



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 mięszowych od zakażonych dawców

Analiza ekonomiczna  
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](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

Roche Polska Sp. z o.o

Warszawa, 16 lutego 2015 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Prusko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.prusko@mahta.pl](mailto:cezary.prusko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto: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"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych</li> </ul>

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

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>13</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>13</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	13
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	14
5.3. Jakość życia.....	15
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>15</b>
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>16</b>
7.1. Koszt leków.....	18
7.1.1. Dawkowanie leków.....	18
7.1.2. Ceny leków .....	20
<b>8. Kalkulacja kosztów.....</b>	<b>22</b>
8.1. Opis kalkulacji kosztów .....	22
8.2. Założenia i dane wejściowe.....	22
8.3. Dyskontowanie.....	23
8.4. Sprawdzenie poprawności obliczeń.....	23

---

---

<b>9. Wyniki analizy</b> .....	<b>24</b>
9.1. Analiza minimalizacji kosztów .....	24
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	25
<b>10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości</b> .....	<b>28</b>
<b>11. Analiza progowa</b> .....	<b>31</b>
<b>12. Ograniczenia i założenia</b> .....	<b>34</b>
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe</b> .....	<b>35</b>
<b>14. Dyskusja</b> .....	<b>35</b>
<b>15. Załączniki</b> .....	<b>38</b>
15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	38
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	38
15.1.2. Strategia wyszukiwania .....	39
15.1.3. Selekcja badań.....	40
15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	42
15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	42
15.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej.....	43
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	44
<b>16. Spis tabel</b> .....	<b>47</b>

---

---

<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>48</b>
<b>18. Bibliografia.....</b>	<b>49</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CMV	cytomegalowirus
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
IS	istotność statystyczna
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
r-r	roztwór
tabl.	tabletki
VGC	ang. <i>valganciclovir</i> – walgancyklowir
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce walgancyklowiru (Valcyte®) w postaci proszku do sporządzania 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 mięszzowego od zakażonego dawcy, w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej leki refundowane dostępne w aptece na receptę.

### METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w horyzoncie czasowym równym długości terapii walgancyklowirem (w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażonych wirusem CMV, po przeszczepieniu narządu mięszzowego od zakażonego dawcy).

W analizie porównano walgancyklowir (Valcyte®) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego z komparatorem, wybranymi zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. walgancyklowirem (Valcyte®) w postaci tabletek.

Z uwagi na nie wykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów** (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia* (Art. 5. ust. 3.). Podejście zastosowane

---

---

w analizie ekonomicznej (zastosowanie techniki analitycznej minimalizacji kosztów) jest zgodne z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono badanie kliniczne *Pescovitz 2007*, umożliwiające analizę biorównoważności walgancyklowiru (VGC, ang. *valganciclovir* – walgancyklowir) podawanego w postaci roztworu doustnego względem walgancyklowiru stosowanego w formie tabletek. Analiza wykazała brak różnic dla krytycznych parametrów farmakokinetycznych, co potwierdziło biorównoważność obu postaci farmaceutycznych. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (zwanych dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych dotyczących dawkowania i długości terapii uzyskanych na podstawie opinii eksperta klinicznego oraz danych zawartych w *Charakterystykach Produktów Leczniczych* [2, 3]. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia 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.* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). Cenę jednostkową leku Valcyte® (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego uzyskano od Zamawiającego.

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (w kalkulacji kosztów ocenianej interwencji i komparatora uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniono i oceniano koszty leków.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

---



[REDACTED]

[REDACTED] W analizie nie dyskutowano kosztów ze względu na przyjęty horyzont czasowy (krótszy niż 1 rok).

## WYNIKI

### Wyniki analizy ekonomicznej dla terapii VGC w postaci roztworu doustnego (VGC r-r) vs VGC w postaci tabletek (VGC tabl.):

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie terapii VGC w postaci roztworu doustnego zamiast VGC w postaci tabletek jest tańsze w perspektywie płatnika publicznego, co wynika z różnic w kosztach leków ocenianych terapii, przyjętego dawkowania ocenianej interwencji i komparatora w horyzoncie analizy [REDACTED]

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 miękkiego od zakażonego dawcy, w szczególności u chorych, u których niemożliwe lub utrudnione jest zastosowanie walgancyklowiru w postaci tabletek.

