoważności przeprowadzonej na podstawie wyników dla ilorazu średnich: maksymalnego stężenia leku we krwi (C_{max} , ang. *maximum plasma concentration*) oraz pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godzin (AUC_{0-24} , ang. *area under the plasma concentration curve from administration to 24h*) dla leku VGC (roztwór doustny) względem VGC (tabletki) wykazano biorównoważność obu postaci farmaceutycznych leku. Wartości analizowanych parametrów wynosiły odpowiednio dla punktu końcowego iloraz średnich AUC_{0-24} – 100% (90% CI: 96; 104), a dla punktu końcowego iloraz średnich C_{max} – 95% (90% CI: 89; 101), a 90% przedział ufności zawierał się w zakresie akceptacji 80-125%.

Dodatkowo stwierdzono, iż średnie wartości parametru biologicznego okresu półtrwania leku we krwi ($t_{1/2}$, ang. *biological half life time*) były zbliżone dla obydwóch analizowanych postaci leku. Natomiast w odniesieniu do czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max} , ang. *time until C_{max} is reached*) zaobserwowana różnica median (mediana dla VGC w formie roztworu wynosiła 2,00 h, natomiast dla VGC w formie tabletek 3,00 h), związana była najprawdopodobniej z koniecznością rozpuszczenia tabletki w przewodzie pokarmowym przed jej absorpcją i nie wpływała na pozostałe parametry farmakokinetyczne.

Bezpieczeństwo

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń/działań niepożądanych¹, na podstawie uzyskanych odsetków, można wnioskować, że obie postaci VGC mają podobny profil bezpieczeństwa. W ramach analizy odnotowano nieliczne zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu. Nie zaobserwowano zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

¹ zdarzenie niepożądane definiowano każde zdarzenie, które nie jest związane z leczeniem, jako działanie niepożądane definiowano każde zdarzenie, dla którego autorzy badania wskazali, że jest związane z terapią

W dokumentach uwzględnionych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa zwraca się szczególną uwagę na wpływ walgancyklowiru na występowanie takich zdarzeń niepożądanych jak: neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, pancytopenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel, duszności, zaparcia, nudności, gorączka oraz zaburzeń w wynikach laboratoryjnych np. podwyższenie poziomu kreatyniny we krwi. W związku z wpływem walgancyklowiru na klirens kreatyniny szczególną uwagę zwraca się na konieczność monitorowania stanu zdrowia chorych z zaburzeniami nerek oraz po przeszczepieniu nerki.

WNIOSKI

Analiza biorównoważności VGC w postaci roztworu doustnego względem tabletek wykazała brak różnic w parametrach farmakokinetycznych, co potwierdziło biorównoważność obu interwencji.

Na podstawie wykonanej analizy bezpieczeństwa stwierdzono, iż obie postaci farmaceutyczne wykazują podobny profil bezpieczeństwa. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania VGC w profilaktyce zakażeń wirusem CMV i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego jest akceptowalny. W związku z powyższym wybór postaci farmaceutycznej VGC powinien być oparty o potrzeby i preferencje chorego.

Główne wnioski z analizy biorównoważności wyciągnięto na podstawie krytycznych parametrów farmakokinetycznych, uznanych za niezbędne w ocenie biorównoważności leków. Analizę bezpieczeństwa oparto o istotne klinicznie punkty końcowe.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego w praktyce klinicznej i należy go uznać za najbardziej właściwą postać farmaceutyczną dostępną obecnie w ramach profilaktyki zakażeń wirusem CMV u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażonych tym wirusem, poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych od zakażonych dawców.

1. Cel analizy

Celem analizy dla leku Valcyte® (walgancyklowir) stosowanego w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażonych tym wirusem, poddawanych przeszczepom narządów mięszszowych od zakażonych dawców jest wykonanie porównawczej analizy w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej,

Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊙ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊙ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊙ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊙ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊙ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊙ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊙ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊙ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
-

- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków* oraz FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia), niezakażonych tym wirusem, poddawanych przeszczepom narządów mięszzowym od zakażonych dawców

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla walgancyklowiru, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Valcyte®* [5], stanowią dorośli oraz dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia), niezakażeni wirusem cytomegalii (CMV, ang. *cytomegalovirus*), poddawani przeszczepom narządów mięszzowych od dawców zakażonych CMV. Ponadto, w ramach populacji docelowej, główną grupę chorych stanowią chorzy, u których niemożliwe jest podanie leku w formie tabletek (ze względu na niemożność lub problem z połykaniem – głównie małe dzieci) oraz specjalna grupa chorych, u których zalecane jest stosowanie obniżonej dawki leku – mniejszej niż 450 mg/dobę (w tym chorzy z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi 10-40 ml/min oraz chorzy dializowani).

3.2. Definicja i klasyfikacja

Transplantacja (przeszczepianie) jest to zabieg przeniesienia komórek (np. szpiku kostnego), tkanek (np. skóry) lub narządów (np. nerek, płuca, wątroby, serca) w obrębie jednego

organizmu (przeszczepianie autograficzne) lub pomiędzy dwoma organizmami (przeszczepianie allograficzne) [20].

Przeszczepianie stanowi bezpieczną i skuteczną metodę leczenia, pozwalającą na uratowanie chorych ze skrajną niewydolnością nerki, wątroby, serca, trzustki lub płuc, jest również obiecującą formą leczenia dysfunkcji jelit o ciężkim nasileniu [18, 26].

W przypadku przeszczepiania narządów takich jak nerka czy wątroba lub tkanek (np. szpik kostny) istnieje możliwość pobrania ich od żywych biorców (pobranie *ex vivo*). W Polsce większość narządów oraz tkanek do przeszczepiania pochodzi od osób zmarłych (pobranie *ex mortuo*), wobec których wyczerpano wszystkie dostępne środki ratunku lub u których stwierdzono śmierć mózgową [18, 20, 26].

Zakażenia wirusowe odgrywają istotną rolę w transplantologii, ze względu na fakt, iż oprócz efektów bezpośrednich – zespołów objawów klinicznych, wpływają pośrednio na przeżycie biorców i ich przeszczepów poprzez zwiększanie ryzyka zakażeń oportunistycznych, udział w patogenezie procesu ostrego odrzucenia przeszczepu oraz przewlekłej dysfunkcji przeszczepu [45].

Najważniejszą rodziną wirusów biorącą udział w zakażeniach stanowią herpeswirusy, w tym cytomegalowirus będący najczęstszą przyczyną zakażeń narządowych, wirus opryszczki pospolitej (HSV, ang. *herpes simplex virus*) typu 1 oraz 2, wirus Epsteina-Barra (EBV, ang. *Epstein-Barr virus*), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV, ang. *varicell-zoster virus*) oraz ludzkie wirusy opryszczki pospolitej typu 6, 7 oraz 8 [26].

Wirus cytomegalii należy do rodziny *Herpesviridae* podrodziny *betaherpesvirinae*. Struktura budowy wirusa CMV jest charakterystyczna dla wirusów z tej rodziny i składa się z podwójnej nici kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, ang. *deoxyribonucleic acid*) zamkniętej w kapsydie, który otoczony jest tegumentem tworzącym otoczkę wirusa. Wspólną cechą tej rodziny wirusów jest zdolność ustalania latencji oraz okresowej reaktywacji wirusa [10, 29]. Latencja definiowana jest, jako obecność DNA wirusa w komórkach gospodarza bez produkcji zakaźnych cząstek wirusowych. Na skutek sprzyjających okoliczności, wirus może ulegać reaktywacji, która skutkuje nawracającymi zakażeniami. U chorych z obniżoną odpornością, w wyniku zakażenia wirusem CMV, może rozwijać się wielonarządowa cytomegalia, będąca najcięższą formą zakażenia tym wirusem [4].

Ze względu na status serologiczny wirusa CMV, biorców i dawców narządów możemy podzielić na:

- ⊗ seropozytywnych – mających we krwi swoiste przeciwciała przeciw wirusowi CMV tj. immunoglobuliny klasy G (IgG) lub klasy M (IgM);
- ⊗ seronegatywnych – niemających we krwi swoistych przeciwciał przeciwko wirusowi CMV [27].

W czasie przeszczepu możemy spotkać się z sytuacją, w której seropozytywny biorca (B+) otrzyma przeszczep od seronegatywnego dawcy (D-), sytuacją, w której zarówno biorca (B+) jak i dawca (D+) są seropozytywni lub sytuacją, w której dawca jest seropozytywny (D+) natomiast biorca seronegatywny (B-) [45].

W wyniku wielokrotnego kontaktu z materiałem zakaźnym w okresie okołotransplantacyjnym, jak również jako bezpośrednią konsekwencję otrzymania narządu u chorych po przeszczepie, stosuje się techniki prewencyjne, obniżające ryzyko zakażenia wirusowego. Metody zapobiegawcze można podzielić na 5 grup, do których należy: unikanie zakażenia, uodpornienie aktywne oraz bierne, stymulacje układu odpornościowego jak również profilaktyka farmakologiczna, która zostanie opisana w późniejszym rozdziale dotyczącym postępowania profilaktycznego w zakażeniu wirusem CMV (Rozdział 3.9) [26].

Ponieważ przedmiotem niniejszego opracowania jest profilaktyka **zakażeń CMV u chorych po przeszczepie narządu mięszowego o statusie serologicznym D+/B-**, w dalszej części analizy przedstawione zostaną informacje dotyczące jedynie ww. wskazania.

3.3. Epidemiologia

Według danych amerykańskiego rejestru chorych ze schorzeniami nerek (USRDS, ang. *United States Renal Data System*) obejmującego 46 471 biorców nerki, w latach 1997-2001 częstość występowania zakażeń wirusowych wynosiła 18 na 100 pacjentolat, z tego najczęstsze zakażenie wirusowe to zakażenie CMV – wynosząca 6,6 na 100 pacjentolat. W roku 2001 w porównaniu z rokiem 1997 częstość zakażenia CMV zmniejszyła się z 8,3 do 5,9 na 100 pacjentolat [45].

Zgodnie z danymi Poltransplantu w 2012 roku [8] dokonano 1 611 przeszczepów narządów mięszowych, w tym najwięcej przeszczepów dotyczyło nerki (1 145 przeszczepów).

Znacznie mniej przypadków dotyczyło przeszczepienia wątroby (328), serca (79), płuc (16), trzustki (9) oraz jednoczesnego przeszczepienia nerki i trzustki (34).

Szacuje się, że odsetek osób seropozytywnych w krajach rozwiniętych wynosi ok 40-60%, natomiast wyższy jest w krajach rozwijających się, gdzie osiąga nawet 80% [10, 24]. Na podstawie odnalezionego badania przekrojowego *Bate 2010* [2], analizującego występowanie seropozytywności w Stanach Zjednoczonych, w latach 1988-1994 oraz 1994-2004, u około 30 000 osób w wieku od 6 do 49 lat, oszacowano, że zakażenie CMV wynosi około 50%, przy czym wraz z wiekiem wykazuje tendencję wzrostową. Uwzględniając powyższy odsetek oraz dane z Poltransplantu, oszacowano iż w 2012 roku przeszczep narządów miękkich od seropozytywnych dawców mógł dotyczyć około 806 osób. Niemniej jednak nie odnaleziono informacji pozwalających na oszacowanie liczby seronegatywnych biorców, otrzymujących przeszczep od seropozytywnego dawcy.

Należy zwrócić uwagę, iż w ramach populacji docelowej, główną grupę chorych stanowią chorzy, u których niemożliwe jest podanie leku w formie tabletek (ze względu na niemożność lub problem z połykaniem – głównie małe dzieci) oraz specjalna grupa chorych, u których zalecane jest stosowanie obniżonej dawki leku – mniejszej niż 450 mg/dobę (w tym chorzy z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny (Cl_{kr}) wynosi 10-40 ml/min oraz chorzy dializowani).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę trudności z oszacowaniem populacji docelowej związane z wysoką jej specyfiką przyjęto, że w ramach populacji docelowej dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych, wymagających leczenia profilaktycznego zakażeń CMV, walgancyklowir w postaci roztworu wskazany jest do stosowania u 92-98 osób.

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Do zakażenia wirusem cytomegalii dochodzi w wyniku ekspozycji na wydzieliny i wydaliny, takie jak ślina, mocz czy mleko, a także przez krew od osoby zakażonej. Ze względu na fakt, iż cząstki zakaźne wirusa obecne są w komórkach krwi, do zakażenia może dojść również poprzez transfuzję lub przeszczep [10].

Zakażenie wirusem CMV oznacza replikację wirusa, uwalnianie jego cząstek oraz wytwarzanie odpowiedzi immunologicznej w wyniku kontaktu z jego antygenemii. Przez zakażenie wirusem CMV rozumie się zakażenie seronegatywnego biorcy w wyniku przeszczepu od seropozytywnego dawcy lub po wykonaniu transplantacji (np. przetaczania produktów krwiopochodnych). Natomiast zakażenie wtórne definiowane jest jako reaktywacja wirusa CMV u seropozytywnego biorcy lub nadkażenie egzogennymi szczepami wirusa [45].

Źródłem zakażenia u chorego po przeszczepie narządu mięszzowego może być przeszczepiony narząd lub produkty krwi zawierające leukocyty z latentnym wirusem [45].

Ze względu na sposób, czas oraz przebieg kliniczny, zakażenia wirusem cytomegalii można podzielić na:

- ⊗ wrodzone lub nabyte;
- ⊗ naturalne lub jatrogenne;
- ⊗ pierwotne lub wtórne;
- ⊗ objawowe lub bezobjawowe [10].

Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju zakażenia wirusem CMV u chorego po przeszczepieniu, mającymi znaczenie w postępowaniu terapeutycznym są:

- ⊗ status serologiczny dawcy (D) i biorcy (B): największe ryzyko rozwoju zakażenia wirusem CMV dotyczy chorych seronegatywnych, którzy otrzymali przeszczep od seropozytywnych dawców. Ryzyko umiarkowane występuje w przypadku seropozytywnego biorcy, bez względu na status serologiczny dawcy. Z kolei niskie ryzyko wynoszące poniżej 5% występuje, gdy zarówno dawca jak i biorca są seronegatywni;
 - ⊗ ładunek wirusa oraz wirulencja;
 - ⊗ polimorfizm genetyczny w zakresie wrodzonej lub nabytej odporności – m.in. receptory Toll-podobne (TLR, ang. *toll-like receptor*), niedobór białka wiążącego mannozę;
 - ⊗ brak CMV-specyficznych limfocytów T;
 - ⊗ niezgodność w układzie antygenów zgodności tkankowej D/B (6 niezgodnych antygenów zgodności tkankowej);
 - ⊗ intensywność immunosupresji – największą rolę w reaktywacji wirusa CMV odgrywają produkty wpływające na zahamowanie odpowiedzi T-komórkowej (przeciwciała poliklonalne – tymoglobulina, monoklonalne – muromonab, azatiopryna i kwas mykofenolowy). Natomiast glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, sirolimus, ewerolimus, basiliximab oraz daklizumab nasilają replikację wirusa CMV, ale nie wpływają na reaktywację formy latentnej;
 - ⊗ stosowanie profilaktyki anti-CMV, która zmniejsza częstość i opóźnia początek zakażenia i cytomegalii;
 - ⊗ zakażenia współtowarzyszące, stany zapalne, występowanie procesu odrzucenia wyzwalające prozapalne cytokiny (zwłaszcza czynnik martwicy nowotworu);
 - ⊗ rodzaj przeszczepionego narządu – najwyższe ryzyko zakażenia zaobserwowano u chorych po przeszczepie płuca, jelita cienkiego i trzustki, natomiast najmniejsze u chorych po przeszczepie nerki lub wątroby;
 - ⊗ wiek biorcy przeszczepu – ze względu na słabiej wykształcone mechanizmy odporności komórkowej dzieci są bardziej narażone na pierwotne zakażenie wirusem CMV, częściej też dochodzi u nich do odrzucenia przeszczepu;
 - ⊗ mleko seropozytywnych kobiet karmiących może być przyczyną zakażenia dzieci karmionych piersią [10, 45].
-

3.5. Patomechanizm

Po wniknięciu do organizmu, wirus CMV rozprzestrzenia się drogą krwi do różnych narządów lub tkanek m.in. nerek, śledziony, wątroby serca, mózgu, siatkówki, okrężnicy, ucha wewnętrznego, płuc oraz ślinianek. W czasie wirerii, DNA wirusa obecne jest w komórkach krwi obwodowej takich jak: monocyty, limfocyty i neutrofile (DNA-emia) [10].

Stan immunosupresji występujący u chorych po przeszczepieniu narządu mięszzowego zwiększa ryzyko dodatkowych zakażeń i pojawienia się odpowiedzi odpornościowej. Pobudzenie limfocytów T, które stanowią miejsce latencji wirusa CMV do wytwarzania cytokin, prowadzi pośrednio do reaktywacji wirusa i rozwoju cytomegalii [4].

Pobudzenie układu odpornościowego zachodzi również w wyniku odpowiedzi na antygeny narządu dawcy. Po transplantacji organu u chorego, w odpowiedzi na alloantygeny przeszczepu (na drodze reakcji immunologiczno-zapalnej) wyzwalany jest czynnik martwicy nowotworu (TNF, ang. *tumor necrosis factor*) mający kluczową rolę w reaktywacji zakażenia wirusem CMV. TNF łącząc się ze swoistym receptorem położonym na zakażonych komórkach, aktywuje jądrowe czynniki transkrypcyjne za pośrednictwem kinazy białkowej C i jądrowego czynnika kappa B. Oba wymienione czynniki pełnią funkcję promotora dla genu natychmiastowego wczesnego. W wyniku ich aktywacji rozpoczyna się replikacja wirusa CMV. W fazie natychmiastowej wczesnej, trwającej pierwsze cztery godziny, odbywa się synteza białek regulujących oraz pobudzenie pozostałych genów wirusa. W fazie wczesnej wytwarzane są białka wirusa (polimeraza DNA, helikaza, prymaza), natomiast w fazie późnej dochodzi do syntezy białek strukturalnych, złożenia wirusa oraz jego uwolnienia. Czas trwania pełnego cyklu replikacji wynosi około 96 godzin [45].

Wirus cytomegalii ma zdolność do ustanawiania długotrwałej latencji. Zakaża on komórki śródbłonna, komórki nabłonka, monocyty, makrofagi, komórki mięśniówki gładkiej i granulocytów. Miejscem latencji wirusa CMV są monocyty, makrofagi oraz komórki pregeneratorowe o fenotypie CD33+CD34+. Ze stanu latencji wirus cytomegalii może okresowo ulegać reaktywacji [10].

Zdolność wirusa cytomegalii do unikania odpowiedzi immunologicznej poprzez zakłócanie w prezentacji antygenów, oddziaływanie na sieć cytokin, hamowanie apoptozy czy hamowanie naturalnych komórek zabójców (NK, ang. *natural killer*), sprzyja chronicznemu zakażeniu z okresowymi, bezobjawowymi epizodami reaktywacji. W czasie reaktywacji

dochodzi do pełnego cyklu replikacyjnego, skutkującego produkcją zakaźnych cząsteczek wirusowych [4, 10].

Krążenie zakaźnych cząstek wirusa w organizmie ma miejsce pomimo istnienia mechanizmów odporności, powstałych w wyniku zakażenia pierwotnego. Wynika z tego, iż istniejąca odporność nie zabezpiecza gospodarza przed reaktywacją zakażenia letalnego oraz nadkażeniem egzogennymi szczepami wirusa [10].

3.6. Objawy

Zakażenie wirusem cytomegalii u osób ze sprawnym układem immunologicznym, w większości przypadków przebiega bezobjawowo i rzadko przybiera formę syndromu mononukleozopodobnego z nieswoistymi objawami grypopodobnymi [10].

Oddzielny problem stanowią chorzy z immunosupresją wywołaną ciężką lub chorobą, np. przeszczepem czy zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, ang. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*) [10]. Zakażenie wirusem CMV może przebiegać w tych grupach chorych w postaci zespołu objawów klinicznych nazywanych – cytomegalia, o nasileniu objawów od łagodnych do ciężkich, a nawet prowadzących do zgonu. Objawy kliniczne występują najczęściej pomiędzy drugim a czwartym miesiącem po przeszczepie [45].

Cytomegalia może przyjmować postać wiremiczną, zwaną zespołem CMV objawiającym się gorączką, bólami mięśni, bólami stawów, osłabieniem, leukopenią i/lub trombocytopenią lub postacią inwazyjną obejmującą zasięgiem różne układy i narządy, takie jak:

- ⊗ zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (przelyk, żołądek, jelito cienkie, jelito grube) powodujące: stany podgorączkowe, dysfagię, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunkę, krwawienie, perforację;
- ⊗ zapalenie wątroby (najczęstsza postać u chorych po przeszczepie wątroby), obejmujące umiarkowany wzrost aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy, fosfatazy alkalicznej, ponadto po 2-4 dniach także aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej oraz niewielki wzrost stężenia bilirubiny;
- ⊗ zapalenie trzustki;
- ⊗ zapalenie płuc, w tym najpoważniejszy objaw kliniczny – śródmiąższowe zapalenie płuc;
- ⊗ zapalenie mięśnia sercowego;

- ⊗ zapalenie pęcherza moczowego;
- ⊗ zapalenie mózgu;
- ⊗ zapalenie siatkówki (postać późna pojawiająca się po 6 miesiącach od transplantacji) [11, 45].

Ze względu na fakt, iż przeszczepione narządy są bardziej wrażliwe na działanie wirusa CMV w porównaniu do narządów własnych, częściej dochodzi do ich zapalenia (np. wątroby, trzustki, serca lub płuca) [11].

W przypadku brzusznej postaci cytomegalii, objawy kliniczne wykazują podobieństwo do schorzeń przewodu pokarmowego o innej etiologii, występujących we wczesnym okresie po przeszczepie narządu mięszzowego takich jak np.: zakażenia bakteryjne (zwłaszcza *Clostridium difficile*), działania niepożądane leków immunosupresyjnych lub antybiotyków czy choroba wrzodowa. Ze względu na występowanie tych nieswoistych objawów klinicznych, niezbędna jest wnikliwa diagnostyka różnicowa, aby nie doprowadzić do opóźnienia rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej [45].

Wirusowi cytomegalii przypisuje się również szereg efektów pośrednich mających niekorzystny wpływ na przeżycie zarówno biorcy jak i przeszczepu. Efekty pośrednie związane są z bezobjawowym zakażeniem wirusem CMV (nie zależą od stopnia wirerii wirusa CMV). Ograniczone miejscowe zakażenia o niskim poziomie replikacji wirusa cytomegalii są przyczyną przewlekłego stanu zapalnego, prowadzącego do uszkodzenia oraz dysfunkcji tkanek i komórek [11].

Wśród efektów pośrednich zakażeń wirusem CMV należy wymienić: przewlekłe uszkodzenie przeszczepu, proces ostrego odrzucenia, zakażenia oportunistyczne, cukrzycę potransplantacyjną, rozwój nowotworów oraz zmiany sercowo-naczyniowe [11].

3.7. Rozpoznanie

Aktywne zakażenie wirusem CMV rozpoznawane jest na podstawie objawów klinicznych oraz obecności wirusa CMV w przeszczepionym narządzie lub wystąpienia wirerii. Diagnostyka laboratoryjna obejmuje metody serologiczne oraz metody biologii molekularnej, które zostaną opisane w poniższych podrozdziałach [45].