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce walgancyklowiru (Valcyte®) w postaci proszku do sporządzania 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 mięszzowego od zakażonego dawcy, w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Obecnie walgancyklowir (Valcyte®) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego nie jest finansowany przez płatnika publicznego w ramach *Wykazu leków refundowanych*.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli oraz dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażeni wirusem cytomegalii, poddawani przeszczepom narządów mięszzowych od dawców zakażonych CMV.

Interwencja:

- ⊕ walgancyklowir podawany w formie roztworu doustnego (VGC r-r).

Komparator:

- ⊕ walgancyklowir podawany doustnie w formie tabletek (VGC tabl.).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą następujących punktów końcowych:
  - ⊙ ocena biorównoważności interwencji w stosunku do komparatora,
  - ⊙ częstość występowania zgonów,
  - ⊙ częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w profilaktyce zakażeń wirusem

---

---

cytomegalii (CMV) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) niezakażonych wirusem CMV, po przeszczepieniu narządu mięszzowego od zakażonego dawcy [6].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [6]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla leku walgancyklowir (Valcyte®) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego wskazano walgancyklowir (Valcyte®) w postaci tabletek.

## 2. Strategia analityczna

Ze względu na biorównoważność obu postaci farmaceutycznych oraz akceptowany i porównywalny profil bezpieczeństwa analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, a zatem przeprowadzono kalkulację kosztów (nie było potrzeby modelowania kosztów i efektów zdrowotnych).

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o kalkulację kosztów zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (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)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [20])
-



---

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 [7, 8].

Na podstawie badania *Pescovitz 2007*, oceniono 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.

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.

Główne wnioski z analizy biorównoważności wyciągnięto na podstawie krytycznych parametrów farmakokinetycznych, uznanych za niezbędne w ocenie biorównoważności leków [7, 8].

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [6] nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem. Na tej podstawie założono, że walgancyklowir (Valcyte®) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego i komparator mają w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych oraz dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia), poddawanych przeszczepom narządów mięszsowych od dawców zakażonych CMV porównywalny profil bezpieczeństwa.

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. Analizę bezpieczeństwa oparto o istotne klinicznie punkty końcowe.

### 5.3. Jakość życia

Niniejsza analiza została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów (szerzej wybór techniki opisano w rozdziale 6). Oznacza to, że w przypadku porównania walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu względem walgancyklowiru w postaci tabletek nie stwierdzono różnic w efektywności klinicznej omawianych technologii medycznych, a w związku z tym nie istniała potrzeba określania jakości życia chorych, a co za tym idzie - nie stwierdzono konieczności przeprowadzenia przeglądu systematycznego do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w rozważanym wskazaniu, biorównoważność obu postaci farmaceutycznych, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką analityczną **minimalizacji kosztów** (CMA).

Takie podejście analityczne należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w Art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono badanie kliniczne umożliwiające analizę biorównoważności walgancyklowiru (VGC, ang. *valganciclovir* – walgancyklowir) podawanego w postaci roztworu doustnego względem walgancyklowiru stosowanego w formie tabletek. Analiza wykazała brak różnic dla krytycznych parametrów farmakokinetycznych, co potwierdziło biorównoważność obu postaci farmaceutycznych. W związku z tym, że w analizie uwzględniono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych technologii medycznych, nie przedstawiono oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – postępowanie należy

---

uznać za zgodne z punktem 5.3. *Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. W punkcie tym wskazano, że w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych, dopuszcza się przedstawienie różnicy w kosztach stosowania technologii wnioskowanej i komparatora zamiast inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

Zaznaczyć też należy, że w analizie odstąpiono od wyznaczenia współczynników kosztów-użyteczności dla VGC r-r i VGC tabl.. W przypadku analizy minimalizacji kosztów zestawienie współczynników CUR<sup>1</sup> nie wnosi dodatkowych informacji do analizy. Ustalona w analizie cena progowa skalkulowana tak, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt alternatywnej technologii medycznej o najkorzystniejszej relacji uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, refundowanej w omawianym wskazaniu, tj. VGC tabl.. W związku z tym, że uwzględniony w analizie efekt zdrowotny wynikający ze stosowania VGC r-r i VGC tabl. jest porównywalny, ewentualne liczenie ceny progowej VGC r-r w oparciu o współczynniki CUR, dałoby taki sam wynik, jak cena progowa policzona w analizie ekonomicznej (przy której różnica w kosztach terapii VGC r-r i VGC tabl. równa jest zero). Zatem, pomimo tego, że w związku z zastosowaniem techniki minimalizacji kosztów odstąpiono od liczenia współczynników CUR, wyliczona w analizie ekonomicznej cena progowa spełnia również warunki wskazane w art. 13 *Ustawy o refundacji*.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ 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 oraz *Wytycznymi AOTMiT* [1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

## 7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

---

<sup>1</sup> ang. *cost-utility ratio*

---



W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano koszty leków.

Koszty leków stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt podania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia działań niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 1.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

1.

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt leczenia działań niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem

Źródło: opracowanie własne

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych dotyczących dawkowania i długości terapii, uzyskanych na podstawie opinii eksperta klinicznego [11] oraz danych zawartych w *Charakterystykach Produktów Leczniczych* [2, 3].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [14]. Cenę jednostkową leku Valcyte® (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego uzyskano od Zamawiającego [5].

## 7.1. Koszt leków

### 7.1.1. Dawkowanie leków

Należy zwrócić uwagę, iż w ramach populacji docelowej, **główną grupę chorych stanowią chorzy, u których utrudnione 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<sub>kr</sub>) wynosi 10-40 ml/min oraz chorzy dializowani). Opisana powyżej grupa chorych wymaga odpowiedniego dawkowania. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Źródło: opracowanie własne

W analizie wrażliwości przetestowano parametr dotyczący średniej dobowej dawki. Uwzględniono następujące alternatywne średnie dobowe dawki:

- ⊗ 720 mg/dobę – średnie dobowe dawkowanie przedstawione w badaniu *Vaudry 2009* [22];
- ⊗ [REDACTED]
- ⊗ 900 mg/dobę - DDD (ang. *defined daily dose* – dobowy dawkowanie leku) wskazana przez Światową Organizację Zdrowia [23], jak również dawka wskazana w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Valcyte®*.

W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie uwzględnione w analizie podstawowej.

**Tabela**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie**

3.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

### 7.1.2. Ceny leków

#### Valcyte® (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego

Cenę zbytu netto leku Valcyte® (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego od Podmiotu odpowiedzialnego i wynosi ona [REDACTED]

Uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postaci do stosowania doustnego), w której postawą limitu jest lek Valcyte® w postaci tabletek<sup>2</sup> i zgodnie z *Ustawą o refundacji*

<sup>2</sup> Jest on jedynym produktem w analizowanej grupie limitowej.

---

sytuacja ta nie ulegnie zmianie<sup>3</sup>. Uwzględniając limit wyznaczony przez lek Valcyte® w postaci tabletek, obliczono cenę detaliczną leku Valcyte® (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzanie roztworu doustnego w wysokości [REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 4).

---

<sup>3</sup> Lek Valcyte® w postaci tabletek dopełnia 15% obrotu ilościowego, a w związku z małą populacją docelową w analizowanym wskazaniu, w której utrudnione jest stosowanie tabletek, lek Valcyte® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego nie osiągnie takiej wielkości refundacji.

---

## Valcyte® (walgancyklowir) w postaci tabletek

Valcyte® (walgancyklowir) w postaci tabletek jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki dostępne w aptece na receptę, w kategorii dostępności refundacyjnej: ryczałt, w grupie limitowej 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postaci do stosowania doustnego), w której stanowi podstawę limitu<sup>4</sup> [14]. Wyznaczone na tej podstawie cenę leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

**Tabela**  
**Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)**

4.

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
Valcyte®, 50 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu doustnego (Wykaz leków refundowanych)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Valcyte®, tabl. powł., 450 mg	5 150,00	5 562,00	5 840,10	5 941,60	5 941,60	3,20

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w ciągu terapii. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela**  
**Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)**

5.

██████	██████	
	██████	██████
██████	██████	██████
██████	██████	██████

Źródło: opracowanie własne

<sup>4</sup> Jest on jedynym produktem w analizowanej grupie limitowej.