3.7.1. Metody diagnostyki zakażenia wirusem CMV

3.7.1.1. Metody serologiczne

Metody serologiczne są obecnie wykorzystywane w celu oceny zakażenia u dawcy i biorcy przeszczepu w momencie transplantacji lub do udokumentowania ich seronegatywności. Metody te nie znajdują jednak zastosowania w rozpoznawaniu i monitorowaniu zakażenia u biorcy po przeszczepieniu [11].

Testy serologiczne stosuje się w celu określenia podatności na zakażenie pierwotne, oznaczenia miana przeciwciał klasy IgG, IgM i IgA oraz w poszukiwaniu latentnych form wirusa CMV we krwi, które mogą być przeniesione od dawcy do biorcy (seropozytywność) [21].

U biorców przeszczepów, u których istnieje wysokie ryzyko rozwoju zakażenia wirusem CMV i którzy znajdują się pod szczególną obserwacją, wykonywane są testy na serokonwersję (zmiana stanu seronegatywnego na seropozytywny) mające istotne znaczenie w wykrywaniu pierwotnego zakażenia wirusem CMV [21].

Obecnie ze względu na wysoką wydajność, szybkość oraz dokładność w wykrywaniu przeciwciał CMV, w diagnostyce laboratoryjnej wykorzystywane są techniki takie jak immunofluorescencja oraz testy: immunoenzymatyczne (ELISA, ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*), lateksowej aglutynacji, radioimmunologiczne czy pośredniej hemaglutynacji [21].

Jako najpowszechniej stosowaną metodę uznaje się testy immunoenzymatyczne, charakteryzujące się wysoką czułością w określeniu statusu serologicznego. Dodatkowo są one łatwe w wykonaniu i umożliwiają ominięcie problemu niekomplementarnych surowic. Wyniki testów ELISA dostępne są po około 30-32 godzinach [21].

Testy lateksowej aglutynacji stanowią bardzo ważną metodę w badaniach przesiewowych krwi, w poszukiwaniu przeciwciał CMV u dawców narządów mięsnych. Testy te dostarczają wyniku w ciągu kilku minut od wykonania i ich miano jest dokładne, pomimo występowania błędów na poziomie 5% oraz znacznej subiektywności w odczytywaniu wyników [21].

Za pomocą wyżej opisanych metod oznacza się obecność swoistych przeciwciał we krwi. Obecność przeciwciał klasy IgG w surowicy świadczy o przebyłym w przeszłości zakażeniu wirusem CMV. Z kolei obecność przeciwciał klasy IgA świadczy o ostrej fazie zakażenia (zakażenie pierwotne lub reaktywacji wirusa CMV). Natomiast obecność podwyższonego poziomu przeciwciał klasy IgM świadczy o toczącym się lub niedawno przebyłym zakażeniu tym wirusem [11]. Przeciwciała klasy IgM pojawiają się później niż wiremia, a u chorych z wysoką immunosupresją mogą występować w niskich mianach. Przeciwciała IgM są produkowane w ostrej i późnej fazie pierwszego zakażenia wirusem CMV i mogą utrzymywać się od kilku miesięcy do kilku lat [22, 28].

Dodatkowo przeprowadzanym testem jest test na awidność przeciwciał klasy IgG, mierzący funkcjonalne powinowactwo wiązania przeciwciał IgG na zakażenie wirusem CMV. W czasie zakażenia pierwotnego w organizmie gospodarza wytwarzane są przeciwciała klasy IgG o niskiej awidności (również o niskim powinowactwie). Wraz z upływem czasu dochodzi do wzrostu awidności tych przeciwciał. Dojrzewanie powinowactwa przeciwciał wykorzystywane jest w diagnostyce do różnicowania zakażenia pierwotnego i wtórnego. Przeciwciała anty-CMV IgG o wysokiej awidności obecne są u chorych z dawno przebytą cytomegalią lub u chorych z zakażeniem wtórnym [22].

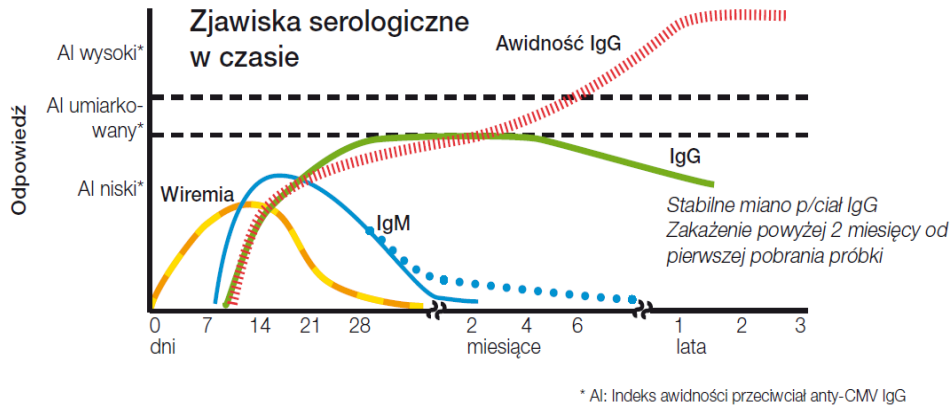
Poniżej przedstawiono tabelę oraz wykres zmian poziomu przeciwciał w czasie zakażenia.

Tabela 1.
Zmiana poziomu przeciwciał w czasie zakażenia wirusem CMV

	Rodzaj przeciwciał			
	Ig G	Ig M	Ig A	Awidność Ig G
Chory seronegatywny	-	-	-	n/o
Ostra faza zakażenia	-	+	+	n/o
	+	+	+	Niska
Reaktywacja choroby lub rekonwalescencja	+	(+)	+	Wysoka
Przebyte zakażenie	+	-	-	Wysoka

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji [28]

Rysunek 1
Zmiana poziomu przeciwciał w czasie zakażenia wirusem CMV



Źródło: opracowanie na podstawie [22]

3.7.1.2. Metody biologii molekularnej

Techniki biologii molekularnej wykrywające kwas rybonukleinowy (RNA, ang. *ribonucleic acid*) lub DNA wirusa obejmują m.in.: CMV DNA – hybrydizację w leukocytach, reakcję łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. *polimerase chain reaction*) jakościową lub ilościową we: krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym lub w innym materiale tkankowym [11].

W wykrywaniu kwasów nukleinowych wirusa (RNA lub DNA) polecane są metody ilościowe ze względu na możliwość korelacji ładunku wirusa z przebiegiem klinicznym. Opisane powyżej testy pomimo wysokiej czułości, są nieswoiste dla rozpoznania zakażenia objawowego [11].

Poniżej przedstawiono dwie główne techniki wykrywające obecność DNA wirusa CMV u zakażonych chorych (metoda PCR, hybrydizacja kwasów nukleinowych).

Reakcja łańcuchowa polimerazy

Reakcja łańcuchowej polimerazy DNA wirusa CMV jest wysoko czułą oraz szybką techniką opartą na selektywnej amplifikacji sekwencji kwasów nukleinowych. PCR jest techniką uniwersalną i może być stosowany do oznaczeń jakościowych (diagnozowanie techniką PCR) lub ilościowych (pomiar obciążenia wirusowego, który jest proporcjonalny do poziomu CMV DNA) [21].

Obecnie, ze względu na liczne zalety techniki PCR (np. wykrycie zakażenia wirusem CMV na około 2 tygodnie przed wystąpieniem objawów cytomegalii) w celu zdefiniowania biorców

przeszczepów, u których może być zastosowana profilaktyka wyprzedzająca, stosuje się metody ilościowego PCR czasu rzeczywistego z zastosowaniem technologii *Light Cycler* lub *TaqMan*. Jednak wciąż nie są dostępne standardy postępowania pozwalające na jednoznaczne różnicowanie istotnego klinicznie zakażenia od bezobjawowej replikacji. Oznaczenie CMV DNA wykonane techniką PCR powinno być wykonane z krwi pełnej, co znacznie zwiększa czułość oznaczenia [11, 21].

Hybrydyzacja kwasów nukleinowych

Hybrydyzacja *in situ* jest dostępna od ponad 10 lat i przy jej pomocy możliwe stało się obecnie wykrycie pojedynczych zakażonych komórek. Jednakże ze względu na bardzo pracochłonne przygotowanie próbek do badania stosowanie tej techniki ograniczone jest jedynie do celów naukowych [21].

W praktyce laboratoryjnej wykorzystywane są również testy wykrywające mRNA wirusa CMV, w tym:

- ⊗ wykrywanie antygenów wirusowych (antygenemia fosfoproteiny pp 65 w leukocytach krwi obwodowej);
- ⊗ izolacja wirusa ze standardowych kultur komórkowych, szybkie hodowle komórkowe;
- ⊗ badanie histopatologiczne;
- ⊗ mikroskopia elektronowa (poszukiwanie wirionów) [11].

Wykrywanie antygenów wirusowych

Test wykrywający antygenemę pp65 jest czuły i wydajny, pozwala na wykrycie wirusa w ciągu 5-10 godzin. Obecność wirusa CMV można zbadać w okresie nawet do 9 dni przed wystąpieniem objawów cytomegalii (pp65 pozwala na szybsze wykrycie zakażenia niż pomiar stężenia przeciwciał IgM). Ponadto sekwencyjny test antygenemii pp65 wykorzystywany jest do wczesnego wykrycia pierwotnego zakażenia wirusem CMV (chorzy seronegatywni), zakażenia wtórnego – wykrycia reaktywacji wirusa CMV (chorzy seropozytywni) oraz umożliwia wykrycie istotnych zmian w poziomie antygenemii. U chorych leczonych lekami przeciwwirusowymi utrzymujący się lub rosnący poziom antygenemii, pomimo leczenia, może świadczyć o postępie nasilenia cytomegalii lub rozwoju oporności na lek przeciwwirusowy [21].

Test wykrywający antygenemę pp65 jest cennym narzędziem we wczesnej diagnostyce i monitorowaniu aktywności cytomegalii u chorych z obniżoną odpornością [21].

Izolacja wirusów z hodowli komórek, szybkie hodowle komórkowe

Izolacja wirusa CMV z materiału klinicznego wymaga jednoznacznej procedury diagnostycznej, według której porównywalne będą wszystkie inne testy. Ze względu na fakt, iż wirusy cytomegalii rozwijają się jedynie w hodowlach komórkowych ludzkich diploidalnych fibroblastów, materiały do izolacji muszą zostać zaszczone na takich hodowlach komórkowych jak np. hodowla ludzkich diploidalnych fibroblastów (WI-38, Instytut Wistar 38) [21].

W ramach izolacji wirusa mogą być stosowane tradycyjne metody wymagające 1-2 tygodniowej hodowli komórkowej lub szybkie hodowle komórkowe z wirowaniem wykorzystujące przeciwciała monoklonalne przeciw natychmiastowemu białku wczesnemu biorącemu udział w replikacji wirusa CMV. Wspomniane przeciwciała umożliwiły skrócenie czasu wykonywania metody do kilku godzin [21].

Techniki cytologiczne/histologiczne

Techniki cytologiczne są stosowane w celu odnalezienia charakterystycznych cech wewnątrzjądrowych w materiale klinicznym. Zakażone komórki wykorzystywane do badania mogą pochodzić z: śliny, mleka, wydzielin tchawicy lub szyjki macicy oraz bioptatów lub tkanek pobranych od zwłok. Techniki cytologiczne są mało wrażliwe w stosunku do izolacji wirusa niezależnie od rodzaju tkanki wziętej do badania [21].

Histologiczne badanie fragmentu tkanki (np. płuc pobrane przy pomocy bronchoskopii) może być obarczone błędem i dawać fałszywie negatywne wyniki. Technika histologiczna jest tylko w 75% tak wrażliwa jak metody immunofluorescencji [21].

Mikroskopia elektronowa

Mikroskopia elektronowa jest wykorzystywana w celu identyfikacji wirusów CMV w moczu. Ze względu na fakt, iż znaczna część niemowląt poniżej 6. miesiąca życia nie spełnia wymagań określonego miana zakażenia wirusowego, wrażliwość tej metody wynosi zaledwie 25%. W związku z powyższym, technika ta jest bardzo rzadko stosowana w diagnostyce laboratoryjnej przy wykrywaniu zakażeń wirusem CMV [21].

Podsumowując, najpowszechniej stosowane w diagnostyce zakażeń wirusem CMV są testy immunoenzymatyczne, charakteryzujące się wysoką czułością w określeniu statusu serologicznego. Niemniej jednak najbardziej zalecanymi metodami są jakościowy lub ilościowy PCR wykonany z krwi pełnej oraz antygenemia pp65. Opisanie techniki pozwalają na szybkie wykrycie zakażenia wirusem CMV (czas wykonania badań nie przekracza 24 godzin) przed pojawieniem się objawów klinicznych [11].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Zakażenia wirusem cytomegalii są główną przyczyną śmiertelności i powikłań występujących po przeszczepie narządu mięszowego. Grupę wysokiego ryzyka wystąpienia zakażenia wirusem CMV stanowią dzieci, ze względu na fakt, iż będąc biorcami seronegatywnymi otrzymują najczęściej narządy od osób zakażonych wirusem CMV [3].

W przypadku braku postępowania prewencyjnego szacuje się, że u 25-80% biorców przeszczepów narządów mięszowych oraz szpiku kostnego (dorośli i dzieci) nastąpi zakażenie wirusem CMV, a cytomegalia rozwinie się u 8-41% chorych. Z kolei do reaktywacji wirusa CMV i wystąpienia cytomegalii dochodzi u 6-59% zakażonych biorców. Natomiast ryzyko zgonu u chorych nieleczonych może wynosić nawet 90% [3, 9].

Replikacja wirusa CMV występuje u 60-90% biorców w okresie 1-4 miesięcy od przeszczepu. Rozwój cytomegalii najczęściej obserwowany jest u chorych po przeszczepie trzustki (ok 50% biorców) a najrzadziej u chorych po przeszczepie nerki (ok 8% biorców). Najwyższe ryzyko wystąpienia cytomegalii ma miejsce w wyniku pierwotnego zakażenia (40-60% biorców) [3, 45].

3.9. Postępowanie profilaktyczne

Celem postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV od momentu wykonania przeszczepu, jest obniżenie częstości zakażenia, jego reaktywacji a także zapobieganie wystąpieniu objawów klinicznych [45].

Profilaktyka zakażeń wirusem CMV w ośrodkach transplantacyjnych nie jest jednolita i zależy od populacji leczonych chorych, rodzaju przeszczepianego narządu, statusu serologicznego biorcy oraz dawcy i stosowanej immunosupresji. W związku z powyższym, nie ma złotego

standardu postępowania profilaktycznego, a każdy ośrodek w oparciu o swoje doświadczenie wypracowuje własną strategię postępowania [11].

W pierwszej kolejności postępowanie profilaktyczne zakażeń wirusem CMV obejmuje dobór seronegatywnego dawcy (D-) dla seronegatywnego biorcy (B-). Jednakże ze względu na fakt, iż nawet 80% populacji może być zarażone wirusem CMV postępowanie to nie jest stosowane w praktyce [45].

Obecnie ze względu na dostępność metod diagnostyki zakażeń wirusem CMV oraz skutecznych leków hamujących replikację wirusa CMV, w ramach profilaktyki stosuje się następujące techniki:

- ⊗ przetaczanie produktów krwi CMV-negatywnych lub z zastosowaniem filtrów leukocytarnych;
- ⊗ szczepienia ochronne (żywy atenuowany szczep *Town* stosowany obecnie w szczepieniach nie zmniejsza częstości zakażeń wirusem CMV, w badaniach klinicznych testowana jest szczepionka zawierająca glikoproteinę B);
- ⊗ immunizacja bierna oparta na podawaniu przeciwciał klasy IgG (wysoka skuteczność oraz wysokie koszty terapii);
- ⊗ przeciwwirusowe produkty farmakologiczne [45].

W praktyce klinicznej wykorzystywane się różne techniki profilaktyki farmakologicznej, do których należą: profilaktyka uniwersalna, profilaktyka wyprzedzająca (wybiórcza) lub hybrydowa. U chorych wysokiego ryzyka (D+/B-) stosowana jest profilaktyka uniwersalna, podczas gdy u chorych z mniejszym ryzykiem można rozważyć zastosowanie profilaktyki wybiórczej. Chorzy niskiego (D-/B-) lub umiarkowanego (D-/B+) ryzyka nie wymagają leczenia profilaktycznego. Powinni oni pozostawać tylko pod obserwacją kliniczną. Chorzy D-/B- powinni otrzymywać produkty krwi wolne od CMV [11, 51].

Zalety stosowania ww. postępowania profilaktycznego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Zalety stosowania profilaktyki uniwersalnej, wybiórczej oraz hybrydowej w populacji chorych po przeszczepie narządu mięszowego

	Rodzaj profilaktyki		
	Uniwersalna	Wybiórcza	Hybrydowa*
Obniżenie liczby zakażeń oportunistycznych	+++	+	b/d

	Rodzaj profilaktyki		
	Uniwersalna	Wybiórcza	Hybrydowa*
Poprawa przeżycia przeszczepu	+	-	b/d
Zapobieganie epizodom odrzucenia	++	-	b/d
Obniżenie częstości występowania potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej, mięsaka Kaposiego i replikacji innych wirusów	+	-	b/d
Redukcja śmiertelności	++	-	b/d
Łatwość stosowania kontroli	+++	+	b/d

*według informacji zawartej w dokumencie TTS 2013, w badaniach klinicznych nie potwierdzono korzyści ze stosowania metody hybrydowej

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji TTS 2013 [51], Dęborska-Materkowska 2011 [9]

Profilaktyka uniwersalna

Profilaktyka uniwersalna podawana jest wszystkim chorym z grupy wysokiego ryzyka, obejmującej biorców seronegatywnych (niezakażonych wirusem CMV), którzy otrzymali przeszczep od dawców seropozytywnych (nosicieli wirusa CMV) lub biorców seropozytywnych i powinna zostać rozważona u niektórych chorych umiarkowanego ryzyka [11].

Zasady postępowania profilaktycznego u chorych z grupy wysokiego ryzyka po przeszczepieniu narządu mięszowego obejmują włączenie profilaktyki farmakologicznej w ciągu 10 dni od wykonania przeszczepu. Lekami przeciwwirusowymi stosowanymi w profilaktyce są walgancyklowir (VGC, ang. *valganciclovir*) w postaci doustnej podawany przez około 3 miesiące lub gancyklowir (GC, ang. *ganciclovir*) w postaci dożylniej stosowany przez 1-3 miesiące. U niektórych chorych stosuje się skojarzenie dożylnego GC z immunoglobuliną anti-CMV lub wydłużenie okresu profilaktyki do 6 lub 12 miesięcy [11, 45].

Profilaktyka wyprzedzająca

Profilaktyka wyprzedzająca zwana również terapią wybiórczą (ang. *pre-emptive therapy*) dotyczy grupy chorych, u których lek przeciwwirusowy stosowany jest przed pojawieniem się objawów klinicznych, w oparciu o monitorowanie replikacji wirusa CMV. Terapia farmakologiczna włączana jest natychmiast po potwierdzeniu wymaganego stopnia replikacji

wirusa CMV, a przed wystąpieniem objawów klinicznych zakażenia, co w efekcie zapobiega rozwojowi cytomegalii [11].

Nie opracowano obecnie optymalnej strategii postępowania dla profilaktyki wybiórczej (selekcja chorych, czas leczenia, podawany lek, dawka leku, rodzaj testu laboratoryjnego diagnozującego zakażenie wirusem CMV). Najczęściej zalecane jest monitorowanie replikacji wirusa CMV raz w tygodniu przez okres 12 tygodni [11].

Profilaktyka hybrydowa

Profilaktyka hybrydowa stanowi połączenie pewnych elementów profilaktyki uniwersalnej oraz terapii wyprzedzającej. Ten rodzaj postępowania profilaktycznego złożony jest z profilaktyki lekiem przeciwwirusowym przez okres 2-12 miesięcy a następnie monitorowaniem wirerii u leczonego chorego [51].

Populację docelową niniejszego opracowania stanowili chorzy po przeszczepie narządu mięszowego, u których stosowana jest **profilaktyka uniwersalna**.

3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące profilaktyki zakażenia wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy profilaktyki zakażenia wirusem cytomegalii u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia), niezakażonych tym wirusem, poddawanych przeszczepom narządów mięszowych od zakażonych dawców.

Standardy postępowania profilaktycznego zakażeń CMV:

- ⊗ Wytyczne *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD – Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby) oraz AST z 2013 roku, dotyczące postępowania u dzieci poddawanych przeszczepom wątroby [39];
- ⊗ *Wytyczne American Society of Transplantation* (AST – amerykańskie stowarzyszenie transplantologii) oraz *American Society of Transplant Surgeons* (ASTS – Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Transplantacyjnych) z 2013 roku, dotyczące zakażenia wirusem CMV u biorców narządów mięszowych [40];

- ⊗ Wytyczne *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* (CCHMC – Szpital Dziecięcy w Cincinnati) z 2013 roku, dotyczące profilaktyki zakażeń CMV u dzieci poddawanych przeszczepom narządów mięszowych [44];
- ⊗ Wytyczne *Canadian Paediatric Society* (CPS – kanadyjskie stowarzyszenie pediatryczne) z 2013 roku, dotyczące minimalizacji ryzyka wystąpienia zakażenia wirusem CMV u dzieci poddawanych przeszczepom narządów mięszowych [42];
- ⊗ Wytyczne *The Transplantation Society* (TTS – Światowe Towarzystwo Transplantacyjne) z 2013 roku, dotyczące postępowania w zakażeniu CMV u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych [53].
- ⊗ Wytyczne *British Transplantation Society* (BTS – Brytyjskie Towarzystwo Transplantacyjne) z 2011 roku, dotyczące postępowania profilaktycznego w zakażeniach wirusem CMV u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych [41];
- ⊗ Wytyczne *The Kidney Health Australia – Caring for Australasian with Renal Impairment* (KHA-CARI – organizacja zajmująca się poprawą leczenia chorób nerek w Australii i w Nowej Zelandii) z 2011 roku, dotyczące profilaktyki zakażeń wirusem CMV u chorych poddanych przeszczepom nerki [50];
- ⊗ Wytyczne *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO – międzynarodowa organizacja zajmująca się ogólną poprawą leczenia chorób nerek) z 2009 dotyczące postępowania profilaktycznego u dzieci i dorosłych poddanych przeszczepom nerki [47];
- ⊗ Wytyczne *Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop* (CSTCW – grupa robocza kanadyjskiego towarzystwa transplantacyjnego) z 2005 roku, dotyczące postępowania w zakażeniach wirusem CMV u biorców przeszczepów narządowych [43].

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące profilaktyki zakażeń wirusem cytomegalii u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) poddawanych przeszczepom narządów mięszowych. Ponadto wytyczne wydane przez AST-ASTS, AASLD-AST, CCHMC, CPS oraz TSI z 2013 roku, a także KDIGO z 2009 roku zawierały wyszczególnione informacje dotyczące profilaktyki CMV w populacji pediatrycznej.

Zgodnie z wytycznymi TTS z 2013 roku oraz KHR-CARI z 2011 roku w ramach postępowania profilaktycznego u chorych wysokiego ryzyka, preferowane jest stosowanie profilaktyki uniwersalnej.