---

## 8. Kalkulacja kosztów

W celu porównania opłacalności stosowania walgancyklowiru podawanego doustnie w postaci roztworu względem tego leku w postaci tabletek w rozpatrywanym wskazaniu przeprowadzono minimalizację kosztów. Na podstawie danych z badania włączonego do *Analizy klinicznej* [6] stwierdzono brak różnic dla krytycznych parametrów farmakokinetycznych, co potwierdziło biorównoważność obu postaci farmaceutycznych. Na podstawie odnalezionych danych opisujących ryzyko i korzyści stosowania VGC, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa walgancyklowiru dla tabletek i roztworu jest akceptowalny oraz porównywalny.

W związku z zastosowaną techniką analityczną nie jest konieczne modelowanie efektów zdrowotnych, a wyłącznie kalkulacja kosztów. W związku z tym, w analizie nie wykonano modelowania.

### 8.1. Opis kalkulacji kosztów

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty różniące oceniane technologie medyczne, tj. koszty leków. Istotnym elementem kalkulacji kosztów terapii VGC, było określenie horyzontu czasowego w jakim przeprowadzona zostanie kalkulacja kosztów. [REDACTED]

[REDACTED]. W analizie wrażliwości przetestowano również inny horyzont czasowy. Uwzględniono alternatywne wartości wskazane w Charakterystykach Produktów Leczniczych Valcyte® [2, 3] (100 oraz 200 dni).

W uwzględnionym w analizie horyzoncie czasowym policzono koszty leczenia poszczególnych terapii (uwzględniono jedynie koszty różniące porównywane interwencje a zatem koszty leków opisane dokładniej w rozdziale 7.1).

### 8.2. Założenia i dane wejściowe

W kalkulacji kosztów wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do kalkulacji kosztów oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

---

**Tabela**

**6.**

**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość	Źródło
Średni czas leczenia – horyzont analizy (w dniach)	■	■
DDD walgancyklowiru podawanego doustnie (mg)	900,00	Dane Światowej Organizacji Zdrowia [23]; Charakterystyki Produktów Leczniczych Valcyte® [2, 3]
Cena zbytu netto za opakowanie Valcyte® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego	■	Dane Podmiotu odpowiedzialnego
Średnia dawka dobową uwzględniona w populacji docelowej (mg)	Tabela 2	Oszacowanie na podstawie opinii eksperta klinicznego [11]

Źródło: opracowanie własne

### 8.3. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Jednakże, horyzont niniejszej analizy jest krótszy niż jeden rok, co wpływa na to, że w przypadku niniejszej analizy przeprowadzenie dyskontowania kosztów nie jest zasadne. Zatem w analizie nie dyskontowano kosztów.

### 8.4. Sprawdzenie poprawności obliczeń

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną kalkulacji kosztów. Każdą zmienną wprowadzaną do obliczeń analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w kalkulacji kosztów zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.





---

## 9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W przypadku analizy kosztów-konsekwencji brano pod uwagę punkty końcowe:

- ⊗ pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24 godz. ( $AUC_{0-24}$ );
  - ⊗ maksymalne stężenie leku we krwi ( $C_{max}$ ).
-

Tabela

9.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną

Parametr	VGC (r-r)		VGC (tabl.)	
	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności
		(min; max)		(min; max)
Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie 24h na podstawie badania Pescovitz 2007				
Biorównoważność	Średnia (SD) [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ]	N	Średnia (SD) [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ]	N
	52,30 (10,30)	21	52,20 (10,00)	21
	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
Maksymalne stężenie leku we krwi na podstawie badania Pescovitz 2007				
Biorównoważność	Średnia (SD) [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ]	N	Średnia (SD) [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ]	N
	6,60 (1,80)**	21	6,90 (1,49)***	21
	Iloraz średnich maksymalnego stężenie leku we krwi ( $C_{\text{max}}$ )			
	% (90% CI)	N	% (90% CI)	N
	95 (89; 101)	21	100 (referencja)	21
Perspektywa płatnika publicznego				
Całkowity koszt różniący (PLN)	██████	██████	██████	██████
		██████		██████
Koszt leku (PLN)	██████	██████	██████	██████
		██████		██████

Parametr	VGC (r-r)		VGC (tabl.)	
	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności
		(min; max)		(min; max)
<b>Perspektywa wspólna</b>				
Całkowity koszt różniący (PLN)	██████	██████	██████	██████
		██████		██████
Koszt leku (PLN)	██████	██████	██████	██████
		██████		██████

Zródło: opracowanie własne

## 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]





---

## 11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [18] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [21]. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (okoliczności te zachodzą w niniejszej analizie minimalizacji kosztów) dopuszcza się jednak (art. 5 ust. 2) przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Ustalone w analizie ceny progowe skalkulowano tak, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt alternatywnej technologii medycznej o najkorzystniejszej relacji uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, refundowanej w omawianym wskazaniu, tj. VGC tabl. W związku z tym, że uwzględniony w analizie efekt zdrowotny wynikający ze stosowania VGC r-r i VGC tabl. jest porównywalny, ewentualne liczenie ceny progowej VGC r-r w oparciu o współczynniki CUR, dałoby taki sam wynik, jak cena progowa policzona w analizie ekonomicznej (przy której różnica w kosztach terapii VGC r-r i VGC tabl. równa jest zero).

Warto ponadto podkreślić, że obniżenie lub podwyższenie urzędowej ceny leku Valcyte® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (przy braku zmian w zakresie leku

---



stanowiącego podstawę limitu refundacyjnego) nie będzie miało wpływu na wyniki z perspektywy płatnika publicznego, gdyż koszt dla płatnika zależy od wyznaczonej w grupie limitowej wysokości limitu a nie wyjściowej ceny leku. Lek Valcyte® w postaci tabletek dopełnia 15% obrotu ilościowego, a w związku z małą populacją docelową w analizowanym wskazaniu, w której utrudnione jest stosowanie tabletek, lek Valcyte® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego nie osiągnie takiej wielkości refundacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Jest to związane z konstrukcją grupy limitowej, której nadrzędnym celem jest ponoszenie identycznego kosztu na każdy spośród leków w danej grupie limitowej (płacenie jednakowego kosztu za uzyskanie takiego samego efektu zdrowotnego). Opisany mechanizm charakteryzuje wszystkie grupy limitowe, w których lek wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy minimalizacji kosztów w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem. Ze względów opisanych powyżej, pokazano jedynie wyniki dla perspektywy wspólnej.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

**Tabela**

**14.**

**Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem**

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

## 12. Ograniczenia i założenia

W analizie wrażliwości przetestowano również długość terapii wskazaną w *Charakterystykach Produktów Leczniczych Valcyte®* [2, 3] równą 100 oraz 200 dni.

W analizie podstawowej uwzględniono średnie dawkowanie walgancyklowiru w populacji docelowej chorych, u których zalecane jest stosowanie roztworu doustnego<sup>5</sup>,

Należy zwrócić uwagę, iż w ramach populacji docelowej, główną grupę chorych stanowią właśnie chorzy, u których utrudnione jest podanie leku w formie tabletek (ze względu na niemożność lub problem z polykaniem – 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<sub>kr</sub>) wynosi 10-40 ml/min oraz chorzy dializowani). Wobec tego, w analizie podstawowej uwzględniono średnie dobowe dawkowanie wskazane w tejże grupie chorych. W analizie wrażliwości przetestowano parametr dotyczący dawkowania we wskazanej populacji docelowej.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.2. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Valcyte® w postaci tabletek<sup>6</sup> i zgodnie z *Ustawą o refundacji* sytuacja ta nie ulegnie zmianie<sup>7</sup>. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

<sup>5</sup>

<sup>6</sup> Jest on jedynym produktem w analizowanej grupie limitowej.

<sup>7</sup> Lek Valcyte® w postaci tabletek dopełnia 15% obrotu ilościowego, a w związku z małą populacją docelową w analizowanym wskazaniu, lek Valcyte® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego nie osiągnie takiej wielkości sprzedaży.

---

## 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie terapii VGC w postaci roztworu doustnego zamiast VGC w postaci tabletek jest tańsze w perspektywie płatnika publicznego, co wynika z różnic w kosztach leków ocenianych terapii, przyjętego dawkowania ocenianej interwencji i komparatora w horyzoncie analizy [REDACTED]

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.