Stosowanie doustnego walgancyklowiru lub dożylnego gancyklowiru zalecane jest w profilaktyce zakażeń wirusem CMV u chorych wysokiego ryzyka (bez względu na wiek) po przeszczepie nerki (AST-ASTS 2013, BTS 2011, KHA-CARI 2011, KDIGO 2009 i CSTCW 2005), wątroby, serca, trzustki, trzustki i nerki (AST-ASTS 2013, BTS 2011 i CSTCW 2005), a także jelita (AST-ASTS) oraz płuca lub płuca i serca (AST-ASTS 2013 oraz CSTCW 2005).

Ponadto AST-ASTS, KDIGO oraz CSTCW zalecają profilaktykę zakażeń CMV również z zastosowaniem doustnego gancyklowiru. Walgancyklowir podawany doustnie zalecany jest natomiast w profilaktyce CMV, u chorych po transplantacji nerki (AST-ASTS, BTS, KHA-CARI oraz CSTCW) lub trzustki (BTS 2011). KHR-CARI oraz CSTCW, nie rekomendują stosowania leków przeciwwirusowych w połączeniu z immunoglobuliną anti-CMV, ze względu na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności terapii tego rodzaju. Z kolei w przypadku chorych leczonych przeciwciałami zubożającymi krew w komórki T, KDIGO rekomenduje wydłużenie profilaktyki do 6 miesięcy.

Według odnalezionych wytycznych (AST-ASTS 2013, TTS 2013, BTS 2011, KHR-CARI 2011 oraz CSTCW) okres trwania postępowania profilaktycznego waha się od 3 (przeszczep wątroby, serca, trzustki lubi nerki) do nawet 12 miesięcy (przeszczep płuca) i zależy od rodzaju przeszczepionego narządu, stosowanej terapii przeciwwirusowej oraz poziomu immunosupresji.

Na podstawie wytycznych AST-ASTS, AASLD-AST oraz CPS z 2013 roku, w postępowaniu profilaktycznym w zakażeniu wirusem CMV u dzieci, rekomendowane jest stosowanie gancyklowiru w formie dożylniej podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dożylną immunoglobuliną anti-CMV (CPS 2013). U starszych dzieci (CPS 2013), ze stabilnym stanem klinicznym oraz po wstępnym leczeniu dożylnym gancyklowirem (AST-ASTS 2013) dopuszcza się stosowanie walgancyklowiru w formie doustnej. W obu wytycznych czas leczenia profilaktycznego zależy od szpitala, w którym leczony jest chory i może wahać się od 2 tygodni do 3 miesięcy (AST-ASTS 2013) lub do 6 miesięcy (CPS 2013).

CCHMC z 2013 roku, w ramach profilaktyki CMV u dzieci po przeszczepie nerki, zaleca podawanie doustnego walgancyklowiru przez okres 3-6 miesięcy, natomiast w przypadku przeszczepu wątroby, płuc, jelita cienkiego oraz serca, profilaktykę należy rozpocząć od

gancyklowiru podawanego dożylnie, który po 8 tygodniach (jelito cienkie) lub gdy tylko jest to możliwe (wątroba, płuco, serce), należy zamienić na VGC podawany doustnie.

Według międzynarodowych wytycznych opublikowanych przez TSI w 2013 roku, w postępowaniu profilaktycznym w zakażeniu CMV dopuszcza się terapię wyprzedzającą (ang. *pre-emptive therapy*), leczenie profilaktyczne z użyciem leków przeciwwirusowych lub terapię hybrydową. W ramach profilaktyki zakażenia CMV, TSI z 2013 roku zaleca stosowanie walgancyklowiru w formie doustnej (tabletki lub roztwór doustny) w dawce wyznaczonej na podstawie algorytmu uwzględniającego powierzchnię ciała dziecka oraz funkcje nerek. Ze względu na możliwość wystąpienia DNA-emi rekomendowane jest monitorowanie wiremii przez okres 4 do 6 miesięcy od przeszczepu narządu mięszowego. Częstość monitorowania powinna być dostosowana do rodzaju profilaktyki (doustna, dożylna), leczenia immunosupresyjnego (w tym indukcji zubożającej krew w komórki T) oraz zgodna ze standardami postępowania profilaktycznego.

Posumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących profilaktyki zakażenia CMV u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
AASLD-AST 2013 [39]	U chorych dzieci D+/B- po przeszczepie wątroby w ramach terapii profilaktycznej zaleca się dożylnie podawanie gancyklowiru. Nie istnieją standardy postępowania profilaktycznego w przypadku chorych dzieci D-/B-.	1A
AST-ASTS 2013 [40]	Profilaktyka przeciwwirusowa może być podawana wszystkim chorym po przeszczepie, u których występuje ryzyko zakażenia wirusem CMV, w celu zapobiegania wystąpieniu cytomegalii.	
	Profilaktyka przeciwwirusowa powinna zostać wdrożona w przeciągu 10 dni od przeszczepu.	I*
	U chorych po przeszczepie nerki preferowane jest stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej z użyciem: VGC p.o., GC p.o., GC i.v. lub walacyklowiru p.o. przez okres 6 miesięcy.	I*
	U chorych po przeszczepie trzustki wątroby, serca, lub nerki/trzustki preferowana jest stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej z użyciem: VGC p.o., GC p.o. lub GC i.v. przez okres 3 miesięcy.	I*
	Długość leczenia chorych po przeszczepie narządu trzustki, wątroby, serca lub nerki i trzustki może zostać wydłużona do 6 miesięcy.	III*
	U chorych po przeszczepie płuca lub płuca i serca zalecana jest profilaktyka przeciwwirusowa z użyciem VGC p.o. lub GC i.v. przez okres 12 miesięcy.	I*
Długość leczenia chorych po przeszczepie płuca lub serca i płuca może zostać wydłużona do ponad 12 miesięcy.	II-2*	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	U chorych po przeszczepie serca, płuca lub płuca i serca dopuszcza się stosowanie terapii przeciwwirusowej w skojarzeniu z immunoglobuliną anti-CMV.	II-2*
	U chorych po przeszczepie jelita zalecana jest profilaktyka przeciwwirusowa z użyciem VGC p.o. lub GC i.v. przez okres 3-6 miesięcy.	III*
	Rekomendacje dotyczące leczenia profilaktycznego lub terapii wyprzedzającej w zakażeniu CMV w populacji dorosłych mogą być ekstrapolowane na populację pediatryczną pod warunkiem weryfikacji poniżej wymienionych założeń.	b/d
	Leczenie oraz postępowanie profilaktyczne w zakażeniu CMV u dzieci powinno być prowadzone z użyciem gancyklowiru w formie dożylniej (zawłaszcza u młodszych dzieci).	II-1*
	Walgancyklowir w postaci doustnej może być stosowany w leczeniu lub postępowaniu profilaktycznym, w zakażeniu CMV u dzieci ze stabilnym stanem klinicznym, które otrzymały leczenie wstępne w postaci dożylnego gancyklowiru.	III*
	Czas podawania dożylnego gancyklowiru w ramach profilaktyki CMV u dzieci zależy od szpitala i waha się od 14 dni do 3 miesięcy, jednakże nie istnieje jeden sposób postępowania w wyznaczaniu optymalnego czasu jej trwania.	II-2*
	Czas trwania leczenia dożylnym gancyklowirem u dzieci, w niektórych przypadkach może zwiększać ryzyko wystąpienia zakażenia krwi związanego z zastosowaniem drenu. Ryzyko zakażenia zależy także od innych czynników, które różnią się pomiędzy szpitalami i należą do nich m.in. rodzaj przeszczepianego narządu, doświadczenie ośrodka w leczeniu cytomegalii w populacji pediatrycznej, rodzaj leczenia immunosupresyjnego oraz stanowisko ośrodka dotyczące leczenia profilaktycznego w zakażeniu wirusem EBV.	III*
CCHMC 2013 [44]	<p>U dzieci z grupy umiarkowanego do wysokiego ryzyka w celu profilaktyki zakażeń CMV rekomendowane jest następujące postępowanie terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy B+ lub D+/B- (ryzyko umiarkowane/wysokie) po przeszczepie nerki: <ul style="list-style-type: none"> • VGC p.o., przez okres 3-6 miesięcy; ⊗ chorzy B+ lub D+/B- (ryzyko umiarkowane/wysokie) po przeszczepie wątroby: <ul style="list-style-type: none"> • GC i.v. raz na dobę do momentu, kiedy możliwe będzie doustne stosowanie VGC, do 120 dni po przeszczepie; ⊗ chorzy B+ lub D+/B- (ryzyko umiarkowane/wysokie) po przeszczepie serca: <ul style="list-style-type: none"> • GC i.v. raz na dobę do momentu, kiedy możliwe będzie doustne stosowanie VGC, do 6 miesięcy po przeszczepie; ⊗ chorzy B+ lub D+/B- (ryzyko wysokie) po przeszczepie płuca: <ul style="list-style-type: none"> • GC i.v. raz na dobę do momentu, kiedy możliwe będzie doustne stosowanie VGC, do 12 miesięcy po przeszczepie; ⊗ chorzy B+ lub D+/B- (ryzyko wysokie) po przeszczepie jelita cienkiego: <ul style="list-style-type: none"> • GC i.v. raz na dobę przez 8 tygodni, następnie VGC p.o., do 6 miesięcy po przeszczepie. 	b/d
CPS 2013 [42]	<p>W ramach postępowania profilaktycznego w zakażeniu CMV rekomendowane jest stosowanie gancyklowiru w postaci dożylniej w monoterapii lub w skojarzeniu z immunoglobuliną anti-CMV podawaną dożylnie.</p> <p>U starszych dzieci z niskim lub umiarkowanym ryzykiem istnieje możliwość leczenia profilaktycznego z użyciem walgancyklowiru.</p> <p>Standardowy czas leczenia profilaktycznego wynosi 3 miesiące. W zależności od ośrodka może wahać się od 2 tygodni do 6 miesięcy.</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
TTS 2013 [51]	U chorych po przeszczepie narządu mięszszowego wysokiego ryzyka preferowane jest stosowanie profilaktyki uniwersalnej nad leczeniem wyprzedzającym.	Silny, wysoka
	U chorych D+/B- po przeszczepie nerki preferowane jest stosowanie postępowania profilaktycznego przez okres 6 miesięcy.	Silny, wysoka
	Długość leczenia profilaktycznego u chorych po przeszczepie wątroby, serca lub trzustki powinna wynosić:	
	• 3 miesiące;	Silny, średnia
	• 6 miesięcy.	Silny, niska
	U chorych poddanych przeszczepowi wysp trzustkowych zaleca się prowadzenie postępowania profilaktycznego przez okres 3 miesięcy.	Słaby, niska
	U chorych D+/B- po przeszczepie płuca zaleca się stosowanie profilaktyki przez okres od 6 do 12 miesięcy.	Silny, średnia
	U chorych D+/B- po przeszczepie płuca zaleca się stosowanie profilaktyki przez minimum 6 miesięcy.	Słaby, niska.
	W ramach profilaktyki zakażeń wirusem CMV u dzieci stosowana jest terapia wyprzedzająca, profilaktyka lekami przeciwwirusowymi lub terapia hybrydowa (profilaktyka CMV z zastosowaniem leku przeciwwirusowego przez 2 do 12 tygodni, a następnie monitorowanie wiremii).	b/d
	U dzieci z wysokim ryzykiem zakażenia CMV ze względu na znaczne nasilenie immunosupresji (np. w terapii antylimfocytarnej) należy rozważyć profilaktykę z użyciem leku przeciwwirusowego (walgancyklowiru lub gancyklowiru).	Słaby, niska
	U dzieci powyżej 3. miesiąca życia w profilaktyce CMV zaleca się stosowanie walgancyklowiru w postaci doustnej. Dawka VGC wyznaczana jest w oparciu o powierzchnię ciała dziecka oraz funkcjonowanie nerek.	Silny, średnia
	U dzieci poniżej 3. miesiąca życia w celu profilaktyki zakażenia CMV dopuszcza się stosowanie walgancyklowiru w postaci doustnej (m.in. w postaci roztworu doustnego) w dawce 16 mg/kg podawanego co 12 godzin (wartość dawki walgancyklowiru została ekstrapolowana z badań nad wrodzonym zakażeniem wirusem CMV u niemowląt).	Słaby, niska
	Dane z badań retrospektywnych potwierdzają skuteczność terapii wyprzedzającej, profilaktyki uniwersalnej oraz terapii hybrydowej. Doniesienia te wymagają jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.	Silny, średnia
W trakcie postępowania profilaktycznego zaleca się monitorowanie wiremii ze względu na ryzyko pojawienia się DNA-emi. Częstość monitorowania powinna być dostosowana do rodzaju profilaktyki (doustna, dożylna), leczenia immunosupresyjnego (w tym indukcji produktami krwiopochodnymi zubożonymi w komórki T) oraz zgodna ze standardami postępowania profilaktycznego.	Słaby, niska	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	<p>U dzieci z grupy umiarkowanego do wysokiego ryzyka w celu profilaktyki zakażeń CMV rekomendowane są następujące postępowania terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy D+/B- (ryzyko umiarkowane/wysokie) po przeszczepie nerki: <ul style="list-style-type: none"> • terapia hybrydowa (GC i.v. lub VGC p.o., podawany przez 2-4 tygodni połączony z monitorowaniem sekwencyjnym) lub • postępowanie profilaktyczne (GC i.v. lub VGC p.o. przez okres 3-6 miesięcy); ⊗ chorzy D+/B- (ryzyko umiarkowane/wysokie) po przeszczepie wątroby: <ul style="list-style-type: none"> • terapia hybrydowa (GC i.v. lub VGC p.o., podawany przez 2 tygodnie połączony z monitorowaniem sekwencyjnym (FDA nie rekomenduje stosowania VGC u chorych po przeszczepie wątroby) lub • postępowanie profilaktyczne (GC i.v. lub VGC p.o., przez okres 3-4 miesięcy lub • terapia wybiórcza; ⊗ chorzy D+/B- (ryzyko wysokie) po przeszczepie serca: <ul style="list-style-type: none"> • terapia hybrydowa (GC i.v. lub VGC p.o., podawany przez 4 tygodnie połączony z monitorowaniem sekwencyjnym) lub • postępowanie profilaktyczne (GC i.v. lub VGC p.o., przez okres 3 miesiące); • według opinii niektórych ekspertów w tej grupie chorych należy rozważyć włączenie leczenia skojarzonego z immunoglobuliną anti-CMV; ⊗ chorzy D+/B- (ryzyko wysokie) po przeszczepie płuca: <ul style="list-style-type: none"> • postępowanie profilaktyczne (GC i.v. lub VGC p.o., przez okres 3-6 miesięcy); • u chorych, u których oprócz terapii przeciwwirusowej zastosowano monitorowanie sekwencyjne istnieje możliwość skrócenia postępowania profilaktycznego; ⊗ chorzy D+/B- (ryzyko wysokie) po przeszczepie jelita cienkiego: <ul style="list-style-type: none"> • postępowanie profilaktyczne (GC i.v. lub VGC p.o., w skojarzeniu z immunoglobuliną anti-CMV przez okres 3-12 miesięcy). 	b/d
BTS 2011 [41]	<p>W przypadku, gdy zarówno dawca jak i biorca są seronegatywni, należy podawać krew oraz produkty krwiopochodne pozbawione leukocytów, celem minimalizacji ryzyka zakażenia pierwotnego.</p>	1A
	<p>Biorcy seronegatywni, którzy otrzymali narząd od dawcy seropozytywnego powinni otrzymać leczenie profilaktyczne, celem uniknięcia zakażenia pierwotnego.</p>	
	<p>U biorców nerki, serca, lub wątroby rekomendowane jest stosowanie:</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ VGC p.o. przez co najmniej 100 dni (przeszczep nerki) lub przez 100 dni (przeszczep wątroby lub serca); 	1A
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ GC i.v. przez 28 dni (przeszczep nerki); ⊗ VGC p.o. przez 200 dni (przeszczep nerki); ⊗ walacyklowiru p.o. przez 90 dni (przeszczep nerki); ⊗ GC i.v. przez 28 dni (przeszczep serca) lub 100 dni (przeszczep wątroby); ⊗ GC i.v., a następnie VGC p.o. przez 60 dni (przeszczep serca). 	2B
<p>U biorców nerki lub wątroby, którzy osiągnęli poziomy predykcje cytomegalii sugerowane jest seryjne monitorowanie poziomu wirerii oraz leczenie VGC p.o. lub GC i.v.</p>	2A	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	U biorców serca, którzy osiągnęli poziomy predykcje cytomegalii sugerowane jest seryjne monitorowanie poziomu wirerii oraz leczenie GC i.v.	2C
	U biorców nerki/trzustki rekomendowane jest stosowanie:	
	* VGC p.o przez 100-200 dni;	1C
	* GC i.v. przez 28 dni; * walacyklowiru p.o przez 90 dni.	2C
	U biorców nerki/trzustki, którzy osiągnęli poziomy predykcje cytomegalii sugerowane jest seryjne monitorowanie poziomu wirerii oraz leczenie GC i.v.	2B
	U biorców płuca rekomendowane jest stosowanie doustnego VGC przez 100- 360 dni.	1B
KHA-CARI 2011 [50]	Profilaktyka zakażeń wirusem CMV jest rekomendowana u biorców nerki, ze względu na istotne obniżenie ryzyka cytomegalii w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia (obniżenie ryzyka względnego o odpowiednio 50% i 40%).	I [^]
	U biorców nerki, zalecane jest stosowanie leków przeciwwirusowych (VGC p.o., walacyklowiru p.o. lub GC i.v.).	II [^]
	Nie zaleca się dodawania immunoglobuliny anti-CMV do terapii profilaktycznej z użyciem leków przeciwwirusowych ze względu na brak dowodów potwierdzających korzyści terapii skojarzonej.	I [^]
	Na podstawie oceny statusu serologicznego wykonanego przed transplantacją, profilaktyka zakażeń wirusem CMV zalecana jest u chorych: * D+ i R+; * D+ i B-; * D-/B+.	b/d
	U biorców D+/B- po przeszczepieniu nerki, rekomendowane jest wydłużenie profilaktyki zakażeń wirusem CMV z 3 do 6 miesięcy, jeśli w istotny sposób obniży to ryzyko wirerii lub rozwoju cytomegalii.	b/d
	W badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem CMV, stosuje się następujące dobowe dawki leków przeciwwirusowych: * VGC p.o. 900 mg; * doustny walacyklowir 3200 mg; * GC** i.v. 5-10 mg/kg średnio przez 14 dni	III i IV [^]
	Profilaktyka zakażeń wirusem CMV jest wskazana w przypadku stosowania przeciwciał usuwających limfocyty T oddzielnie w stosunku do profilaktyki opisanej powyżej.	
KDIGO 2009 [47]	W ramach postępowania profilaktycznego u dzieci i dorosłych po przeszczepie nerki rekomendowana jest profilaktyka farmakologiczna (z wyjątkiem przypadku, gdy zarówno biorca jak i dawca są seronegatywni) z użyciem doustnego GC lub VGC przez okres 3 miesięcy od transplantacji.	1B
	U chorych leczonych przeciwciałami zubożającymi krew w komórki T rekomendowane jest postępowanie profilaktyczne trwające 6 tygodni.	1C
CSTCW 2005 [43]	U biorców seronegatywnych, którzy otrzymali nerkę, wątrobę, trzustkę, serce, płuco lub płuco-serce od dawcy seropozytywnego preferowane jest wdrożenie profilaktyki uniwersalnej niż leczenia wyprzedzającego. W ramach profilaktyki uniwersalnej rekomendowane jest stosowanie:	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ GC p.o. podawanego w dawce 3 g/dobę (przeszczep nerki, serca, trzustki lub wątroby); ⊗ VGC p.o. podawanego w dawce 900 mg/dobę (przeszczep nerki, serca, trzustki lub wątroby); ⊗ GC p.o. w dawce 5 mg/kg/dobę (przeszczep nerki); ⊗ walacyklowiru p.o. w dawce 8 g/dobę (przeszczep nerki). 	AI
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ GC i.v. w dawce 5 mg/kg/dobę (przeszczep serca, trzustki lub wątroby); ⊗ VGC i.v. w dawce 900 mg/dobę (przeszczep płuca lub płuca i serca); ⊗ wydłużenie postępowania profilaktycznego do 6 miesięcy (przeszczep płuca lub płuca i serca); 	BII
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ GC i.v. w dawce 5 mg/kg/dobę lub 3 razy w tygodniu; (przeszczep płuca lub płuca i serca) 	BIII
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dodawanie do leków przeciwwirusowych immunoglobuliny anty-CMV - niektóre ośrodki (przeszczep płuca lub płuca i serca). 	CII

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne AASLD-AST 2013:

Poziom rekomendacji:

1 – silna rekomendacja oparta na dowodach naukowych wysokiej jakości, spodziewanych wyników leczenia chorego oraz efektywności kosztowej

Siła dowodu:

A – dowody o wysokiej sile, istnieje małe prawdopodobieństwo, że wyniki dalszych badań mogą wpłynąć na zmianę rekomendacji

Wytyczne BTS 2011:

Poziom rekomendacji:

1 – rekomendacja

2- proponowany sposób postępowania

Siła dowodu:

A – dowody naukowe o wysokiej sile

B – dowody naukowe o umiarkowanej sile

C – dowody naukowe o niskiej sile

Wytyczne KDIGO 2009:

Poziom rekomendacji:

1 – rekomendacja, postępowanie może być zastosowana w większości przypadków

Siła dowodu:

B – dowody naukowe o umiarkowanej sile, rzeczywisty efekt jest zbliżony do efektu estymowanego, ale istnieje prawdopodobieństwo, że mogą się różnić

C – dowody naukowe o niskiej sile, efekt rzeczywisty może różnić się od efektu estymowanego

Wytyczne CSTCW 2005:

Poziom rekomendacji:

A – silne dowody potwierdzające skuteczność oraz znaczną korzyść kliniczną

B – silne lub u potwierdzające dowody dotyczące skuteczności, ale ograniczona korzyść kliniczna

C – niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub konsekwencje działań niepożądanych przewyższają skuteczność terapii lub zbyt wysoki koszt profilaktyki farmakologicznej lub dostępne są inne terapie

D- umiarkowane dowody świadczące o braku skuteczności lub o działaniach niepożądanych

Siła dowodu:

I – dowody pochodzące z co najmniej jednego dobrze przeprowadzonego badania klinicznego

II – dowody pochodzące z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji lub kohortowego lub kliniczno-kontrolnego; badań analitycznych (preferowane są

badania wielośrodkowe), serie przypadków, eksperymenty niekontrolowane, w których przedstawiono krytyczne informacje

III – dowody pochodzące z opinii ekspertów, badania opisowe, raporty ze spotkań ekspertów

Wytyczne TTS 2013:

Poziom rekomendacji i siła dowodu:

Silna rekomendacja, silna siła dowodu – efekty korzystne wyraźnie przewyższające efekty szkodliwe lub odwrotnie, dowody pochodzące z badań RCT lub umiarkowanie silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych nieobarczonych błędem systematycznym

Silna rekomendacja, średnia siła dowodów – efekty korzystne wyraźnie przewyższające efekty szkodliwe lub odwrotnie; dowody pochodzące z badań RCT z istotnymi ograniczeniami (niepójne wyniki, błędy metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub umiarkowanie silne dowody pochodzące z badań obserwacyjnych nieobarczonych błędem systematycznym

Słaba rekomendacja, niska siła dowodów – oparta na dowodach naukowych o niskiej jakości, niepewność oszacowanych wyników dotyczących efektów korzystnych, niekorzystnych oraz obciążenia błędem mogą być wyrównane; dowody oparte, na co najmniej jednym krytycznym punkcie końcowym, pochodzącym z badań obserwacyjnych, badań RCT z poważnymi błędami metodologicznymi lub z dowodów pośrednich

*w dokumencie AST-ASTS 2013 nie podano objaśnienia podanych poziomów rekomendacji oraz siły dowodów

**doustny gancyklowir nie jest dostępny w Australii

^w wytycznej nie przedstawiono w jaki sposób należy interpretować siłę dowodu

i.v. – ang. *intravenous*, dożylnie; p.o. – łac. *per os*, doustnie

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych [39, 40, 41, 42, 43, 44, 47, 50, 51]

3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w profilaktyce zakażenia wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w profilaktyce zakażeń wirusem CMV u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych:

- ⊕ Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS – francuska agencja oceny technologii medycznych) z 2013 roku, dotycząca finansowania produktu leczniczego Rovalcyte® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz w postaci tabletek powlekanych [46];
- ⊕ Rekomendacja *All Wales Medicines Strategy Grup* (AWMSG – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2011 roku, dotycząca finansowania produktu leczniczego Valcyte® w postaci proszku do sporządzenia roztworu doustnego [38];
- ⊕ Rekomendacja AWMSG z 2011 roku dotycząca finansowania produktu leczniczego Valcyte® w postaci tabletek [37];
- ⊕ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2010 roku, dotycząca finansowania produktu leczniczego Valcyte® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz w postaci tabletek powlekanych [48];
- ⊕ Rekomendacja SMC z 2003 roku dotycząca, finansowania produktu leczniczego Valcyte® w postaci tabletek [49].