## 14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.1. Ze względu na brak badań dotyczących porównania walgancyklowiru w formie roztworu doustnego z tabletkami, włączano również analizy ekonomiczne porównujące walgancyklowir z gancyklowirem, w celu przedstawienia kosztów terapii walgancyklowirem we wnioskowanej populacji docelowej. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje *Oppenheimer 2007* [15] oraz *Hellemans 2012* [9].

W powyższych publikacjach przedstawiono minimalizację kosztów terapii walgancyklowirem i gancyklowirem w horyzoncie około 100 dni. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

---

**Tabela**  
**Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych**

15.

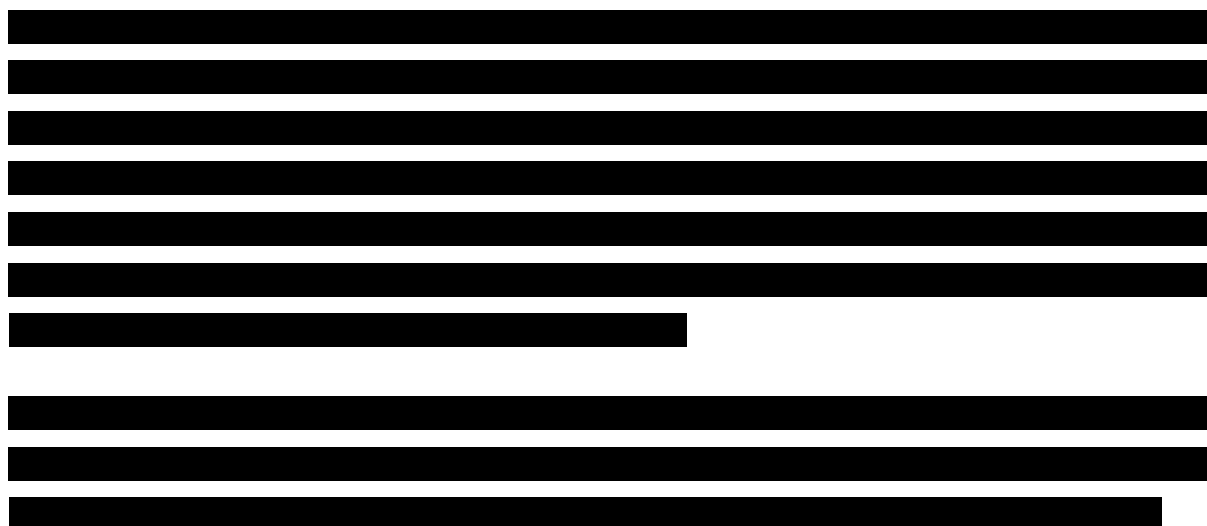
Badanie	Koszt terapii walgancyklowirem	Koszt terapii gancyklowirem
<i>Oppenheimer 2007 [15] (dawka 900 mg/dobę)</i>	€ 3 295.90 (13 842,45 PLN)	€ 3 715.51 (15 604,77 PLN)
<i>Hellemans 2012 [9] (dawka dostosowana do czynności nerek)</i>	€ 2 329 (w podgrupie D+/R-) (9 781,57 PLN)	€ 4 853 (w podgrupie D+/R-) (20 382,11 PLN)

\*biorąc pod uwagę średni kurs wymiany walut z dnia 11.02.2015 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 € = 4,1999 PLN

Źródło: opracowanie własne

Wyniki odnalezionych publikacji trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na brak porównania walgancyklowiru w postaci roztworu z walgancyklowirem w postaci tabletek. W odnalezionych publikacjach przedstawiono bowiem wyniki dla porównania walgancyklowiru z gancyklowirem. Uwzględniono je w niniejszej analizie jedynie w celu przedstawienia kosztów terapii walgancyklowirem we wnioskowanej populacji docelowej. Podobnie jak w niniejszej analizie w odnalezionych publikacjach rozważono minimalizację kosztów.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w kalkulacji kosztów.



Warto zaznaczyć, że w ramach populacji docelowej istotną grupę chorych stanowią dorośli i dzieci:

- ⊕ 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<sub>kr</sub>) wynosi 10-40 ml/min
  - ⊕ chorzy dializowani.

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 [3]. W związku z powyższym jedynym możliwym postępowaniem profilaktycznym u opisanych powyżej chorych jest zastosowanie walgancyklowiru w postaci roztworu doustnego, obecnie sprowadzanego (dla części chorych kwalifikujących się do takiego leczenia) do Polski w ramach importu docelowego.

Kolejnym ważnym aspektem jest konieczność doboru dawki u dzieci do powierzchni ciała oraz do klirensu kreatyniny, skutkiem czego u każdego chorego może być konieczne zastosowanie innej dawki leku. 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 [2, 3].

---

## 15. Załączniki

### 15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

#### 15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, 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 mięszzowych od dawców zakażonych CMV;
- ⊕ **interwencja:** walgancyklowir podawany w formie roztworu doustnego<sup>8</sup>;
- ⊕ **komparatory:** walgancyklowir podawany doustnie w formie tabletek lub gancyklowir<sup>8</sup>;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

##### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;

---

<sup>8</sup> Ze względu na prawdopodobny brak badań dotyczących porównania walgancyklowiru w formie roztworu doustnego z tabletkami, włączano również analizy ekonomiczne porównujące walgancyklowir z gancyklowirem, w celu przedstawienia kosztów terapii walgancyklowirem we wnioskowanej populacji docelowej.

---

- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 16.**  
**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 09.01 2015

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.



**Tabela**

**17.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**


Data ostatniego wyszukiwania: 22.01 2015

Źródło: opracowanie własne

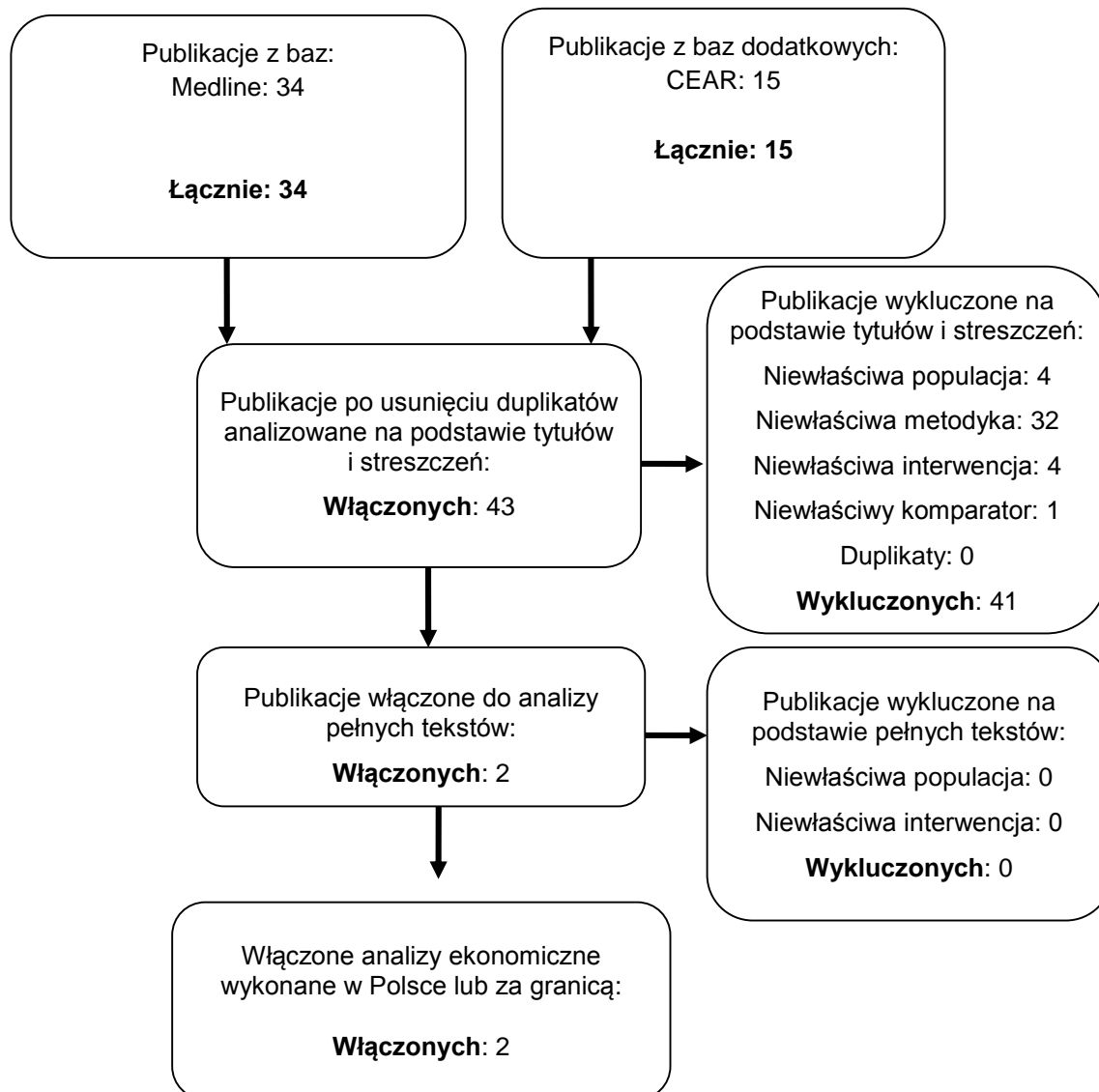
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