Walgancyklowir otrzymał 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania zarówno w postaci tabletek jak i roztworu doustnego.

W roku 2013 HAS, w oparciu o wyniki oceny skuteczności i koszty leczenia, wydała pozytywną opinię odnośnie finansowania leku Rovalcyte® (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzenia roztworu doustnego oraz tabletek powlekanych we wskazaniach zgodnych z ChPL, m.in. w postępowaniu profilaktycznym zakażeń CMV u chorych D+/B- po przeszczepieniu narządu mięszzowego.

Z kolei SMC w 2010 roku wydało pozytywną opinię dotyczącą 200. dniowej terapii z użyciem walgancyklowiru w postaci tabletek lub proszku do sporządzenia roztworu doustnego w profilaktyce zakażenia CMV u chorych po przeszczepie nerki. Decyzja SMC z 2010 roku została oparta na badaniu klinicznym, w którym wykazano przewagę terapii trwającej 200 dni względem terapii trwającej 100 dni. SMC wydało również pozytywną rekomendację dla VGC w 2003 roku, która dotyczyła finansowania profilaktyki zakażeń wirusem CMV u chorych po przeszczepieniu narządu mięszzowego. W swojej decyzji SMC podkreśliło, iż rzadziej podawany walgancyklowir (przyjmowany raz na dobę) w porównaniu z dotychczas stosowaną terapią (przyjmowanie leku trzy razy na dobę) jest wygodniejszą praktyką dla chorego oraz zwiększa prawdopodobieństwo przestrzegania zasad stosowania leku.

Walgancyklowir w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego oraz w postaci tabletek otrzymał również 2 negatywne rekomendacje wydane przez AWMSG w 2011 roku. Natomiast Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznej nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Valcyte® w postaci tabletek w ramach 200. dniowego postępowania profilaktycznego zakażeń wirusem CMV u chorych D+/B- po przeszczepie nerki. AWMSG uważa również za niezasadne finansowanie tego leku w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w profilaktyce zakażeń wirusem CMV u chorych po przeszczepie nerki, którzy nie mogą przyjmować walgancyklowiru w postaci tabletek doustnych lub z klirenssem kreatyniny poniżej 10 ml/min. W przypadku obydwu negatywnych rekomendacji nie podano uzasadnienia powyższych decyzji.

Szczegółowe podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 4.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w profilaktyce zakażeń CMV u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Przeszczep narządów mięszzowych		
HAS 2013 [46]	Pozytywna	Rekomendacja: Komisja rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Revalcyte® (walgancyklowir) zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (w tym w postępowaniu profilaktycznym w zakażeniu CMV u chorych (D+/B-) po przeszczepie narządu mięszzowego). Powód: wynik oceny skuteczności i kosztów leczenia.
SMC 2003 [48]	Pozytywna	Rekomendacja: walgancyklowir jest rekomendowany w postępowaniu profilaktycznym w zakażeniu CMV u chorych (D+/B-) po przeszczepie narządu mięszzowego. Stosowanie walgancyklowiru raz na dobę poprawia wygodę stosowania oraz zwiększa

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
		prawdopodobieństwo stosowania go przez chorego zgodnie z zaleceniami. Ograniczenia: walgancyklowir powinien być stosowany jedynie przez lekarzy w wyspecjalizowanych ośrodkach transplantologii lub leczenia zakażeń. Powód: b/d.
Przeszczep nerki		
AWMSG 2011a [38]	Negatywna	Rekomendacja: walgancyklowir (Valcyte®) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego nie jest rekomendowany w 200. dniowym postępowaniu profilaktycznym w zakażeniu wirusem CMV u chorych (D+/B-) po przeszczepie nerki, którzy nie mogą przyjmować tabletek lub z kliresem kreatyniny < 10 ml/min. Powód: b/d.
AWMSG 2011b [37]	Negatywna	Rekomendacja: walgancyklowir (Valcyte®) w postaci tabletek nie jest rekomendowany w 200. dniowym postępowaniu profilaktycznym w zakażeniu wirusem CMV u chorych (D+/B-) po przeszczepie nerki. Powód: b/d.
SMC 2010 [49]	Pozytywna	Rekomendacja: walgancyklowir (Valcyte®) jest rekomendowany w profilaktyce zakażenia wirusem CMV trwającym 200. dni u chorych (D+/B-) po przeszczepie nerki. Ograniczenia: leczenie walgancyklowirem powinno być prowadzone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorych po przeszczepie narządu. Powód: w badaniach klinicznych potwierdzono istotną redukcję w ilości wystąpienia przypadków cytomegalii u chorych leczonych przez 200 dni względem chorych leczonych 100 dni.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [37, 38, 46, 48, 49]

3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące profilaktyki zakażenia wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument, opublikowany przez polskie organizacje, opisujący aktualne standardy postępowania profilaktycznego w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców poddawanych przeszczepie narządów mięszowych (bez podziału na grupy wiekowe):

- ⊕ Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (PTT), Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych pochodzące z 2010 roku [45].

Według polskich wytycznych wydanych w 2010 roku, głównym celem profilaktyki zakażenia CMV od momentu transplantacji jest obniżenie częstości zakażeń, eliminacja efektów

bezpośrednich i pośrednich zakażenia CMV, zapobieganie objawom klinicznym oraz zakażeniom innymi wirusami z grupy *Herpes*, do których należą: wirus Epsteina-Barra, wirusy rumienia nagłego, wirus opryszczki oraz wirus ospy wietrznej-półpaśca. Wadami profilaktyki zakażenia są: opóźniona odpowiedź układu immunologicznego biorcy, późne zakażenie CMV oraz oporność na lek, której powodem jest wystąpienie mutacji genowej.

Profilaktyka uniwersalna polecana jest u chorych wysokiego ryzyka (D+/B- lub B+) natomiast terapia wybiórcza powinna być stosowana u chorych z mniejszym ryzykiem wystąpienia zakażenia CMV.

W profilaktyce uniwersalnej leczenie farmakologiczne należy włączyć w ciągu 10 dni po transplantacji i powinno być ono stosowane od 3 do 6 miesięcy. Czas trwania terapii jest dobierany indywidualnie i zależy od: wielkości immunosupresji, stosowania indukcji przeciwciałami anylimfocytarnymi, rodzaju przeszczepianego narządu oraz statusu serologicznego biorcy i dawcy. W profilaktyce zakażenia CMV u chorych po przeszczepie płuca lub jelita cienkiego zaleca się stosowanie leczenia profilaktycznego od 6 do nawet 12 miesięcy.

W leczeniu farmakologicznym zastosowanie znalazł:

- ⊗ walgancyklowir, w postaci doustnej, stosowany jest u chorych po przeszczepie nerki, trzustki, wątroby, serca, płuca oraz jelita cienkiego;
- ⊗ gancyklowir stosowany jest u chorych po przeszczepie nerki, trzustki, wątroby, serca płuca lub jelita cienkiego. Od 2004 roku, w związku z wprowadzeniem walgancyklowiru stosowany jest jedynie w postaci dożylniej;
- ⊗ walacyklowir stosowany u chorych po przeszczepie nerki;
- ⊗ dożylna hiperimmunoglobulina anty-CMV stosowana w skojarzeniu z dożylnym gancyklowirem u chorych po przeszczepie serca, płuca lub jelita cienkiego.

Dawki stosowanych leków przeciwwirusowych dostosowywane są do klirensu kreatyniny leczonego chorego. U dzieci leczonych gancyklowirem należy monitorować stężenie leku we krwi ze względu na szybszy niż u dorosłych metabolizm i wydalanie. W przypadku przedłużającej się terapii i/lub profilaktyki zakażenia CMV u dzieci stosuje się walgancyklowir w postaci doustnej. W celu precyzyjnego dostosowania leku zaleca się stosowanie walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego, która dostępna jest w Polsce w ramach importu docelowego.

3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków w profilaktyki zakażenia wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów opisujących aktualne rekomendacje opublikowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), opisujące aktualne rekomendacje Prezesa AOTMiT, opinię oraz stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT oraz stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTMiT dotyczące finansowania leków stosowanych w postępowaniu profilaktycznym w zakażeniu wirusem CMV u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych:

- ⊕ Opinia Rady Przejrzystości AOTM nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolium, sulfamethoxazolium + trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [32];
- ⊕ Rekomendacja Prezesa AOTM nr 152/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte® (valgancyklowir), roztwór doustny a 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV [33];
- ⊕ Stanowisko Rady Przejrzystości AOTM nr 228/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Valcyte® (valgancyklowir) pod postacią roztworu doustnego a 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV – przy założeniu, że wykorzystano u chorego dostępne alternatywne

metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod [36];

- ⊗ Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM nr 62/2011 z dnia 18 lipca 2011 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych, technologii lekowej Valcyte® (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń CMV u chorych po poddawanym przeszczepieniom nerek w okresie do 200. dnia po przeszczepie [35];
- ⊗ Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM nr 12/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania walgancyklowiru (Valcyte®) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięsaszowych przez okres do 100 dni po przeszczepie [34].

Prezes AOTMiT w 2013 roku wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do wydania zgody na import docelowy produktu leczniczego Valcyte® (walgancyklowir) w postaci roztworu doustnego 50 mg/ml m.in. we wskazaniu: stan po przeszczepieniu wątroby ze współistnieniem zakażenia CMV, przy założeniu, że wykorzystano u chorego dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Rekomendacja Prezesa została oparta o stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT wydane w 2013 roku dotyczące ww. zgody na import docelowy produktu leczniczego Valcyte®.

Dodatkowo w 2013 roku Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania walgancyklowiru w zapobieganiu i leczeniu zakażeń wirusem CMV po transplantacji narządów i szpiku u dzieci do 18. roku życia oraz w zakażeniach wirusem CMV u chorych poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek w profilaktyce po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie.

Rada Konsultacyjna wydała 2 pozytywne stanowiska dotyczące finansowania walgancyklowiru. W 2011 roku Rada Konsultacyjna AOTMiT wydała pozytywne stanowisko odnośnie zakwalifikowania do świadczeń gwarantowanych 200. dniowego leczenia walgancyklowirem w postępowaniu profilaktycznym w zakażeniu CMV u chorych po przeszczepie nerki. Z kolei w roku 2009 Rada Konsultacyjna wydała pozytywne stanowisko dotyczącą finansowania produktu leczniczego Valcyte® w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii w chorych do 100 dni po przeszczepie narządu mięsaszowego.

Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania valgancyklowiru przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w postępowaniu w profilaktycznym w zakażeniu CMV u chorych poddawanych przeszczepom narządów miękkich

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Valgancyklowir		
Rada Przejrzystości AOTMiT 2013a [32]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających m.in. valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ (m.in. w zapobieganiu zakażeń wirusem CMV po transplantacji narządów u dzieci do 18 roku życia).</p> <p>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.</p>
Prezes AOTMiT 2013 [33]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia chorego (import docelowy), produktu leczniczego Valcyte® (valgancyclovirum), roztwór doustny 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV, przy założeniu, że wykorzystano u chorego dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte® (valganciclovirum) w roztworze doustnym 50 mg/ml we wskazaniach wymienionych w zleceniu przy założeniu, że wykorzystano u chorego dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, z wyłączeniem wskazania atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą.</p> <p>Leczenie stosowanym doustnie produktem leczniczym Valcyte® w roztworze doustnym 50 mg/ml, zarówno u osób dorosłych jak i u dzieci jest w wymienionych wskazaniach skuteczną alternatywą dla dożylnego podawania gancyklowiru, stosowanego z reguły w pierwszej linii leczenia. Valgancyklowir jako preparat stosowany doustnie charakteryzuje się wyższą biodostępnością w porównaniu z gancyklowirem, którego jest pochodną. W dostępnych źródłach istnieją dowody na porównywalną skuteczność podawania gancyklowiru i valgancyklowiru.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca finansowania leku	Rekomendacja
Rada Przejrzystości AOTMiT 2013b [36]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte® (valganciclovirum) w roztworze doustnym 50 mg/ml we wskazaniach wymienionych w zleceniu przy założeniu, że wykorzystano u chorego dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, z wyłączeniem jednakże wskazania atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą, mającego z punktu widzenia analizy retrospektywnej charakter jednostkowego zdarzenia klinicznego, bez podstaw do jego uogólniania.</p> <p>Uzasadnienie: Leczenie stosowanym doustnie produktem leczniczym Valcyte® w roztworze doustnym 50 mg/ml, zarówno u osób dorosłych jak i przede wszystkim u dzieci jest w wymienionych wskazaniach skuteczną alternatywą dla dożylnego podawania gancyklowiru, stosowanego z reguły w pierwszej linii leczenia. Walgancyklowir jako preparat stosowany doustnie charakteryzuje się wyższą przyswajalnością w porównaniu z gancyklowirem, którego jest pochodną. W dostępnych źródłach istnieją dowody na porównywalną skuteczność podawania gancyklowiru i walgancyklowiru.</p> <p>Nie zaleca się natomiast kruszenia tabletek zawierających walgancyklowir (dopuszczonych do obrotu w Polsce) celem przygotowania w ten sposób zawiesiny do podania dzieciom, ze względu na trudności precyzyjnego wówczas dawkowania leku. Niedogodność tego typu nie ma miejsca przy stosowaniu gotowego roztworu doustnego.</p>
Rada Konsultacyjna AOTMiT 2011 [34]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Valcyte® (walgancyklowir) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom nerek w okresie do 200. dnia po przeszczepie, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: w opinii Rady Konsultacyjnej przedłużone do 200 dni profilaktyczne stosowanie walgancyklowiru po transplantacji nerki zapobiega odległemu wystąpieniu bezpośrednich i pośrednich niepożądanych efektów zakażenia wirusem cytomegalii przy akceptowalnym, niższym od progu 3 x PKB <i>per capita</i>, wskaźniku efektywności kosztowej.</p>
Rada Konsultacyjna AOTMiT 2009 [35]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych walgancyklowiru (Valcyte®) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszkowych przez okres do 100 dni po przeszczepie, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują na podobną do gancyklowiru efektywność kliniczną w zakresie profilaktyki reakcji odrzucania lub utraty przeszczepu, cytomegalii oraz zespołu CMV, przy jednoczesnym zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa. Walgancyklowir jest obecnie jedynym podawanym doustnie lekiem zarejestrowanym w Polsce w profilaktyce zakażeń CMV u biorców narządów mięszkowych. W perspektywie 3 miesięcy zalecanej profilaktyki koszty są podobne do stosowanego dożylnie gancyklowiru. Wobec tego celowe jest finansowanie walgancyklowiru ze środków publicznych.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich rekomendacji [32, 33, 34, 35, 36]

4. Interwencja – walgancyklowir, proszek do sporządzania roztworu doustnego

Produkt leczniczy Valcyte® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 11 października 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Polska Sp. z o.o. Valcyte® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego w dawce 50 mg/ml [5] oraz w postaci tabletek 450 mg (charakterystykę VGC w postaci tabletek przedstawiono w rozdziale 5.1) [6].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) Valcyte® należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydy i nukleotydy (bez inhibitorów odwrotnej transkryptazy); kod ATC: J 05 AB 14 [5].

4.1. Działanie leku

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, wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2, ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8, wirus Epsteina-Barr, wirus ospy wietrznej i półpaśca oraz wirus zapalenia wątroby typu B [5].

Działanie wirusostatyczne gancyklowiru wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w wyniku:

- ⊕ kompetycyjnego zahamowania wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa z udziałem polimerazy DNA;
- ⊕ wbudowywania trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, co powoduje zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA [5].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Valcyte® wskazany jest:

- ⊗ w profilaktyce cytomegalii u niezakażonych wirusem cytomegalii dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18 lat), którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięszzowy od dawcy zakażonego CMV;
- ⊗ do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki u dorosłych chorych z AIDS [5].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Walgancyklowir po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Dawka doustna walgancyklowiru 900 mg podawana dwa razy na dobę jest równoważna dawce dożylniej 5 mg/kg mc gancyklowiru podawanej dwa razy na dobę [5].

Produkt leczniczy Valcyte® podaje się doustnie i w miarę możliwości należy go przyjmować podczas posiłków. Lek Valcyte®, w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, należy rozpuścić przed doustnym podaniem. Do opakowania załączone są dwa dozowniki do dawkowania doustnego, z podziałką co 25 mg do 500 mg. Zaleca się, aby chory używał dozownika [5].

4.3.1. Dorośli

Zalecaną dawką dla biorców przeszczepu nerki jest 900 mg raz na dobę. Dawkowanie powinno się rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować przez 100 dni po transplantacji. Stosowanie zapobiegawcze można kontynuować do 200 dni po przeszczepieniu [5].

W przypadku chorych po przeszczepie narządu mięszzowego innego niż nerka, zalecaną dawką jest 900 mg raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować przez 100 dni po transplantacji [5].

4.3.2. Dzieci i młodzież

Dla dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia), którym przeszczepiono narząd mięszzowy i u których występuje ryzyko rozwoju cytomegalii, zalecaną podawaną raz na dobę dawkę produktu Valcyte® oblicza się według poniższego wzoru, uwzględniającego powierzchnię ciała (BSA, ang. *body surface area*) oraz klirens kreatyniny wyliczony według wzoru Schwartz (Cl_{krS}) [5].

Dawka dla dziecka [mg] = 7 × BSA (wg wzoru Mostellera) × ClkrS (wg wzoru Schwartz)

Jeśli klirens kreatyniny wyliczony metodą Schwartz jest większy niż 150 ml/min/1,73 m², należy do wzoru podstawić maksymalną wartość: 150 ml/min/1,73 m² [5].

Powierzchnia ciała wg wzoru Mostellera:

$$BSA [m^2] = \sqrt{\frac{\text{wzrost [cm]} \times \text{masa [kg]}}{3600}}$$

Klirens kreatyniny wg wzoru Schwartz:

$$ClkrS [ml/min/1,73m^2] = \frac{k \times \text{wzrost [cm]}}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

Gdzie wartość k = 0,45: dla chorych w wieku <2 lat, 0,55 dla chłopców w wieku od 2 do 13 lat i dziewczynek w wieku od 2 do 16 lat [5].

U dzieci po przeszczepieniu nerki, zalecaną podawaną raz na dobę dawkę (7 x BSA x ClkrS) należy zastosować w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i stosować do 200 dni po przeszczepieniu. U dzieci po przeszczepieniu narządu mięszzowego innego niż nerka, zalecaną podawaną raz na dobę dawkę (7 x BSA x ClkrS) należy zastosować w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i stosować do 100 dni po przeszczepieniu [5].

Zalecane jest regularne kontrolowanie stężenia kreatyniny w surowicy, branie pod uwagę zmian we wzroście oraz masie ciała i dostosowywanie dawki do ww. kryteriów przez okres stosowania zapobiegawczego produktu [5].

Każdą wyliczoną dawkę należy zaokrąglić w górę do najbliższej wielokrotności 25 mg. Jeśli wyliczona dawka przekracza 900 mg, należy podać dawkę maksymalną 900 mg [5].

4.3.3. Chorzy z zaburzeniami czynności nerek

U chorych z zaburzeniami czynności nerek należy dokładnie kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny. Koniecznie jest dostosowanie dawki w zależności od Clkr, które przedstawione zostało w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Zalecane dawkowanie walgancyklowiru w zależności od klirensu kreatyniny

Clkr [ml/min]	Dawka początkowa VGC	Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza VGC
≥60	900 mg 2 razy na dobę	900 mg raz na dobę
40-59	450 mg 2 razy na dobę	450 mg raz na dobę
25-39	450 mg raz na dobę	225 mg raz na dobę
10-24	225 mg raz na dobę	125 mg raz na dobę
<10	200 mg 3 razy na tydzień (po dializie)	100 mg 3 razy na tydzień (po dializie)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Valcyte®* [5]

Klirens kreatyniny można wyliczyć szacunkowo na podstawie jej stężenia w surowicy, za pomocą następujących wzorów:

Klirens kreatyniny u mężczyzn:

$$Clkr [ml/min] = \frac{(140 - \text{wiek}[lata]) \times \text{masa ciała [kg]}}{72 \times (0,011 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy } [\mu\text{mol/l}])}$$

Klirens kreatyniny u kobiet:

$$Clkr \left[\frac{ml}{min} \right] = 0,85 \times \text{wartość Clkr u mężczyzn}$$

5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [25] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [30] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna

zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych opisujących aktualne standardy postępowania profilaktycznego zakażeń CMV u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) poddawanych przeszczepom narządów mięszowych oraz rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w profilaktyce zakażeń CMV u chorych w ww. wskazaniu.

Według większości odnalezionych wytycznych zagranicznych, zalecaną formą postępowania profilaktycznego w zakażeniu CMV u chorych po transplantacji (niezależnie od przeszczepianego narządu) jest terapia walgancyklowirem podawanym doustnie lub gancyklowirem podawanym dożylnie. Wśród innych leków wymienianych przez zagraniczne organizacje stosowanym w ramach profilaktyki CMV jest gancyklowir podawany doustnie (AST-ASTS 2013 [40], KDIGO 2009 [47] oraz CSTCW 2005 [43]) lub walacyklowir (AST-ASTS 2013 [40], BTS 2011 [41], KHA-CARI 2011 [50] oraz CSTCW 2005 [43]).

W polskich wytycznych PTT z 2010 roku [45] wśród leków stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce, w ramach profilaktyki zakażeń CMV wymienia się walgancyklowir w postaci doustnej (tabletki lub roztwór) oraz gancyklowir w postaci dożylnej.