### 15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [17]

---

#### **15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 49 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 34 publikacji;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 15 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 2 inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania valgancyklowiru w porównaniu z gancyklowirem w profilaktyce choroby CMV u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18 lat) po przeszczepieniu narządu mięsaszowego w okresie do 200 dni po przeszczepieniu nerki oraz do 100 dni po transplantacji innych niż nerki narządów mięsaszowych.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

---

---

## 15.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że lek Valcyte® (walgancyklowir) w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego można zakwalifikować do obecnie istniejącej grupy limitowej [21]. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na: tą samą nazwę międzynarodową co lek Valcyte® (walgancyklowir) w postaci tabletek, zgodność wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu z obecnie refundowanym lekiem Valcyte® w postaci tabletek.

Możliwe jest zatem włączenie leku Valcyte® do jednej z już istniejących grup limitowych 116.0 (Leki przeciwwirusowe – walgancyklowir – postaci do stosowania doustnego), w której postawą limitu jest lek Valcyte® w postaci tabletek<sup>9</sup>, który ma te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

---

<sup>9</sup> Jest on jedynym produktem w analizowanej grupie limitowej.

---

### 15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela** **18.**  
**Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**




Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 11

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.2
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	n/d
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

## 16. Spis tabel

Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	17
Tabela 2. Dawkowanie walgancyklowiru w grupie chorych, u których zalecane jest stosowanie Valcyte® w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego.....	19
Tabela 3. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie .....	20
Tabela 4. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	21
Tabela 5. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) .....	21
Tabela 6. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	23
Tabela 7. Całkowite koszty różniące stosowania ocenianej interwencji i komparatora w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN).....	24
Tabela 8. Inkrementalne wartości kosztów w przyjętym horyzoncie czasowym (PLN).....	24
Tabela 9. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną .....	26
 .....	28
 .....	29
 .....	30
Tabela 13. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	32
Tabela 14. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem .....	33



---

Tabela 15. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych .....	36
Tabela 16. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	39
Tabela 17. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	40
Tabela 18. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	44

## 17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	41
--	----

---



10. ██████████, *Valcyte® (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii (CMV) u dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18. roku życia) poddawanych przeszczepom narządów mięszsowych od zakażonych dawców – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*
11. ██████████, *Opinia dotycząca szacowanego rocznego zapotrzebowania na lek Valcyte® – prośzek do sporządzania roztworu doustnego, Warszawa, 03.02.2015*
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
13. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010; M.P. 2012 nr 0 poz. 836
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (data dostępu 02.01.2015 r.) <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
15. Oppenheimer F., Gonzalez-Molina M., Rubio M.. *Cost of prophylaxis in the management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients*, Jul-Aug;21(4):441-8
16. 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
17. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
18. 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://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 22.12.2014 r.)

- 
19. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  20. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  21. 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 z poz. zm.)
  22. Vaudry W., Ettenger R., Jara P. i in., *Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients*, Am J Transplant. 2009 Mar;9(3):636-43
  23. WHO ATC/DDD Index (data dostępu 24.11.2014 r.) [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
-