Walgancyklowir otrzymał 3 pozytywne rekomendacje zagraniczne dotyczące finansowania we wskazaniach zgodnych z ChPL (HAS 2013 [46]) oraz w profilaktyce zakażeń CMV u chorych po przeszczepie nerki trwającej 200 dni (SMC 2010 [49]), a także w profilaktyce zakażeń CMV u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszowych (SMC 2003 [48]).

Pozytywne rekomendacje wydane przez AOTMiT dotyczące VGC w postaci tabletek powlekanych odnosiły się do zakwalifikowania leku we wskazaniu: profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepem nerek do 200. dnia po przeszczepie [35] oraz poddawanych przeszczepom narządów mięszowych do 100 dni po przeszczepie [34]. Odnaleziono również opinię Rady Przejrzystości z 2013 roku [32], w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających walgancyklowir m.in. we wskazaniu: zapobieganie zakażeń wirusem CMV po transplantacji narządów u dzieci do 18. roku życia. Ponadto Prezes AOTMiT w 2013 roku [33] wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do wydania zgody na import docelowy produktu Valcyte® w postaci roztworu doustnego we wskazaniu: stan po przeszczepieniu wątroby ze

współistnieniem zakażenia CMV, przy założeniu, że wykorzystano u chorego dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Nie odnaleziono polskich rekomendacji dotyczących finansowania innych leków w populacji docelowej.

Ponieważ walgancyklowir w postaci roztworu doustnego różni się jedynie postacią farmaceutyczną, w porównaniu z walgancyklowirem w postaci tabletek powlekanych, natomiast według odnalezionych wytycznych i rekomendacji są one traktowane jako leki równoważne, uznano za zasadne, uwzględnienie jako technologii opcjonalnej VGC w postaci tabletek powlekanych i przeprowadzenie oceny biorównoważności obydwu form walgancyklowiru względem siebie.

Na podstawie przedstawionej w powyższym rozdziale analizy stwierdzono, iż komparatorem dla walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego w profilaktyce zakażeń wirusem CMV u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia), niezakażonych tym wirusem, poddawanych przeszczepom narządów mięszowych od zakażonych dawców, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest **walgancyklowir 450 mg, w postaci tabletek powlekanych**.

5.1. Komparator – walgancyklowir, tabletki powlekane

Walgancyklowir w postaci tabletek powlekanych 450 mg jest substancją czynną produktu leczniczego Valcyte®. Wybrany komparator różni się od badanej interwencji jedynie postacią, dlatego też zarówno działanie jak i zarejestrowane wskazanie są takie same i zostały opisane w poprzednim rozdziale (Rozdział 4).

5.1.1. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Lek Valcyte® w postaci tabletek powlekanych zaleca się do stosowania jedynie, w przypadku gdy wyliczona dawka różni się nie więcej niż 10% od dawki możliwej do podania za pomocą tabletek (tabletki w dawce 450 mg) oraz jeżeli chory może połknąć tabletkę [6].

Schemat dawkowania leku Valcyte® w postaci tabletek u dorosłych chorych oraz u dzieci i młodzieży nie różni się od dawkowania zawiesiny doustnej i został przedstawiony w rozdziałach 4.3.1 oraz 4.3.2. Należy jednak zwrócić uwagę iż zalecaną formą farmaceutyczną leku w przypadku dzieci i młodzieży jest zawiesina doustna, gdyż umożliwia podawanie leku w dawce wyliczonej wg wzoru podanego w rozdziale 4.3.2. [6].

W przypadku chorych z zaburzeniami czynności nerek, tak samo jak w przypadku leku w postaci roztworu doustnego, konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od Clkr. Jednak ze względu na brak możliwości podania jednorazowej dawki mniejszej niż 450 mg, dawkowanie walgancyklowiru w postaci tabletek różni się od dawkowania tego leku w postaci roztworu doustnego, i zostało przedstawione w poniższej tabeli. Należy przy tym zwrócić uwagę, iż niezalecane jest stosowanie tej postaci leku w przypadku chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min [6].

Tabela 7.
Zalecane dawkowanie walgancyklowiru w zależności od klirensu kreatyniny

Clkr [ml/min]	Dawka początkowa VGC	Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza VGC
≥60	900 mg (2 tabletki) 2 razy na dobę	900 mg (2 tabletki) raz na dobę
40-59	450 mg (1 tabletki) 2 razy na dobę	450 mg (1 tabletki) raz na dobę
25-39	450 mg (1 tabletki) raz na dobę	450 mg (1 tabletki) co 2 doby
10-24	450 mg (1 tabletki) co 2 doby	450 mg (1 tabletki) 2 razy w tygodniu
<10	Niezalecana	Niezalecana

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Valcyte®* [6]

Wzór służący do wyliczania klirensu kreatyniny został podany w rozdziale dotyczącym opisu dawkowania walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego (Rozdział 4.3.3).

6. Analiza systemu refundacji

Walgancyklowir w postaci tabletek powlekanych znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.* (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [19].

Walgancyklowir w postaci tabletek powlekanych jest finansowany w zakresie wskazań (zakażenie wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięsaszowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie, zakażenie wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie) oraz w zakresie wskazań pozarejestacyjnych (zakażenie

wirusem cytomegalii u chorych poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie; zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie).

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania walgancyklowiru w postaci tabletek powlekanych.

Tabela 8.
Szczegóły dotyczące finansowania walgancyklowiru ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Valganciclovirum	Valcyte®, tabl. powl., 450 mg	60 tabl. (but.)	116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir - postaci do stosowania doustnego	5 562,0	5 840,1	5 941,6	ryczałt

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [19]

Walgancyklowir w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [19]. Jest on natomiast refundowany w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia chorego (import docelowy).

Wnioskowanym sposobem finansowania walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest *włączenie go do wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [19] we wskazaniu profilaktyki CMV u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18 lat) po przeszczepieniu narządu mięszzowego w okresie do 200 dni po przeszczepieniu nerki oraz do 100 dni po transplantacji innych niż nerki narządów mięszzowych.

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed),
- ⊗ Embase (przez Ovid),
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), *Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków*, FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLW MiPB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■, ■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.3.2 i 7.4.2

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (przeszczep, wirus cytomegalii) oraz interwencji badanej (walgancyklowir). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract* – streszczenie), *ti* (ang. *title* – tytuł), *ot* (ang. *original title* – oryginalny tytuł), *kw* (ang. *key word* – słowo kluczowe) i *tn* (ang. *trade name* – nazwa handlowa). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu

wyszukiwania. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.3.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne² z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [25]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli oraz dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażeni wirusem cytomegalii, poddawani przeszczepom narządów mięszowych od dawców zakażonych CMV;
- ⊕ **interwencja:** walgancyklowir podawany w formie roztworu doustnego (dawkowanie zgodne z *ChPL Valcyte*®);
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

² przeglądy spełniające kryteria Cook [7]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na cytomegalię z zespołem nabytego niedoboru odporności;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.3.3. Badania włączone

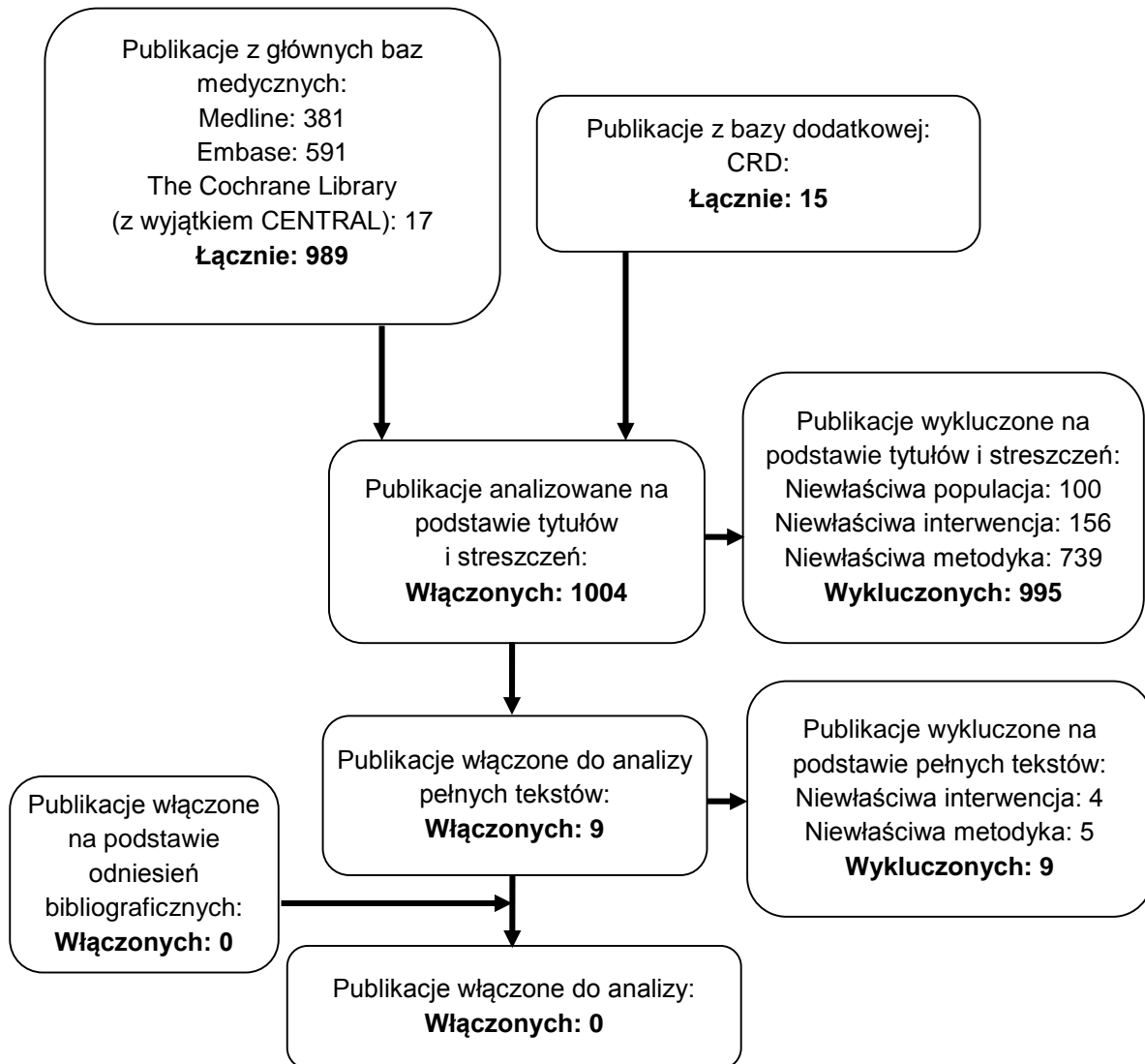
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 989 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 15 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), dlatego też zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.5.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [23]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale poniżej (Rozdział 7.4.2). Szczegółowy opis strategii przedstawiono w powyższym rozdziale (Rozdział 7.3.1).

W bazie The Cochrane Library wykorzystano podział trafień pod względem metodyki (uwzględniono wyłącznie bazę CENTRAL, która zawiera tylko badania pierwotne).

Na stronach EMA, *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla oceny biorównoważności walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu względem tabletek w leczeniu profilaktycznym zakażenia CMV chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio biorównoważność ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.3.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli oraz dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażeni wirusem cytomegalii, poddawani przeszczepom narządów mięszowych od dawców zakażonych CMV;
- ⊕ **interwencja:** walgancyklowir podawany w formie roztworu doustnego (dawkowanie zgodne z *ChPL Valcyte*®);
- ⊕ **komparator:** walgancyklowir podawany doustnie w formie tabletek (dawkowanie zgodne z *ChPL Valcyte*®);
- ⊕ **punkty końcowe:**
 - ⊙ ocena biorównoważności interwencji w stosunku do komparatora;
 - ⊙ częstość występowania zgonów;
 - ⊙ częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania pierwotne bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję względem komparatora, badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na cytomegalię z zespołem nabytego niedoboru odporności;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:** niezgodny z założonym, inny niż wyżej wymieniony;
- ⊕ **punkty końcowe:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** opracowania pogładowe, opisy przypadków, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

W celu uzupełnienia danych z badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej przeszukano także strony internetowe EMA, *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*, FDA oraz URPLWMIPB.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe (EMA, *Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*, FDA i URPLW MiPB). Bazy przeszukano dla opiniowanej interwencji, poszukiwano informacji dotyczącej niezależnej oceny bezpieczeństwa VGC podawanego doustnie zarówno w postaci roztworu jak i tabletek. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊕ **populacja:**
 - ⊙ dorośli oraz dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażeni wirusem cytomegalii, poddawani przeszczepom narządów mięszowych od dawców zakażonych CMV;
- ⊕ **interwencja:** walgancyklowir podawany doustnie w formie roztworu lub tabletek (dawkowanie zgodne z *ChPL Valcyte®*);
- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy zakażeni CMV;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności;
- ⊕ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1059 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 81 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 179 publikacji;
- ⊗ stronę internetową *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych*, w której odnaleziono 1 rekord;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 0 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje.

Do analizy włączono jedno badanie eksperymentalne typu *cross-over* porównujące biorównoważność oraz bezpieczeństwo walgancyklowiru podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek u dorosłych chorych po przeszczepie nerki – badanie *Pescovitz 2007* [54].

W wyniku przeszukania baz dodatkowych odnaleziono 2 publikacje zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa: dane ze strony *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [52], oraz dokument *FDA 2010* [53].

Dodatkowo w ramach uzupełnienia informacji na temat specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych ze stosowaniem walgancyklowiru włączono do analizy 2 dokumenty: *ChPL Valcyte® 50 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu doustnego* [5], *ChPL Valcyte® 450 mg, tabletki powlekane* [6].

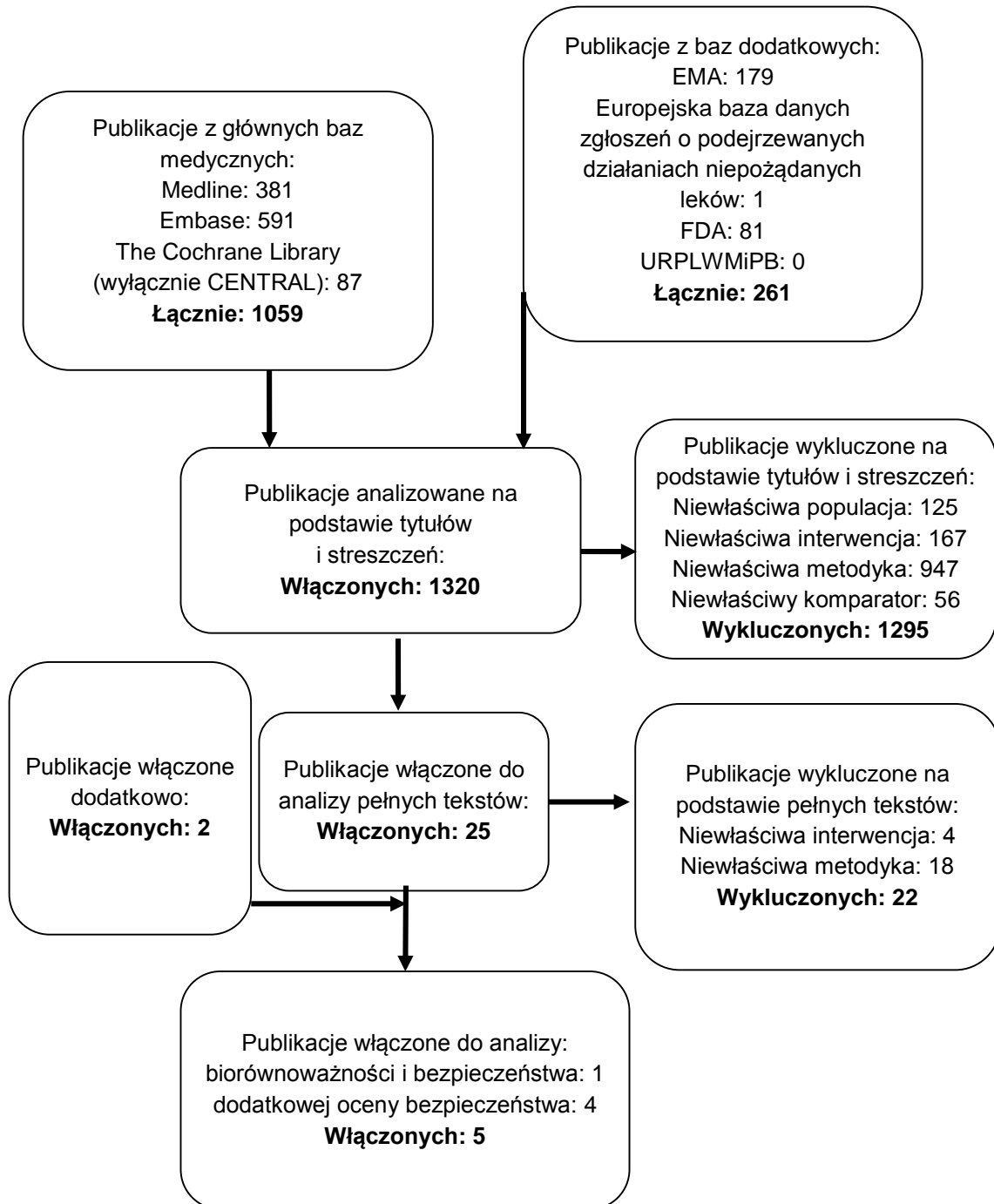
Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych nie odnaleziono żadnej publikacji opisującej zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne.

Na podstawie wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania odnoszącego się do populacji pediatrycznej, niemniej jednak biorąc pod

uwagę informacje zawartą w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Valcyte®* [5, 6] oraz odnalezione dane literaturowe (*Vaudry 2009* [31]) uznano, iż wyniki uzyskane w badaniach na dorosłych można ekstrapolować na populację pediatryczną. Można zatem przyjąć, iż wyniki uzyskane w niniejszej analizie będą miały przełożenie na całą populację docelową.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.5.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [23]

7.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [7]. W załączniku 11.6 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 23).

Według aktualnych standardów, badania eksperymentalne poddaje się ocenie w skali Jadad [16], natomiast wpływ jakości badań klinicznych (dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa) na wyniki poszczególnych punktów końcowych ocenia się w skali GRADE [14]. Jednakże analizowane badanie dotyczy analizy parametrów farmakokinetycznych w ramach oceny biorównoważności leków, dlatego też zarówno skala GRADE jak i skala Jadad nie mają zastosowania w takim przypadku. **Uznano iż ww. skale nie zostaną wykorzystane do oceny badania włączonego do analizy. Niemniej jednak uznano za odpowiednie przeprowadzenie oceny włączonego do analizy badania na podstawie europejskich wytycznych EMA 2010 [12], dotyczących prawidłowego przeprowadzania badań biorównoważności leków.**

7.6. Analiza statystyczna

Dla punktów końcowych mających na celu ocenę biorównoważności analizowano iloraz średnich parametrów tj. pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godzin (AUC_{0-24} , ang. *area under the plasma concentration curve from administration to 24h*) oraz maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max} , ang. *maximum plasma concentration*). Zgodnie z europejskimi oraz amerykańskimi zaleceniami [12, 13], aby uznać biorównoważność leków, średnia wartość parametru AUC_{0-24} oraz C_{max} powinny zawierać się w zakresie akceptacji 80-125% w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego, przy 90% przedziale ufności (tzw. zasada wzajemności).

W przypadku parametrów dotyczących bezpieczeństwa odstąpiono od obliczeń statystycznych, ponieważ grupy w badaniu są grupami zależnymi, gdyż ci sami chorzy stanowią zarówno grupę kontrolną jak i grupę badaną. Wyniki przedstawiono jako liczbę chorych, u których wystąpiło zdarzenie/działanie niepożądane wraz z odsetkiem.

7.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia i wykluczenia badań podanych w rozdziale 7.3.2.

7.8. Włączone badania pierwotne

7.8.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego

Do analizy włączono jedno nierandomizowane badanie typu *cross-over* (*Pescovitz 2007* [54]), przeprowadzone w celu oceny biorównoważności VGC podawanego doustnie w postaci roztworu względem tabletek. W związku z powyższym podejście do testowanej hipotezy miało na celu wykazanie równoważności badanych interwencji (*equivalence*). Badanie uwzględniało 2-krotną zmianę zastosowanego leku, tak aby każdy chory otrzymał walgancyklowir w postaci tabletek, roztworu o smaku tutti-frutti oraz roztworu o smaku truskawkowym. Przy czym badanie VGC w formie roztworu o smaku truskawkowym zostało przerwane z uwagi na wystąpienie problemów ze stabilnością leku w tej postaci.

Badanie przeprowadzono w 5 ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych oraz Nowej Zelandii. Nie odnaleziono informacji na temat sponsora badania.

Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii.

Według wytycznych *EMA 2010* [12], dotyczących prawidłowego przeprowadzania badań biorównoważności leków, włączone badanie spełnia podstawowe kryteria: ocenę obydwóch postaci leku przeprowadzono na tej samej grupie chorych w badaniu typu *cross-over*, w badaniu udział wzięło co najmniej 12 chorych. Ocenie poddano podstawowe parametry farmakokinetyczne (AUC_{0-24} , C_{max} oraz t_{max}), których interpretacja została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi opisanymi w ww. dokumencie *EMA 2010* (opis przedstawiono w rozdziale 7.6). Na podstawie powyższego badanie można uznać za wiarygodne.

Z uwagi na charakter badania *cross-over*, w badaniu wzięła udział jedna grupa chorych (N=23). Chorzy w celu analizy VGC w postaci roztworu doustnego otrzymywali roztwór

w dwóch smakach (truskawkowy oraz tutti-frutti). Analizę przeprowadzono dla każdego smaku osobno, podawanego przez 2 kolejne dni, w dawce 900 mg/dobę. Natomiast w celu oceny interwencji referencyjnej, chorzy otrzymywali VGC w postaci tabletek powlekanych w dawce 900 mg/dobę przez 2 kolejne dni. Następnie chorzy byli obserwowani przez okres *follow-up* trwający od 7 do 14 dni.

W badaniu wzięli udział dorośli chorzy (średnia wieku wynosiła 44,2 lata) po pierwszym lub drugim przeszczepie nerki, ze statusem serologicznych CMV oznaczonym jako: D+/B-, D+/B+ lub D-/B+. Jednakże w publikacji nie podano odsetka chorych o statusie serologicznym D+/B-, będących przedmiotem analizy, w związku z tym faktem nie można było ocenić czy stanowili oni większość włączonych do badania chorych i uznano ten fakt za ograniczenie analizy. Chorzy musieli mieć zachowane prawidłowe funkcje nerek i wątroby. Kryterium włączenia do badania było również stosowanie VGC w celu profilaktyki CMV przez co najmniej 4 dni przed rozpoczęciem badania. Natomiast zabronione było stosowanie VGC w czasie 3 miesięcy przed wizytą skringową oraz stosowanie profilaktyki CMV innej niż immunoglobuliny anty-CMV i.v., GC lub VGC między transplantacją a rozpoczęciem badania.

Jako pierwszorzędowe punkty końcowe za pomocą, których oceniano biorównoważność obu postaci leków wybrano iloraz średnich pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (AUC_{0-24}) oraz maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}). Biorównoważność stwierdzano, gdy 90% przedział ufności dla relacji wynik w grupie badanej/wynik w grupie kontrolnej, obu punktów końcowych mieścił się w ramach wyznaczonego rejonu akceptacji, który wynosił od 80% do 125%.

Analiza biorównoważności przeprowadzona została dla wszystkich chorych, u których możliwe było przeprowadzenie analizy parametrów farmakokinetycznych. W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono analizę wyników w populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem).

Wstępną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 11.4).

Tabela 9.
Charakterystyka badania włączonego do analizy

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (VGC (r-r))	Komparator (VGC (tabl.))
<i>Pescovitz 2007 [54]</i>	Badanie typu <i>cross-over</i> *, nierandomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe; IVC; <i>equivalence</i> **	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas trwania leczenia – 6 dni (3 razy po 2 dni); ⊗ <i>follow-up</i> – 7-14 dni. 	Dorośli chorzy po przeszczepie nerki ze statusem serologicznym CMV: D+/B-, D+/B+, D-/B+.	Grupa badana: N= 23***	<p>VGC podawany w postaci roztworu doustnego w dawce 900 mg/dobę. Roztwór podawano w dwóch smakach (truskawkowy oraz tutti-frutti) każdy osobno, przez 2 kolejne dni.</p> <p>Uwagi: U wszystkich chorych przeszczep musiał zostać przeprowadzony co najmniej 14 dni przed wizytą skringingową. Pierwsza dawka VGC musiała być podana między 1. a 14. dniem po wizycie skringingowej.</p>	VGC podawany w postaci tabletek w dawce 900 mg/dobę przez 2 kolejne dni.

*uwzględniające 2-krotną zmianę zastosowanego leku, tak aby każdy chory otrzymał walgancyklowir w postaci tabletek, roztworu o smaku tutti-frutti oraz roztworu o smaku truskawkowym (badanie VGC w formie roztworu o smaku truskawkowym zostało przerwane z uwagi na wystąpienie problemów ze stabilnością tej postaci farmaceutycznej leku)

**badanie przeprowadzone w celu oceny biorównoważności VGC podawanego doustnie w postaci roztworu względem tabletek

***z uwagi na cel oraz charakter badania *cross-over*, w badaniu wzięła udział jedna grupa chorych, co nie stanowiło ograniczenia analizy

Źródło: opracowanie własne

7.8.2. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe analizowane w badaniu *Pescovitz 2007*:

- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (AUC_{0-24});
- ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max});
- ⊗ czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max} , ang. *time until C_{max} is reached*);
- ⊗ biologiczny okres półtrwania leku ($t_{1/2}$, ang. *biological half life time*);
- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*.

Ponieważ walgancyklowir po podaniu doustnym, jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru, ocena parametrów farmakokinetycznych opiera się na pomiarze stężeń gancyklowiru w próbkach krwi.

W celu wykonania analizy parametrów farmakokinetycznych w ramach oceny biorównoważności w badaniu *Pescovitz 2007*, do próbek z kwasem edetynowym pobierano próbki krwi o objętości 1 ml. Następnie oznaczano stężenie gancyklowiru przez odbiałczanie za pomocą dodania kwasu trichlorooctowego, metodą chromatografii cieczowej przy użyciu tandemowego spektrometru mas. Dynamiczny zakres jakościowego oznaczania gancyklowiru wynosił od 0,04 do 20 $\mu\text{g/ml}$. Krzywą kalibracyjną oparto na 8 różnych wynikach stężenia o współczynniku zgodności 0,99 i wyższym. W każdej serii testów wykonywano dwukrotną analizę wartości na czterech poziomach stężenia (dopuszczalne odchylenie standardowe przy każdym pomiarze wynosiło mniej niż 15%). Dokładność całkowita oraz międzyseryjna oznaczeń wynosiła kolejno 94,5-103% oraz 4,4-6,3%. Ocenę biodostępności dokonano po odpowiednio w 2., 4. oraz 6. dniu badania na podstawie próbek pobranych po 30 min., 45 min., 60 min., 90 min., 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 12h oraz 24h od podania drugiej dawki danej postaci farmaceutycznej leku.

Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych oraz zgonów była analizowana przez cały czas trwania badania, razem z określeniem prawdopodobnego związku z badanym lekiem oraz stopniem nasilenia raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 10).

Tabela 10.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania Pescovitz 2007

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena biorównoważności			
Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (AUC_{0-24})	Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (ang. <i>area under the plasma concentration curve from administration to 24h</i>). Obliczane za pomocą logarytmicznej metody zliczania pól trapezowych. Służy do oceny całkowitej ilości leku, jaka została zaabsorbowana do organizmu.	Ocenę biorównoważności dokonano na podstawie analizy wyniku ilorazu średnich parametrów AUC_{0-24} oraz C_{max} . Ocenę biodostępności dokonano po podaniu drugiej dawki doustnej, co miało na celu ocenę różnic w szybkości i stopniu wchłaniania leku badanego i referencyjnego.	Nie dotyczy
Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max})	Maksymalne stężenie leku we krwi (ang. <i>maximum plasma concentration</i>) jakie jest osiągnięte po podaniu leku.		
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max})	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (ang. <i>time until C_{max} is reached</i>) osiąganego po podaniu leku.		
Biologiczny okres półtrwania leku ($t_{1/2}$)	Biologiczny okres półtrwania leku (ang. <i>biological half life time</i>) – definiowany jako czas, w którym stężenie leku we krwi zmniejszy się do połowy wartości początkowej, po zakończeniu fazy wchłaniania i dystrybucji.		

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena bezpieczeństwa			
<p style="text-align: center;">Profil bezpieczeństwa</p>	<p>Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych oraz zgonów było analizowane przez cały czas trwania badania.</p> <p>Według Cochrane Handbook [15] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niezwiązane lub związek mało prawdopodobny (ang. <i>unrelated or remotely related</i>); ⊗ możliwie związane (ang. <i>possibly related</i>); ⊗ prawdopodobnie związane (ang. <i>probably related</i>). <p>Stopnie nasilenia zdarzeń/działań niepożądanych (ang. <i>intensity</i>) oceniono w 4. następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 – łagodny (ang. <i>mild</i>); ⊗ 2 – umiarkowany (ang. <i>moderate</i>); ⊗ 3 – ciężki (ang. <i>severe</i>); ⊗ 4 – zagrażający życiu (ang. <i>life-threatening</i>). 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [15]</p>

Źródło: opracowanie własne

7.9. Ocena biorównoważności walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu względem tabletek

W badaniu *Pescovitz 2007* w ramach analizy biorównoważności walgancyklowiru w postaci tabletek oraz roztworu doustnego oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (AUC_{0-24});
- ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max});
- ⊗ czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max});
- ⊗ biologiczny okres półtrwania leku ($t_{1/2}$).

Dla pierwszorzędowych punktów końcowych mających na celu ocenę biorównoważności analizowano ilorazy średnich dla parametrów AUC_{0-24} oraz C_{max} .

Przykładowo, dla punktu końcowego iloraz średnich pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz., średnia wartość parametru dla VGC podawanego w postaci roztworu doustnego wyniosła 100% (95% CI: 96; 104) w stosunku do wartości VGC podawanego w postaci tabletek (referencja). Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta świadczy o biorównoważności obydwu postaci leku.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.9.1. Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. (AUC_{0-24})

W badaniu *Pescovitz 2007* podano średnie pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz., która dla grupy VGC (r-r) wyniosła 52,30 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, natomiast dla VGC (tabl.) 52,20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

W oparciu o uzyskane średnie, obliczono w badaniu ich iloraz, na podstawie którego uznano biorównoważność obydwu postaci VGC, przy założeniu, że 90% CI dla ilorazu średnich mieści się w granicach 80-125%.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24h na podstawie badania Pescovitz 2007*

VGC (r-r)		VGC (tabl.)		Biorównoważność
Średnia (SD) [$\mu\text{g}^*\text{h/ml}$]	N	Średnia (SD) [$\mu\text{g}^*\text{h/ml}$]	N	
52,30 (10,30)	21	52,20 (10,00)	21	TAK
Iloraz średnich pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24h				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
100 (96; 104)	21	100 (referencja)	21	

*okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*

Źródło: opracowanie własne

7.9.2. Maksymalne stężenie leku we krwi (C_{\max})

W badaniu analizowano również maksymalne stężenie leku we krwi, które dla grupy VGC (r-r) wynosiło 6,60 $\mu\text{g/ml}$, natomiast dla VGC (tabl.) 6,90 $\mu\text{g/ml}$.

W oparciu o uzyskane średnie, obliczono w badaniu ich iloraz, na podstawie którego uznano biorównoważność obydwu postaci VGC, przy założeniu, że 90% CI dla ilorazu średnich mieści się w granicach 80-125%.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 12.

Maksymalne stężenie leku we krwi na podstawie badania Pescovitz 2007*

VGC (r-r)		VGC (tabl.)		Biorównoważność
Średnia (SD) [$\mu\text{g/ml}$]	N	Średnia (SD) [$\mu\text{g/ml}$]	N	
6,60 (1,80)**	21	6,90 (1,49)***	21	TAK
Iloraz średnich maksymalnego stężenia leku we krwi (C_{\max})				
% (90% CI)	N	% (90% CI)	N	
95 (89; 101)	21	100 (referencja)	21	

**okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*

**w tekście publikacji podano również, iż średnie maksymalne stężenie leku we krwi wynosiło 6,39 $\mu\text{g/ml}$

***w tekście publikacji podano również, iż średnie maksymalne stężenie leku we krwi wynosiło 6,73 $\mu\text{g/ml}$

Źródło: opracowanie własne

7.9.3. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max})

W badaniu *Pescovitz 2007* oszacowano iż różnica median czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi wynosiła 1 godzinę (dla VGC w formie roztworu wynosiła 2 h, natomiast dla VGC w formie tabletek 3 h). Według autorów publikacji różnica między grupami była spowodowana dłuższym czasem absorpcji leku z tabletki wynikającym z konieczności jej rozpuszczenia w przewodzie pokarmowym, co jednakże nie miało wpływu na pozostałe parametry farmakokinetyczne leku.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) na podstawie badania *Pescovitz 2007**

Badanie	VGC (r-r)		VGC (tabl.)		Różnica median	IS
	Mediana (95% CI) [h]	N	Mediana (95% CI) [h]	N		
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max})						
<i>Pescovitz 2007</i>	2,00 (1,00; 6,03)	21	3,00 (1,00; 4,00)	21	-1,00	b/d

*okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*

Źródło: opracowanie własne

7.9.4. Biologiczny okres półtrwania leku we krwi ($t_{1/2}$)

Średnie wartości biologicznego okresu półtrwania leku we krwi dla grup były zbliżone i wynosiły odpowiednio 5,67 h dla grupy VGC (r-r) oraz 5,71 h dla grupy VGC (tabl.).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Biologiczny okres półtrwania leku we krwi ($t_{1/2}$) na podstawie badania *Pescovitz 2007**

Badanie	VGC (r-r)		VGC (tabl.)		IS
	Średnia (SD) [h]	N	Średnia (SD) [h]	N	
Biologiczny okres półtrwania leku we krwi ($t_{1/2}$)					
<i>Pescovitz 2007</i>	5,67 (1,34)**	21	5,71 (1,40)***	21	b/d [^]

**okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*

**w publikacji podano również iż wartość parametru $t_{1/2}$ dla VGC (r-r) wynosiło 5,51 h

***w publikacji podano również iż wartość parametru $t_{1/2}$ dla VGC (tabl.) wynosiło 5,55 h

[^]w publikacji podano iż średnie parametru $t_{1/2}$ dla obu grup były zbliżone

Źródło: opracowanie własne

7.10. Podsumowanie oceny biorównoważności

Biorównoważność walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu w porównaniu z walgancyklowirem w postaci tabletek oceniano na podstawie badania *Pescovitz 2007*.

W metodyce badania *Pescovitz 2007* nie odnotowano żadnych poważnych ograniczeń, które mogłyby świadczyć o jego niskiej wiarygodności. Zgodnie z wytycznymi *EMA 2010* [12] w badaniu wzięło udział co najmniej 12 chorych. Badanie to było nierandomizowanym badaniem typu *cross-over*, niemniej jednak uznano iż brak randomizacji podczas oceny biorównoważności dwóch postaci tego samego leku nie stanowi istotnego ograniczenia analizy. W badaniu raportowane były wszystkie założone w analizie punkty końcowe niezbędne do oceny biorównoważności leków.

Punkty końcowe tj. pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz., maksymalne stężenie leku we krwi oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi uznano za krytyczne, ponieważ stanowią one podstawowe parametry służące do oceny biorównoważności leków. Natomiast biologiczny okres półtrwania leku określano jako parametr uzupełniający [12, 13].

Na podstawie badania *Pescovitz 2007*, wykazano biorównoważność walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu względem tego leku w postaci tabletek, w wyniku analizy następujących punktów końcowych:

- ⊕ pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24h;
- ⊕ maksymalne stężenia leku we krwi.

Różnica median czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi między grupami wyniosła 1,00 godzinę. Jednak według autorów publikacji różnica między grupami była spowodowana dłuższym czasem absorpcji leku z tabletki wynikającym z konieczności jej rozpuszczenia w przewodzie pokarmowym, co nie miało wpływu na pozostałe parametry farmakokinetyczne leku.

Dodatkowo, analizując punkt końcowy: biologiczny okresu półtrwania leku we krwi, uznano iż średnie wartości tego parametru dla obydwu grup były zbliżone.

7.11. Ocena bezpieczeństwa walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu względem tabletek

Według Cochrane Handbook [15] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W badaniu *Pescovitz 2007* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie analizy następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

W przypadku parametrów dotyczących bezpieczeństwa odstąpiono od obliczeń statystycznych, ponieważ grupy w badaniu są grupami zależnymi, gdyż ci sami chorzy stanowią zarówno grupę kontrolną jak i grupę badaną.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.11.1. Zgony

W badaniu *Pescovitz 2007* nie stwierdzono zgonu u żadnego chorego w czasie trwania badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Zgony na podstawie badania *Pescovitz 2007**

Badanie	VGC (r-r)		VGC (tabl.)	
	n (%)	N	n (%)	N
Zgony				
<i>Pescovitz 2007</i>	0 (0,0)	23	0 (0,0)	23

*okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*

Źródło: opracowanie własne

7.11.2. Działania niepożądane

Na podstawie informacji podanej w publikacji *Pescovitz 2007* oraz na podstawie przedstawionych odsetków w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych można wnioskować o braku istotnych różnic między grupami. Jedynie u jednego chorego podczas stosowania walgancyklowiru w tabletkach stwierdzono wystąpienie bólu głowy, który uznano za prawdopodobnie związany ze stosowaniem VGC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *Pescovitz 2007**

Badanie	VGC (r-r)		VGC (tabl.)	
	n (%)	N	n (%)	N
Częstość występowania działań niepożądanych				
<i>Pescovitz 2007</i>	0 (0,0)	23	1 (4,3)	23

*Okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*

Źródło: opracowanie własne

7.11.3. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Pescovitz 2007* raportowano występowanie pojedynczych zdarzeń niepożądanych przeważnie o łagodnym nasileniu. W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych, niemniej jednak nie stwierdzono różnic między walgancyklowirem podawanym w formie roztworu względem tabletek. Dodatkowo nie obserwowano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Pescovitz 2007**

Badanie	VGC (r-r)		VGC (tabl.)	
	n (%)	N	n (%)	N
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem				
<i>Pescovitz 2007</i>	b/d	23	b/d	23
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych				
<i>Pescovitz 2007</i>	0 (0,0)	23	0 (0,0)	23
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu				
<i>Pescovitz 2007</i>	0 (0,0)	23	0 (0,0)	23

*Okres obserwacji w badaniu składał się z 6 dni przyjmowania VGC (każda analizowana postać farmaceutyczna przez 2 dni) oraz 7-14 dni okresu *follow-up*

Źródło: opracowanie własne

7.12. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu w porównaniu z walgancyklowirem w postaci tabletek oceniano na podstawie badania *Pescovitz 2007*.

Wiarygodność badania na podstawie wytycznych *EMA 2010* [12] oceniono jako wysoką i została ona opisana w rozdziale 7.10.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Na podstawie analizy uzyskanych odsetków częstości występowania zgonów, działań oraz zdarzeń niepożądanych oraz na podstawie informacji podanej w publikacji nie stwierdzono różnic między VGC podawanym w postaci roztworu, a VGC podawanym w postaci tabletek, podczas 6-dniowego czasu trwania leczenia (2-dniowa ekspozycja na każdą kolejną postać walgancyklowiru) oraz 7-14-dniowego okresu *follow-up*. Jedynie u jednego chorego podczas stosowania walgancyklowiru w tabletkach stwierdzono wystąpienie bólu głowy prawdopodobnie związanego ze stosowaniem leku.

7.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkową analizę bezpieczeństwa walgancyklowiru wykonano na podstawie informacji zawartych w *ChPL Valcyte®* dotyczącej proszku do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml oraz *ChPL Valcyte®* dotyczącej tabletek powlekanych 450 mg, dokumentu wydanego przez FDA oraz danych zamieszczonych na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków*. W ostatnich dwóch z wymienionych dokumentów profil bezpieczeństwa dla VGC w formie roztworu oraz tabletek został opisany i przedstawiony łącznie.

7.13.1. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [52] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania VGC we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi**. Najczęściej (co najmniej 100 osób z danym zdarzeniem) zgłaszane zdarzenia niepożądane dotyczyły:

- ⊕ zakażeń i zarażeń pasożytniczych – zgłaszano m.in.: zakażenia wirusem cytomegalii, zapalenia płuc, wiremię cytomegalowirusową, cytomegalowirusowe zapalenie naczyń i siatkówki oraz posocznice;
- ⊕ zaburzeń krwi i układu chłonnego – zgłaszano m.in.: neutropenię, leukopenię, pancytopenię, trombocytopenię, agranulocytozę oraz niedokrwistość;
- ⊕ zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania – zgłaszano m.in.: zgony, nieskuteczność leku, interakcje lekowe, oporność na lek oraz gorączkę;
- ⊕ zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych – zgłaszano m.in.: podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, obniżoną liczbę płytek krwi oraz obniżoną liczbę leukocytów [52].

7.13.2. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

W niniejszym podrozdziale przeanalizowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności oraz częstość występowania działań niepożądanych przedstawione w *ChPL Valcyte®* dotyczącej proszku do sporządzania roztworu doustnego 50 mg/ml oraz *ChPL Valcyte®* dotyczącej tabletek powlekanych 450 mg.

W dokumencie dotyczącym leku Valcyte® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego zawarto informacje, iż ze względu na właściwości teratogenne, należy obchodzić się ostrożnie z proszkiem oraz sporządzonym roztworem produktu Valcyte®. Należy unikać jego inhalacji. Natomiast jeśli nastąpi bezpośredni kontakt proszku lub roztworu ze skórą, należy ją dokładnie umyć wodą z mydłem. Jeśli roztwór dostanie się do oczu, należy natychmiast starannie przemyć oczy wodą [55].

Pozostałe informacje zawarte w obydwóch dokumentach były spójne i nie różniły się treścią, dlatego zostaną przedstawione łącznie w poniższych podrozdziałach.

7.13.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Działanie karcinogenne i teratogenne

Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem konieczne jest poinformowanie chorego o możliwym działaniu szkodliwym na płód. Należy zatem wziąć pod uwagę, że produkt Valcyte® może być teratogeny i karcinogeny dla człowieka i może powodować wady wrodzone oraz nowotwory [5, 6].

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U chorych stosujących produkt Valcyte® obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, pancytopenię, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczną. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii jest mniejsza niż 500 komórek/ μ l lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000/ μ l, lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl. Jeśli stosowanie zapobiegawcze przedłuży się powyżej 100 dni, należy wziąć pod uwagę ryzyko rozwoju leukopenii i neutropenii. Produkt Valcyte® należy stosować ostrożnie u chorych z uprzednio występującym niedoborem krwinek lub przeżytym w przeszłości polekowym niedoborem

krwinek oraz u chorych poddawanych radioterapii. W czasie leczenia zaleca się ścisłą i regularną kontrolę wzoru odsetkowego krwinek i liczby płytek krwi [5, 6].

Wpływ na czynność nerek

U chorych z zaburzoną czynnością nerek dawkowanie należy zmodyfikować w zależności od klirensu kreatyniny [5, 6].

Chorych, u których produkt Valcyte® stosowany jest równocześnie z dydanozyną, lekami o znanym działaniu mielosupresyjnym (np. zydowudyną) lub substancjami zaburzającymi czynność nerek, należy uważnie kontrolować, czy nie mają objawów dodatkowego działania toksycznego [5, 6].

Interakcje z innymi lekami

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji leków z produktem Valcyte®. Ponieważ walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru, oczekuje się, że interakcje walgancyklowiru z innymi lekami będą podobne do obserwowanych w przypadku gancyklowiru [5, 6].

Szczególną ostrożność należy zachować w równoczesnym stosowaniu z walgancyklowirem takich leków jak: imipenem z cysplatyną, probenecyd, trimetoprim, mykofenolan mofetylu, zydowudyna, dydanozyna. Niemniej jednak ryzyko interakcji metabolicznych walgancyklowiru lub gancyklowiru jest niewielkie, ponieważ cytochrom P450 nie bierze udziału ani w metabolizmie walgancyklowiru, ani gancyklowiru. Ponadto gancyklowir nie jest substratem glikoproteiny P ani nie wpływa na UDP-glukuronozylotransferazę [5, 6].

Specjalne środki ostrożności u chorych po przeszczepie płuc lub jelit

Kontrolowane badanie kliniczne z walgancyklowirem stosowanym w zapobieganiu chorobie wywołanej wirusem CMV u chorych po przeszczepach, nie zawiera danych o chorych po przeszczepieniu płuc lub jelit. Dlatego doświadczenie z tego typu przeszczepem jest ograniczone [5, 6].

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Biorąc pod uwagę mechanizm działania farmakologicznego i toksyczny wpływ gancyklowiru na reprodukcję obserwowany w doświadczeniach na zwierzętach, można spodziewać się działania teratogennego u ludzi (gancyklowir szybko przenika przez łożysko ludzkie). Produkt Valcyte® nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa ryzyko uszkodzenia płodu. Nie wiadomo natomiast czy gancyklowir przenika do mleka, jednak nie można wykluczyć możliwości wydzielania leku z mlekiem i wywoływania ciężkich reakcji niepożądanych u karmionego niemowlęcia. Dlatego też nie wskazane jest kontynuowanie karmienia piersią podczas stosowania walgancyklowiru [5, 6].

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania w okresie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. W przypadku mężczyzn, należy ich poinformować, że w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni później konieczne jest stosowanie mechanicznych metod antykoncepcji, chyba że jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę [5, 6].

7.13.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Ponieważ walgancyklowir po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru, można się spodziewać, że podczas stosowania walgancyklowiru będą występować takie działania niepożądane, jakie są związane z przyjmowaniem gancyklowiru. Wszystkie działania niepożądane zaobserwowane w związku z podawaniem walgancyklowiru w badaniach klinicznych obserwowano uprzednio podczas podawania gancyklowiru [5, 6].

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi podczas stosowania walgancyklowiru u dorosłych, są neutropenia, niedokrwistość oraz biegunka [5, 6].

Podawanie walgancyklowiru związane jest z większym ryzykiem występowania biegunki niż podanie dożylnie gancyklowiru. Dodatkowo stosowanie walgancyklowiru jest związane z większym ryzykiem neutropenii i leukopenii niż podanie doustne gancyklowiru [5, 6].

Ogólny profil bezpieczeństwa leku Valcyte® nie zmienił się podczas wydłużonego do 200 dni stosowania zapobiegawczego u dorosłych biorców nerki z wysokim ryzykiem rozwoju choroby CMV (D+/B-). Częstość leukopenii była nieco wyższa w przypadku wydłużonego

okresu stosowania leku (200 dni), podczas gdy częstość neutropenii, niedokrwistości oraz trombocytopenii była podobna u chorych stosujących VGC przez 100 oraz 200 dni [5, 6].

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych dotyczących walgancyklowiru i gancyklowiru w postaci doustnej lub gancyklowiru w postaci dożylniej dla wszystkich wskazań. Określenie „ciężki” umieszczone w tabeli oznacza, że dane działanie niepożądane obserwowano ze wskazaną częstością zarówno w nasileniu lekkim lub umiarkowanym, jak i ciężkim lub zagrażającym życiu [5, 6].

Tabela 18.
Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu leku Valcyte®

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej, posocznica (bakteriemia lub wiremia), zapalenie tkanki łącznej, zakażenie dróg moczowych (często)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Ciężka neutropenia, niedokrwistość (bardzo często) Ciężka niedokrwistość, ciężka trombocytopenia, ciężka leukopenia, ciężka pancytopenia (często) Niewydolność szpiku kostnego (niezbyt często) Niedokrwistość aplastyczna (rzadko)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne (niezbyt często)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszanie łaknienia, jadłowstręt (często)
Zaburzenia psychiczne	Depresja, niepokój, splątanie, zaburzenia myślenia (często) Pobudzenie, zaburzenia psychotyczne, omamy (niezbyt często)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, bezsenność, zaburzenia odczuwania smaku, osłabienie czucia, parestezje, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, drgawki (często) Drżenie (niezbyt często)
Zaburzenia oka	Obrzęki plamki żółtej, odklejenie siatkówki, zmętnienia w ciele szklistym, ból oka (często) Zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek (niezbyt często)
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha (często) Głuchota (niezbyt często)
Zaburzenia serca	Arytmia (niezbyt często)
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze (niezbyt często)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność (bardzo często) Kaszel (często)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka (bardzo często) Nudności, wymioty, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, utrudnione połykanie (często) Rozdęcie brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie trzustki (niezbyt często)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie we krwi aktywności fosfatazy alkalicznej i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (często) Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (niezbyt często)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry, nocne poty, świąd (często) Łysienie, pokrzywka, sucha skóra (niezbyt często)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle pleców, bóle mięśni, bóle stawów, skurcze mięśni (często)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zaburzenie czynności nerek (często) Krwimocz, niewydolność nerek (niezbyt często)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bezpłodność u mężczyzn (niezbyt często)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka, dreszcze, bóle, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, osłabienie (często)
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (często)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Valcyte®* [5, 6]

Dzieci i młodzież

Badania nad produktem Valcyte® przeprowadzono w grupie 179 dzieci po przeszczepieniu narządu mięszszowego z ryzykiem rozwoju cytomegalii (w wieku od 3 tygodni do 16 lat) oraz u 133 noworodków z objawową wrodzoną cytomegalią (w wieku od 2 do 31 dni); okres narażenia na działanie gancyklowiru mieścił się w przedziale od 2 do 200 dni [5, 6].

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie badań klinicznych u dzieci była biegunka, nudności, neutropenia, leukopenia i niedokrwistość [5, 6].

Ogólny profil bezpieczeństwa po przeszczepieniu narządu mięszszowego u dzieci był podobny jak u dorosłych. Jednak niektóre działania niepożądane, takie jak: zakażenia górnych dróg oddechowych, gorączka, ból brzucha i bezmocz, które mogą być charakterystyczne dla populacji dzieci i młodzieży, zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych. Neutropenię również zgłaszano nieco częściej w dwóch badaniach klinicznych u dzieci po przeszczepieniu narządu mięszszowego niż u dorosłych, jednak u dzieci i młodzieży nie było związku między występowaniem neutropenii a częstością zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami [5, 6].

U dzieci po przeszczepieniu nerki, wydłużenie stosowania zapobiegawczego VGC do 200 dni nie było związane z ogólnym zwiększeniem się częstości zdarzeń niepożądanych. Częstość ciężkiej neutropenii (<500 neutrofilii/ μ l) była większa u dzieci po przeszczepieniu nerki leczonych do 200. dnia niż u dzieci leczonych do 100. dnia oraz w porównaniu do dorosłych biorców nerki leczonych do 100. dnia lub do 200. dnia [5, 6].

7.13.3. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie zawierającym charakterystykę produktu Valcyte® (niezależnie od postaci leku), wydanym przez FDA [53], umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku (tzw. „black box”):

- ⊗ toksyczność kliniczna leku Valcyte®, metabolizowanego do gancyklowiru związana jest z występowaniem takich zdarzeń niepożądanych jak: granulocytopenia, niedokrwistość oraz trombocytopenia;
- ⊗ w badaniach przeprowadzanych na zwierzętach stwierdzono, że gancyklowir wykazuje działanie karcinogenne, teratogenne oraz powoduje wystąpienie azoospermii u samców [53].

Ponadto w analizowanym dokumencie odnaleziono informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na populację dzieci oraz dorosłych, według której najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi są:

- ⊗ w populacji chorych dorosłych: biegunka, gorączka, nudności, drżenie, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia oraz wymioty (raportowane u co najmniej 20% chorych);
- ⊗ w populacji chorych dzieci: biegunka, gorączka, nadciśnienie tętnicze, zakażenie górnych dróg oddechowych, wymioty, niedokrwistość, neutropenia, zaparcia, nudności oraz kaszel (raportowane u co najmniej 10% chorych dzieci po transplantacji) [53].

Pozostałe informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa VGC pokrywają się z tymi zawartymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Valcyte®*, przedstawionymi powyżej w Rozdziale 7.13.2. Należy zatem ponownie podkreślić, że dane te pochodzą z badań klinicznych prowadzonych dla wszystkich wskazań walgancyklowiru. Z tego powodu nie

można jednoznacznie stwierdzić, czy mają one przełożenie na populację chorych stosujących VGC w profilaktyce zakażeń CMV.

7.13.4. Podsumowanie

Zgodnie z dokumentami włączonymi do analizy bezpieczeństwa w szczególności zwraca się uwagę, że stosowanie walgancyklowiru u dzieci i dorosłych może wpływać na wystąpienie takich zdarzeń/działań niepożądanych jak: niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia, duszność, kaszel, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz gorączka. W związku z tym zaleca się monitorowanie stanu zdrowia podczas okresu leczenia oraz zaprzestanie stosowania walgancyklowiru w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ w badaniu *Pescovitz 2007* włączano chorych o zróżnicowanym statusie serologicznym CMV (w tym D+/B-, D+/B+ oraz D-/B+). Jednakże w publikacji nie podano odsetka chorych o statusie serologicznym D+/B-, będących przedmiotem analizy, w związku z tym faktem nie można było ocenić czy stanowili oni większość włączonych do badania chorych;
- ⊕ ocena bezpieczeństwa w badaniu *Pescovitz 2007* została oparta na wynikach po bardzo krótkiej ekspozycji na lek (2 dawki dla poszczególnych postaci farmaceutycznych leku), związanej ze specyfiką badania oceniającego biorównoważność leków na podstawie parametrów farmakokinetycznych. W związku z powyższym nie stanowi ono odpowiedniego narzędzia do oceny długookresowego bezpieczeństwa, natomiast może posłużyć do oceny ostrych reakcji występujących bezpośrednio po podaniu leku;
- ⊕ w tekście publikacji *Pescovitz 2007* podano dodatkowo średnie wartości dla punktów końcowych: maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}) oraz biologiczny okres półtrwania leku we krwi ($t_{1/2}$), które nie były spójne z wartościami, podanymi w

tabeli zamieszczonej w tej publikacji. Nie wyjaśniono jednak powodu rozbieżności podanych wyników.

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono biorównoważność i bezpieczeństwo podawania walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego w porównaniu z walgancyklowirem w postaci tabletek.

Ocena biorównoważności

Na podstawie ilorazu średnich wartości dla maksymalnego stężenia leku we krwi oraz pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godzin dla leku VGC (roztwór doustny) względem VGC (tabletki) wykazano biorównoważność obu postaci farmaceutycznych leku. Wartości analizowanych parametrów wynosiły odpowiednio dla punktu końcowego iloraz średnich AUC_{0-24} – 100% (90% CI: 96; 104), a dla punktu końcowego iloraz średnich C_{max} – 95% (90% CI: 89; 101), a 90% przedział ufności zawierał się w zakresie akceptacji 80-125%.

Dodatkowo w odniesieniu do czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) różnica median wyniosła 1,00 godzinę, co wynikało najprawdopodobniej z konieczności rozpuszczenia leku w formie tabletki w przewodzie pokarmowym przed jej absorpcją. Zaobserwowana różnica w t_{max} nie miała jednak wpływu na pozostałe parametry farmakokinetyczne. Ponadto, analizując punkt końcowy: biologiczny okresu półtrwania leku we krwi, uznano iż średnie wartości tego parametru dla obydwu grup były zbliżone.

Ocena bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa roztworu doustnego względem tabletek przeprowadzona na podstawie oceny odsetka chorych, u których raportowano wystąpienie zdarzenia/działania niepożądanego wykazała, iż profile bezpieczeństwa obu postaci farmaceutycznych można uznać za porównywalne. Jedynie u jednego chorego podczas stosowania walgancyklowiru w tabletkach stwierdzono wystąpienie bólu głowy prawdopodobnie związanego ze stosowaniem leku. Raportowane zdarzenia niepożądane były nieliczne i miały charakter łagodny. Nie zaobserwowano występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Należy zwrócić uwagę, iż

powyższe wyniki otrzymano na podstawie krótkiego okresu obserwacji chorych (2-dniowa ekspozycja na każdą kolejną postać walgancyklowiru oraz 7-14 dni okresu *follow-up*).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa oparta na łącznej analizie danych dla walgancyklowiru podawanego w postaci tabletek lub proszku to sporządzania roztworu doustnego wykazała, iż najczęstszymi pojawiającymi się zdarzeniami niepożądanymi są zaburzenia: krwi i układu chłonnego (niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia oraz pancytopenia), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (głównie zakażenia dróg oddechowych) oraz objawy pochodzące z różnych grup terapeutycznych, takie jak: zaparcia, nudności, kaszel, duszności i gorączka. Ponadto ze względu na możliwość podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania walgancyklowiru u chorych z niewydolnością nerek lub po przeszczepie nerki.

Wnioski

Analiza biorównoważności walgancyklowiru podawanego w postaci roztworu doustnego względem walgancyklowiru stosowanego w formie tabletek wykazała brak różnic dla krytycznych parametrów farmakokinetycznych, co potwierdziło biorównoważność obu postaci farmaceutycznych.

Analiza profilu bezpieczeństwa walgancyklowiru wykazała, porównywalną częstość w występowaniu działań oraz zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą przyjmującą roztwór doustny, a grupą otrzymującą tabletki. Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych, określonych na podstawie dodatkowej analizy bezpieczeństwa, znajdowały się zaburzenia krwi oraz układu, chłonnego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych. Na podstawie odnalezionych danych opisujących ryzyko i korzyści stosowania VGC, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa walgancyklowiru dla tabletek i roztworu jest akceptowalny oraz porównywalny.

Główne wnioski z analizy biorównoważności wyciągnięto na podstawie krytycznych parametrów farmakokinetycznych, uznanych za niezbędne w ocenie biorównoważności leków [12, 13]. Analizę bezpieczeństwa oparto o istotne klinicznie punkty końcowe.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego w praktyce klinicznej i należy go uznać za postać farmaceutyczną najbardziej odpowiednią dla dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia

do 18. roku życia) niezakażonych wirusem CMV, u których istnieje konieczność zastosowania profilaktyki zakażeń tym wirusem z powodu wykonania przeszczepienia narządu mięszzowego od zakażonego dawcy, w szczególności u chorych, u których niemożliwe lub utrudnione jest zastosowanie walgancyklowiru w postaci tabletek.

10. Dyskusja

Wyniki porównania przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy wskazują na biorównoważność walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu, względem tego leku podawanego w postaci tabletek, w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych używanych do oceny biorównoważności leków.

Ponadto profil bezpieczeństwa walgancyklowiru wydaje się być akceptowalny, przy czym występowanie specyficznej dla walgancyklowiru grupy działań niepożądanych wiąże się z koniecznością ścisłego monitorowania terapii.

Pomimo, iż analizowane badanie nie zostało ocenione w skali GRADE, oraz niemożliwa była jego ocena w skali Jadad, uznano je za wiarygodne badanie wysokiej jakości. Ocenę oparto o europejskie wytyczne wydane przez EMA w 2010 roku [12]. Szczegółową ocenę badania opisano w rozdziale 7.10.

Na podstawie ww. wytycznych stwierdzono, iż w analizie biorównoważności oceniano krytyczne punkty końcowe (pole powierzchni zmian stężenia leku w czasie 24h, maksymalne stężenie leku we krwi oraz czas do jego osiągnięcia) oraz uzupełniające punkty końcowe (biologiczny okres półtrwania leku we krwi).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na pojedynczym, nierandomizowanym badaniu typu *cross-over*. Włączone do analizy badanie oceniało biorównoważność dwóch postaci walgancyklowiru, dodatkowo analizowano w nim dane porównujące ich bezpieczeństwo, jednakże zaprezentowane wyniki opierały się na ograniczonym okresie obserwacji i krótkiej ekspozycji na lek (podanie 2 dawek w czasie 2 kolejnych dni dla każdej postaci leku). Niemniej jednak badanie to, zgodnie z zaleceniami EMA [12] oraz FDA [13] dotyczącymi prawidłowego projektowania badań dotyczących biorównoważności leków, we właściwy sposób pozwoliło ocenić biorównoważność ocenianych interwencji. Stwierdzono, tym samym że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ we włączonym badaniu wzięli udział chorzy o zróżnicowanym statusie serologicznym CMV (w tym D+/B-, D+/B+ oraz D-/B+). Ponadto, w publikacji nie podano odsetka chorych o statusie serologicznym D+/B-, będących przedmiotem analizy. W związku z tym faktem nie można

było ocenić czy stanowili oni większość włączonych do badania chorych. Do badania włączano dorosłych chorych, natomiast populację docelową w niniejszym raporcie stanowiły również dzieci. Niemniej jednak biorąc pod uwagę, informacje zawartą w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Valcyte®* [5, 6] oraz odnalezione dane literaturowe (*Vaudry 2009* [31]) stwierdzono, iż wyniki uzyskane w badaniach na dorosłych można ekstrapolować na populację pediatryczną. Można zatem przyjąć, iż wyniki uzyskane w niniejszej analizie mają przełożenie na całą populację docelową.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy.

Również w rejestrze badań klinicznych nie odnaleziono żadnego badania, którego celem byłaby ocena biorównoważności walgancyklowiru w postaci roztworu z walgancyklowirem w postaci tabletek.

Profilaktyka zakażeń CMV u niezakażonych chorych, poddawanych przeszczepom narządów mięsnych stanowi ważny aspekt postępowania po przeszczepie, z uwagi na szerokie rozpowszechnienie tych zakażeń wśród ogółu populacji oraz znaczącego wpływu wirusa CMV na rokowanie chorego. Chorzy po przeszczepieniu, znajdujący się w stanie immunosupresji, niezbędnym do przyjęcia przeszczepu, a także w wyniku pobudzenia układu odpornościowego w wyniku odpowiedzi na antygen narządu dawcy, wykazują znacznie większą podatność na wystąpienie oraz reaktywację zakażeń, w tym zakażenia wirusem cytomegalii. Brak odpowiedniej profilaktyki może skutkować nie tylko rozwojem zakażenia, ale także wystąpieniem zespołu objawów klinicznych (o nasileniu objawów od łagodnych do ciężkich), który u osób z obniżoną odpornością może wiązać się z koniecznością wdrożenia długotrwałego i poważnego leczenia, a także może prowadzić do odrzucenia przeszczepu lub zgonu chorego.

W ramach profilaktyki zakażeń CMV po przeszczepie narządów mięsnych obecnie finansowanym w Polsce lekiem jest walgancyklowir w postaci tabletek powlekanych, stosowany po przeszczepieniu narządu mięsnego w okresie do 200 dni po przeszczepieniu nerki oraz do 110 dni po transplantacji innych niż nerki narządów mięsnych, znajdujący się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [19].

Wnioskowanym sposobem finansowania walgancyklowiru w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego jest podobny sposób finansowania jak w przypadku tego leku w postaci tabletek (we wskazaniu profilaktyki CMV po przeszczepieniu narządu mięszzowego w okresie do 200 dni po przeszczepieniu nerki oraz do 100 dni po transplantacji innych niż nerki narządów mięszzowych).

Warto zaznaczyć, że populację docelową stanowią głównie chorzy, u których brak jest możliwości lub utrudnione jest zastosowanie walgancyklowiru w postaci tabletek.

Jedną z tych grup są chorzy, u których istotnym ograniczeniem jest niemożność lub problem z połykaniem leków w formie tabletek (głównie małe dzieci). W takim przypadku należałoby zatem rozważyć możliwość sporządzania zawiesiny z tabletek produktu leczniczego Valcyte®. Jednak należy wziąć pod uwagę fakt, iż według informacji zawartej w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Valcyte®*, za niewskazane uznaje się rozkruszanie oraz przełamywanie tej postaci leku z uwagi na jego potencjalne działanie teratogenne i rakotwórcze [6]. W związku z powyższym jedynym możliwym postępowaniem profilaktycznym u chorych, którzy nie są w stanie samodzielnie połykać leku w postaci tabletek jest zastosowanie walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego, obecnie sprowadzanego do Polski w ramach importu docelowego.

Z uwagi na wydalanie gancyklowiru przez nerki na drodze przesączania kłębuszkowego oraz aktywnego wydzielania kanalikowego, kolejnym ważnym aspektem jest konieczność doboru dawki w zależności od klirensu kreatyniny (u chorych z zaburzeniem czynności nerek z klirensiem kreatyniny 10-40 ml/min oraz u chorych poddawanych dializom) konieczne jest stosowanie jednorazowej dawki mniejszej niż 450 mg/dobę) oraz w zależności od powierzchni ciała i klirensu kreatyniny (chore dzieci). W tych grupach chorych istnieje konieczność zastosowania mniejszej dawki niż najmniejsza dostępna dawka VGC w postaci tabletek (450 mg) lub dawki różniącej się o więcej niż 10% od dawki możliwej do podania za pomocą tabletek [17]. Dzięki wprowadzeniu postaci leku Valcyte® w formie proszku do sporządzania roztworu doustnego istnieje możliwość znacznie bardziej precyzyjnego doboru dawki do chorego, której dokładność w przypadku roztworu wynosi 25 mg, natomiast w przypadku tabletek powlekanych 450 mg [5, 6].

11. Załączniki

11.1. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 19.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdz. 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdz. 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdz. 4.3.1 i 5.1.1
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ◦ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ◦ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ◦ metodyki badań 	Tak Rozdz. 7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdz. 7.3 i 7.7
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdz. 7.4 i 7.8 i 7.9 i 7.11
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdz. 7.4.3 i 7.8
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdz. 7.3.1 i 7.4.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdz. 7.3, 7.4 i 11.5
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdz. 7.8 i 11.4
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdz. 7.8 i 11.4
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdz. 7.8 i 11.4
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdz. 7.8 i 11.4
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdz. 7.8 i 11.4
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdz. 7.8 i 11.4
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdz. 11.4
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdz. 7.8 i 11.4

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdz. 7.9, 7.10, 7.11, 7.12
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdz. 7.13

Źródło: opracowanie własne

11.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 20.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	transplant OR transplant* OR graft OR graft* OR "organ and tissue harvesting" OR "tissue and organ procurement" OR implant OR implant* OR allotransplant OR allotransplant* OR homograft OR homograft* OR "alloplastic implant" OR "allo implant" OR "allo-implant" OR allograft OR allograft*	10 356 862	46 527	1010485
#2	cytomegalovirus OR CMV OR HCMV OR cytomegalusvirus OR cytomegaly OR cytomegalic OR cytomegalia OR "human herpesvirus 5" OR "human herpesvirus-5" OR "HHV-5" OR "HHV5" OR "HHV 5"	47 029	1 571	53455
#3	valganciclovir OR Valcyte OR Valcyt OR Rovalcyt OR Valixa OR cymeval OR "rs79070" OR "rs 79070" OR "rs-79070"	799	136	1397 [^]
#4	#1 AND #2 AND #3	444	104 [@]	802
#5	random OR random* OR controlled OR control OR prospectiv OR prospectiv* OR comparativ OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospectiv OR retrospectiv* OR observational OR "follow up" OR "follow-up" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "literature review" OR "literature search" OR systematic OR systematic*	11 085 322	n/d	10425257 ^{^^}
#6	#4 AND #5	381	n/d	591

@publikacje odnalezione w bazach The Cochane Library: baza CENTRAL – 87, innych niż baza CENTRAL – 17

[^]zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^{^^}zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący metodyki badań

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 01.12.2014 r.

11.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Valganciclovir OR Valcyte	15
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Valganciclovir	171
	Valcyte	8
<i>Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków</i> http://www.adrreports.eu/PL/index.html	Valcyte	0
	Valganciclovir	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Valganciclovir OR Valcyte	81
The U.S. National Institutes of Health https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home	Valganciclovir OR Valcyte	72
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Walgancyklowir	0
	Valcyte	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 05.12.2014

11.4. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy

Pescovitz 2007 [54]
METODYKA
<p>Badanie typu <i>cross-over</i>, uwzględniające 2-krotną zmianę zastosowanego leku, tak aby każdy chory otrzymał walgancyklowir w postaci tabletek, roztworu o smaku tutti-frutti oraz roztworu o smaku truskawkowym*, nierandomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, przeprowadzone w celu oceny biorównoważności VGC podawanego doustnie w postaci roztworu względem tabletek;</p> <p>Opis metody randomizacji: n/d;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego z badania;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie – ocena biorównoważności: wyniki dla chorych, u których możliwe było przeprowadzenie analizy parametrów farmakokinetycznych; ⊗ tak – ocena bezpieczeństwa: wynik dla wszystkich chorych z badania; <p>Klasyfikacja AOTM: IVC;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 5 (Stany Zjednoczone, Nowa Zelandia);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas trwania leczenia – 6 dni; ⊗ <i>follow-up</i> – 7-14 dni. <p>Analiza statystyczna: analiza wariancji trójczynnikowej z uwzględnieniem logarytmicznych zmiennych tj. okres leczenia oraz zmienne osobniczne. Pierwszorzędowe punkty końcowe świadczące o biorównoważności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AUC₀₋₂₄; ⊗ C_{max}. <p>Biorównoważność stwierdzano gdy średnia wartość parametru AUC₀₋₂₄ oraz C_{max} zawierają się w zakresie akceptacji 0,80-1,25 w stosunku do wyznaczonych dla leku referencyjnego,</p> <p>W badaniu zastosowano 90% przedział ufności;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>equivalence</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy po pierwszym lub drugim przeszczepie nerki; • status serologiczny CMV: D+/B-, D+/B+, D-/B+; • zachowane prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby (estymowany klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min, całkowita liczba neutrofilów $\geq 2500/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl); • stosowanie VGC w celu profilaktyki CMV (900 mg/dobę) przez co najmniej 4 dni przed rozpoczęciem badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie VGC w czasie 3 miesięcy przed wizytą skrinigową; • stosowanie profilaktyki CMV innej niż immunoglobuliny anty-CMV i.v., GC lub VGC między transplantacją a rozpoczęciem badania.

Pescovitz 2007 [54]		
DANE DEMOGRAFICZNE***		
Parametr	Grupa badana (VGC)	
Liczba chorych	23	
Mężczyźni, n (%)	12 (52,2)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	44,2 (12,04)	
Rasa, n (%)	Czarna	15 (65,2)
	Biała	5 (21,7)
	Hiszpańska	2 (8,7)
	Samońska	1 (4,3)
Wysokość, średnia (SD) [cm]	170,1 (11,97)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	88,62 (23,13)	
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: valgancyklowir podawany w postaci roztworu doustnego w dawce 900 mg/dobę. Roztwór podawano w dwóch smakach (truskawkowy oraz tutti-frutti) każdy osobno, przez 2 kolejne dni.</p> <p>Interwencja referencyjna: valgancyklowir podawany w postaci tabletek w dawce 900 mg/dobę przez 2 kolejne dni.</p> <p>Leczenie transplantacyjne: u wszystkich chorych przeszczep musiał zostać przeprowadzony co najmniej 14 dni przed wizytą skringową. Pierwsza dawka VGC musiała być podana między 1. a 14. dniem po wizycie skringowej.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku do czasu 24h (AUC_{0-24}); • maksymalne stężenie leku we krwi (C_{max}); • czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}); • biologiczny okres półtrwania leku ($t_{1/2}$); • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 		

*badanie VGC w formie roztworu o smaku truskawkowym zostało przerwane z uwagi na wystąpienie problemów ze stabilnością tej postaci farmaceutycznej leku

**wszyscy chorzy biorący udział w badaniu zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa

***z uwagi na charakter badania cross-over, w badaniu wzięła udział jedna grupa chorych

Źródło: opracowanie własne

11.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 21.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Hodson 2005a</i> [55]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd został zaktualizowany w 2013 roku
<i>Hodson 2005b</i> [57]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego
<i>Hodson 2008</i> [56]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd został zaktualizowany w 2013 roku
<i>Hodson 2013</i> [58]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego
<i>Kalil 2005</i> [60]	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań oceniających VGC
<i>Kalil 2011</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie metaanalizowano badania oceniające zastosowanie profilaktyki uniwersalnej względem profilaktyki wybiórczej
<i>Kalil 2012</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie metaanalizowano badania oceniające skuteczność VGC niezależnie od dawki
<i>Sun 2008</i> [62]	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego
<i>Weiskittel 2003</i> [63]	Niewłaściwa metodyka	Badanie pogładowe

Źródło: opracowanie własne

Tabela 22.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Camacho-Gonzalez 2011 [64]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Ciancio 2004 [65]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Doesch 2012 [66]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Donnelly 2009 [67]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Eid 2008 [68]</i>	Niewłaściwa metodyka	Celem badania była ocena wystąpienia oporności na leczenie u chorych po postępowaniu profilaktycznym z użyciem VGC, u których stwierdzono zakażenie wirusem CMV
<i>Gruber 2005 [69]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Harvala 2013 [70]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Helantara 2009 [71]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Lefeuvre 2010 [72]</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy uczestniczący w badaniu otrzymywali wstępne leczenie z użyciem GC i.v. a następnie VGC p.o.
<i>Luan 2010 [73]</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy uczestniczący w badaniu otrzymywali VGC w dawce 450 mg
<i>Manuel 2013 [74]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Martin 2010 [75]</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla VGC podawanego w postaci tabletek oraz roztworu doustnego zostały przedstawione łącznie
<i>Mitsani 2010 [76]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Montejo 2009 [77]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Montejo 2010 [78]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Posadas-Salas 2013 [79]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>San Juan 2009 [80]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Taber 2004 [81]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Tu 2014 [82]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek
<i>Vaudry 2009 [83]</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki dla VGC podawanego w postaci tabletek oraz roztworu doustnego zostały przedstawione łącznie
<i>Węclawiak 2008 [84]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Wita 2012 [85]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano VGC podawanego w postaci roztworu doustnego względem tabletek

Źródło: opracowanie własne

11.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 23.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 24.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

12. Spis tabel

Tabela 1. Zmiana poziomu przeciwciał w czasie zakażenia wirusem CMV.....	26
Tabela 2. Zalety stosowania profilaktyki uniwersalnej, wybiórczej oraz hybrydowej w populacji chorych po przeszczepie narządu mięszzowego.....	31
Tabela 3. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących profilaktyki zakażenia CMV u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych	36
Tabela 4. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w profilaktyce zakażeń CMV u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych	44
Tabela 5. Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w postępowaniu w profilaktycznym w zakażeniu CMV u chorych poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych	48
Tabela 6. Zalecane dawkowanie walgancyklowiru w zależności od klirensu kreatyniny.....	54
Tabela 7. Zalecane dawkowanie walgancyklowiru w zależności od klirensu kreatyniny.....	57
Tabela 8. Szczegóły dotyczące finansowania walgancyklowiru ze środków publicznych w Polsce.....	59
Tabela 9. Charakterystyka badania włączonego do analizy.....	74
Tabela 10. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>Pescovitz 2007</i>	77
Tabela 11. Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24h na podstawie badania <i>Pescovitz 2007*</i>	80
Tabela 12. Maksymalne stężenie leku we krwi na podstawie badania <i>Pescovitz 2007*</i>	80
Tabela 13. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) na podstawie badania <i>Pescovitz 2007*</i>	81

Tabela 14. Biologiczny okres półtrwania leku we krwi ($t_{1/2}$) na podstawie badania <i>Pescovitz 2007*</i>	81
Tabela 15. Zgony na podstawie badania <i>Pescovitz 2007*</i>	84
Tabela 16. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Pescovitz 2007*</i>	84
Tabela 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Pescovitz 2007*</i>	85
Tabela 18. Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu leku Valcyte®	91
Tabela 19. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	101
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	104
Tabela 21. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	108
Tabela 22. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	109
Tabela 23. Kryteria Cook	111
Tabela 24. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	111

13. Spis rysunków

Rysunek 1 Zmiana poziomu przeciwciał w czasie zakażenia wirusem CMV.....	27
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap.....	64
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap.....	70

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Bate S., Dollard S., Cannon M., *Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–2004*, *Clinical Infectious Disease* 2010, 50(11): 1439-1447
3. Bueno J., Ramil C., Green M., *Current Management Strategies for the Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Infection in Pediatric Transplant Recipients*, *Pediatr. Drugs* 2002, 4(5): 279-290
4. Bulek K., *Ludzki wirus cytomegalii (HCMV) – latencja i strategie ucieczki spod kontroli układu odpornościowego*, *Postępy Biologii Komórkowej* 2005, 32(1): 77-86
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Valcyte®, 50 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu doustnego http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2014-09-11_20140905_valcyte_pos_chpl_ulozka_opakow_ii_53_54_final.pdf (data dostępu: 10.12.2014)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Valcyte®, 450 mg, tabletki powlekane http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/valcyte__.pdf (data dostępu: 10.12.2014)
7. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
8. Dane Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji (Poltransplant) http://www.poltransplant.org.pl/biuletyn_2013.html (data dostępu 10.12.2014)
9. Dęborowska-Materkowska D., Durlik M., *Farmakoterapia zakażenia wirusem cytomegalii po pransplantacji nerki w świetle nowych wytycznych*, *Nefrol. Dial. Pol* 2011, 15: 93-98
10. Dunal M., Trzcińska A., Siennicka J., *Wirus cytomegalii – problem zakażeń wrodzonych*, *Post Mikrobiol.* 2013, 52(1): 17-28
11. Durlik M., *Zakażenie wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych*, *Nefrol. Dial. Pol.* 2009, 13: 157-163
12. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Guideline on the investigation of bioequivalence*, London, 20 January 2010,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (data dostępu: 11.12.2014)

13. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs – general considerations*; March 2014 <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm389370.pdf> (data dostępu: 11.12.2014)
 14. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
 15. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 18.12.2014)
 16. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
 17. ██████████, ██████████, *Opinia dotycząca szacowanego rocznego zapotrzebowania na lek Valcyte® – proszek do sporządzania roztworu doustnego*, Warszawa, 03.02.2015
 18. Król B., Zembala-John J., *Transplantacja narządów aspekty medyczne, prawne i organizacyjne*, Zabrze 2013, <http://transplantacja.fundacjasccs.pl/wp-content/uploads/2014/01/transplantacja-narz%C4%85d%C3%B3w-publicacja.pdf> (data dostępu: 18.12.2014)
 19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.
 20. Makara-Studzińska M, J. Kowalska A., Jakubowska K., *Poziom wiedzy oraz opinie pielęgniarek na temat transplantacji organów*, Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu 2012, 18(1): 31-36
 21. Munira J., *Laboratory Diagnosis of CMV Infection: A Review*, Bangladesh J Med. Microbiol 2010, 4(2): 39-44
 22. Pass R., Landini M., Lazzarotto T., *Przewodnik po zakażeniach wrodzonych: Ludzki cytomegalowirus (CMV)*, Congenital Diseases Learning Guide 07/07/4, Abbott Diagnostic
-

-
- 2004: 4-31 <http://www.abbottdiagnostics.pl/assets/pdf/Congenital-Guide.pdf> (data dostępu: 18.12.2014)
23. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 18.12.2014)
24. Ribeiro I. F., Cunha do Nascimento A., Sousa T. i in., *Seroprevalence of cytomegalovirus in solid organ donors from Ceará (Brazil), 1998-2010*, Journal of Medicine and Medical Sciences 2012, 3 (7): 471-475
25. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (data dostępu: 10.12.2014)
26. Slifkin M., Doron S., Snydman D. R., *Viral Prophylaxis in Organ Transplant Patients*, Drugs 2004, 64 (24): 2763-2792
27. Słownik języka polskiego PWN, <http://sjp.pwn.pl/szukaj> (data dostępu: 15.12.2014)
28. TestLine Clinical Diagnostics Ltd., *Enzyme Immunoassays for the diagnosis of cytomegalovirus infection: Cytomegalovirus*, http://www.testlinecd.com/file/1701/INFECTIOUS_SEROLOGY_CMV.pdf. (data dostępu: 15.12.2014)
29. Tselis A., *Epstein-Bar Virus and Cytomegalovirus Infection*, Springer Basel 2013, 12(146): 23-46
30. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
31. Vaudry W., Ettenger R., Jara P. i in., *Valganciclovir Dosing According to Body Surface Area and Renal Function in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients*, American Journal of Transplantation 2009, 9: 636-643

Wytyczne i rekomendacje

32. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Opinia Rady Przejrzystości nr z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolom, sulfamethoxazolom +*
-

trimethoprimum, valganciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego,

www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_37_569_131202_opinia_329_zakazenia_po_przeszczepie.pdf (data dostępu 28.12.2014)

33. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja Prezesa AOTM nr 152/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Valcyte® (valgancyclovirum), roztwór doustny a 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV,*
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/186/REK/RP_152_2013_Valcyte.pdf (data dostępu: 8.12.2014)
34. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania valgancyklowiru (Valcyte®) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszszowych przez okres do 100 dni po przeszczepie* http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/stanowisko_rk_aotm_12_04_2009_valgancyklowir_Valcyte.pdf (data dostępu: 8.12.2014)
35. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/2011 z dnia 18 lipca 2011 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych, technologii lekowej Valcyte® (valgancyklowir) w profilaktyce zakażeń CMV u pacjentów poddawanych przeszczepieniom nerek, w okresie do 200. dnia po przeszczepie* http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-62-2011-Valcyte_CMV/Stanowisko_62_2011_Valcyte_CMV.pdf (data dostępu: 8.12.2014)
36. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 228/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Valcyte® (valganciclovirum) pod postacią roztworu doustnego á 50 mg/ml we wskazaniach: wrodzona cytomegalia, wrodzona cytomegalia z zajęciem*
-

narządu słuchu, wrodzona cytomegalia z zajęciem narządu wzroku, wrodzona cytomegalia z zajęciem OUN, atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca powikłana zakrzepicą, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie CMV/EBV, podejrzenie choroby limfoproliferacyjnej, stan po przeszczepieniu wątroby, zakażenie EBV – przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/185/SRP/U_32_517_131028_stanowisko_228_Valcyte.pdf (data dostępu 8.12.2014)

37. All Wales Medicines Strategy Grup, Advise No: 0611, *Final Appraisal Recommendation Vaganciclovir (Valcyte®) tablets*, czerwiec 2011 <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/812> (data dostępu: 8.12.2014)
38. All Wales Medicines Strategy Grup, Advise No: 0711, *Final Appraisal Recommendation Vaganciclovir (Valcyte®) powder for oral solution*, czerwiec 2011 <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber.jsessionid=74c733a9e45790d4ce77e711addb?resId=502> (data dostępu: 8.12.2014)
39. American Association for the Study of Liver Disease and the American Society of Transplantation, *Long-Term Medical Management of the Pediatric Patient After Liver Transplantation: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation*, Liver Transplantation 2013, 19: 798-825
40. American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeon, Razonable R. R., Humar A., *Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation*, American Journal of Transplantation 2013, 13:93-106
41. British Transplantation Society, *Guideline for the Prevention and Management of CMV Disease after Solid Organ Transplantation, third edition*, August 2011, <https://www.bts.org.uk/Documents/Guidelines/Active/Final%20CMV%20Guideline%20for%20web%2012-9-2011.pdf> (data dostępu: 22.01.2015)
42. Canadian Paediatric Society, *Minimizing infection risk after paediatric organ transplants: Advice for practitioners*, Upton D.A., Paediatric Child Health 2013, 18(3): 143-8
43. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Final Report, Preiksaitis J. K., Brennan D. C.,

-
- Fishman J., Allen U., *Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Report*, American Journal of Transplantation 2005, 5: 218-227
44. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, *Evidence-Based Care Guideline for Cytomegalovirus Prevention following Solid Organ Transplantation: Guideline 17*, 30 september 2013, <http://www.cincinnatichildrens.org/service/j/anderson-center/evidence-based-care/recommendations/default/> (data dostępu: 16.12.2014)
45. Dęborska-Materkowska D., Durlik M., Grenda R. i in. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego i leczenia w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządów*, Warszawa 2010
46. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *Revalcyte® 450 mg comprimé pellicule, Revalcyte® 50mg/ml poudre pour solution buvable*, 18 decembre 2013, http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/Produits/Rovalcyte/Rovalcyte_RI_18-12-2013.pdf (data dostępu: 8.12.2014)
47. Kidney Disease Improving Global Outcomes, *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients*, American Journal of Transplantation 2009; 9(Suppl 3): S1-S157
48. Scottish Medicines Consortium, SMC No. 62/03, *Valganciclovir – Valcyte®*, 8 sierpnia 2003, http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:u-L9eDO4EvoJ:www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Valganciclovir__Valcyte__174___-__New__indication+&cd=1&hl=pl&ct=clnk (data dostępu: 8.12.2014)
49. Scottish Medicines Consortium, SMC no. 662/10, *Valganciclovir, 450 mg tablets, 50 mg/ml powder for oral solution (Valcyte®)*, 17 grudnia 2010 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/valganciclovir_Valcyte_FINAL_DECEMBER_2010.doc_for_website.pdf (data dostępu: 8.12.2014)
50. The Kidney Health Australia, Caring for Australasians with Renal Impairment Guideline, Pussell B. A., *Prophylaxis for Cytomegalovirus infections in patients following renal transplantation*, CMV Disease & Kidney Transplantation, październik 2011, http://www.cari.org.au/Transplantation/transplantation%20cmv/Prophylaxis_for_CMV_infection_Oct_2011.pdf (data dostępu 22.01.2015)
-

-
51. The Transplantation Society International CMV Consensus Group, Kotton C. N., Kumar D., Caliendo A. M i in, *Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantations*, Transplantation 2013, 96: 333-360

Badania włączone do analizy:

52. *Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków*, <http://www.adrreports.eu/PL/index.html> (data dostępu: 10.12.2014)
53. FDA, Highlights of prescribing information. Valcyte® (*valganciclovir hydrochloride*) tablets; Valcyte® (*valganciclovir hydrochloride*) for oral solution, 8/2010 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021304s008,022257s003lbl.pdf (data dostępu: 10.12.2014)
54. Pescovitz M., Jain A., Robson R i in., *Establishing pharmacokinetic bioequivalence of valganciclovir oral solution versus the tablet formulation*, Transplantation Proceedings 2007, 39: 3111-3116

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

Etap I

55. Hodson E. M., Barclay P. G., Craig J.C. i in., *Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*, Cochrane Database Syst Rev. 2005, 4: CD003774
56. Hodson E. M., Craig J. C., Strippoli G. F., Webster A. C., *Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*, Cochrane Database Syst Rev. 2008, 2: CD003774
57. Hodson E. M., Jones C. A., Webster A. C. i in., *Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials*, Lancet. 2005, 365(9477): 2105-15
58. Hodson E. M., Ladhani M., Webster A.C. i in., *Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*, Cochrane Database Syst Rev. 2013, 2: CD003774
59. Kalil A. C. A. U., Mindru C. A. U., Florescu D.F., *Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: direct and indirect treatment comparison meta-analysis*, Clinical Infectious Diseases 2011, 52(3): 313-321
-

-
60. Kalil A. C., Levitsky J., Lyden E. U. i in. *Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients*, *Annals of Internal Medicine* 2005, 143(12): 870-880
61. Kalil A. C., Mindru C., Botha J. F. i in., *Risk of cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients on valganciclovir prophylaxis: a systematic review and meta-analysis*, *Liver Transpl.* 2012, 18(12): 1440-7
62. Sun H. Y., Wagener M. M., Singh N., *Prevention of posttransplant cytomegalovirus disease and related outcomes with valganciclovir: a systematic review*, *Am J Transplant.* 2008, 8(10): 2111-8
63. Weiskittel P., *Valganciclovir hydrochloride (Valcyte): a new antiviral agent*, *Nephrol Nurs J.* 2003, 30(1): 93-5

Etap II

64. Camacho-Gonzalez A. F., Gutman J., Hymes L. C. i in., *24 weeks of valganciclovir prophylaxis in children after renal transplantation: a 4-year experience*, *Transplantation.* 2011, 91(2): 245-50
65. Ciancio G., Burke G. W., Mattiazzi A. i in., *Cytomegalovirus prophylaxis with valganciclovir in kidney, pancreas-kidney, and pancreas transplantation*, *Clin Transplant.* 2004, 18(4): 402-6
66. Doesch A. O., Repp J., Hofmann N. i in., *Effects of oral valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in heart transplant patients*, *Drug Des Devel Ther.* 2012; 6: 289-95
67. Donnelly C., Kennedy F., Keane C. i in., *Late-onset CMV disease following CMV prophylaxis*, *Ir J Med Sci.* 2009, 178(3): 333-6
68. Eid A. J., Arthurs S. K., Deziel P. J. i in., *Emergence of drug-resistant cytomegalovirus in the era of valganciclovir prophylaxis: therapeutic implications and outcomes*, *Clin Transplant.* 2008, 22(2):1 62-70
69. Gruber S. A., Garnick J., Morawski K. i in., *Cytomegalovirus prophylaxis with valganciclovir in African-American renal allograft recipients based on donor/recipient serostatus*, *Clin Transplant.* 2005, 19(2): 273-8
70. Harvala H., Stewart C., Muller K. i in., *High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy*, *J Med Virol.* 2013; 85(5): 893-8
-

-
71. Helanterä I., Lautenschlager I., Koskinen P., *Prospective follow-up of primary CMV infections after 6 months of valganciclovir prophylaxis in renal transplant recipients*, Nephrol Dial Transplant. 2009, 24(1): 316-20
 72. Lefeuvre S., Chevalier P., Charpentier C. i in., *Valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in thoracic transplant patients: retrospective study of efficacy, safety, and drug exposure*, Transpl Infect Dis. 2010, 12(3): 213-9
 73. Luan F. L., Samaniego M., Kommareddi M. i in., *Choice of induction regimens on the risk of cytomegalovirus infection in donor-positive and recipient-negative kidney transplant recipients*, Transpl Infect Dis. 2010, 12(6): 473-9
 74. Manuel O., Kralidis G., Mueller N. J. i in.; *Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients*, Am J Transplant. 2013, 13(9): 2402-10
 75. Martin M., Goyette N., Ives J., Boivin G., *Incidence and characterization of cytomegalovirus resistance mutations among pediatric solid organ transplant patients who received valganciclovir prophylaxis*, Journal of Clinical Virology 2010, 47(4): 321-324
 76. Mitsani D., Nguyen M. H., Kwak E. J. i in., *Cytomegalovirus disease among donor-positive/recipient-negative lung transplant recipients in the era of valganciclovir prophylaxis*, J Heart Lung Transplant. 2010, 29(9): 1014-20
 77. Montejo M., Montejo E., Gastaca M. i in., *Prophylactic therapy with valgancyclovir in high-risk (cytomegalovirus D+/R-) liver transplant recipients: a single-center experience*, Transplant Proc. 2009, 41(6): 2189-91
 78. Montejo M., Porto M., Carmon O. i in., *Prophylactic therapy with valganciclovir in high-risk (cytomegalovirus D+/R-) kidney transplant recipients: a single-center experience*, Transplant Proc. 2010, 42(8): 2947-9
 79. Posadas Salas M. A., Taber D. J., Chua E. i in., *Critical analysis of valganciclovir dosing and renal function on the development of cytomegalovirus infection in kidney transplantation*, Transpl Infect Dis. 2013, 15(6): 551-8
 80. San Juan R., Yebra M., Lumbreras C. i in., *A new strategy of delayed long-term prophylaxis could prevent cytomegalovirus disease in (D+/R-) solid organ transplant recipients*, Clin Transplant. 2009, 23(5): 666-71
 81. Taber D. J., Ashcraft E., Baillie G. M. i in., *Valganciclovir prophylaxis in patients at high risk for the development of cytomegalovirus disease*, Transpl Infect Dis. 2004, 6(3): 101-9
-

-
82. Tu P. T., Shu K. H., Cheng C. H. i in., *Universal valganciclovir prophylaxis significantly reduces episodes of first-year cytomegalovirus disease and biopsy-proven acute rejection in kidney transplant recipients*, Transplant Proc. 2014, 46(2): 574-7
 83. Vaudry W., Ettenger R., Jara P., i in., *Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients*, American Journal of Transplantation. 2009, 9(3): 636-643
 84. Węclawiak H., Kamar N., Mengelle C. i in., *Cytomegalovirus prophylaxis with valganciclovir in cytomegalovirus-seropositive kidney-transplant patients*, J Med Virol. 2008, 80(7): 1228-32
 85. Wiita A. P., Roubinian N., Khan Y. i in., *Cytomegalovirus disease and infection in lung transplant recipients in the setting of planned indefinite valganciclovir prophylaxis*, Transpl Infect Dis. 2012, 14(3): 248-58
-