



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Valganciclovirum i interferonum beta-1b
we wskazaniu: „Leczenie wirusowej choroby
mięśnia sercowego (ICD 10 I51.8)”**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.434.11.2017

Data ukończenia: 23 marca 2017 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMV	Wirus cytomegalii (ang. <i>cytomegalovirus</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EBV	Wirus Epsteina-Barr
ECMO	Pozaustrójowa oksygenacja przezbłonowa (ang. <i>extracorporeal membrane oxygenation</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMB	Biopsja endomiokardialna
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	GI kokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HCMV	Ludzki wirus cytomegalii
HFSA	<i>Heart Failure Society of America</i>
HHV-6	Ludzki wirus opryszczki typu 6
HHV-7	Ludzki wirus opryszczki typu 7
HHV-8	Ludzki wirus opryszczki typu 8
HSV-1	Wirus opryszczki pospolitej typu 1
HSV-2	Wirus opryszczki pospolitej typu 2
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD	Wszczepialny kardiowerter-def brylator serca (ang. <i>implantable cardioverter defibrillator</i>)
IFN β-1b	Interferon beta-1B
IVIG	Immunoglobulina podawana dożylnie
j.m.	Jednostka mianowana
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
MLHFQ	<i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>
MR	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NS	Niewydolność serca

NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
PLC	Placebo
pUL97	Wirusowa kinaza białkowa
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMCG	<i>Spanish Microscopic Colitis Group</i>
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TnT	Troponina T
Tnl	Troponina I
VZV	Wirus ospy wietrznej i półpaśca
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
ZMS	Zapalenie mięśnia sercowego

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	9
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	10
4.2. Przedmiotowe wskazanie.....	11
4.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
4.4. Alternatywne technologie medyczne.....	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	16
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
7. Wskazanie dowodów naukowych	19
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
7.1.1. Przegląd rejestrów badań klinicznych.....	19
7.2. Opis badań włączonych do analizy	19
7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego	21
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	22
7.4.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	25
7.4.2. Ograniczenia analizy klinicznej.....	25
7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	26
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	27
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	28
9. Kluczowe informacje i wnioski	30
10. Źródła.....	32
11. Załączniki.....	33
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	33
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	35

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2017-03-13
PLA.4604. 210.2017.1.ISO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne valganciclovirum (Ceglar, Valcyte, Vangalciclovir Teva, Valhit) i interferonum beta-1b (Betaferon, Extavia) we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. w ramach programu lekowego „Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego (ICD-10 I51.8)”.

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancje czynne valganciclovirum i interferonum beta-1b:

- Celgar (valganciclovirum), tabl. powl., 450 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991207229,
- Valcyte (valganciclovirum), tabl. powl., 450 mg, 60 szt. (1 but. po 60 szt.), kod EAN: 5909990727407,
- Valganciclovir Teva (valganciclovirum), tabl. powl., 450 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991195151,
- Valhit (valganciclovirum), tabl. powl., 450 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991284381,
- Betaferon (interferonum beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 zest., kod EAN 5909990819375,
- Extavia (interferonum beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 fiol. a 3 ml i 15 amp. -strz. a 1,2 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990650996.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

„Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego (ICD-10 I51.8)”

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.), pismem z dnia 13 marca 2017 r. znak PLA.4604.210.2017.1.ISO Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków:

- Celgar (valganciclovirum), tabl. powł., 450 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991207229,
- Valcyte (valganciclovirum), tabl. powł., 450 mg, 60 szt. (1 but. po 60 szt.), kod EAN: 5909990727407,
- Valganciclovir Teva (valganciclovirum), tabl. powł., 450 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991195151,
- Valhit (valganciclovirum), tabl. powł., 450 mg, 60 szt., kod EAN: 5909991284381,
- Betaferon (interferonum beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 zest., kod EAN 5909990819375,
- Extavia (interferonum beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 fiol. a 3 ml i 15 amp. -strz. a 1,2 ml rozpuszczalnika, kod EAN: 5909990650996,

w ramach programu lekowego „Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego (ICD-10 I51.8)”, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wyżej wymienione produkty nie były przedmiotem oceny w Agencji w ww. wskazaniu.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- Przeprowadzono weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, mające na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- Przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- Przeprowadzono oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 4 ekspertów klinicznych, przy czym do dnia zakończenia opracowania nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Zapalenie mięśnia sercowego (ZMS, łac., ang. myocarditis; ICD-10: I51.8) może mieć różną etiologię, w tym m.in. wirusową, która jest najczęstszą przyczyną występowania ZMS. Proces zapalny w ZMS obejmuje kardiomiocyty, tkankę śródmiąższową, naczynia, niekiedy również osierdzie. ZMS może prowadzić do kardiomiopatii zapalnej (definiowane jako ZMS, któremu towarzyszy dysfunkcja mięśnia sercowego) i niewydolności serca (NS).

Wyróżnia się ZMS:

- Podostre lub przewlekłe,
- Ostre,
- O piorunującym przebiegu.
- O przebiegu bezobjawowym.

Etiologia i patogeneza

Do czynników etiologicznych ZMS należą:

- Czynniki infekcyjne:
 - Wirusy (parwowirus B19, ludzki wirus herpes typu 6 [HHV-6], *Coxsackie B*, adenowirusy, inne wirusy herpes – wirus Epsteina-Barr, cytomegalii, ospy wietrznej i półpaśca, wirus zapalenia wątroby typu C, wirusy ECHO, wirusy grypy A i B, wirus różyczki); możliwe jest zakażenie więcej niż 1 wirusem;
 - Inne czynniki infekcyjne (bakterie, riketsje, mikoplazmy, chlamydie, pasożyty, grzyby, pierwotniaki);
- Czynniki wywołujące autoimmunizację (wobec alergenów – toksyna tężcowa, szczepionki, leki; wobec alogenów – odrzucanie przeszczepu serca; lub wobec własnych antygenów – w przebiegu chorób układowych, np. toczenia rumieniowatego układowego czy celiakii);
- Czynniki toksyczne:
 - Leki (antybiotyki, przeciwgruźlicze, przeciwdrgawkowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, diuretyki, pochodne sulfonilomocznika i inne, takie jak metylodopa, amitryptylina, klozapina);
 - Inne (metale ciężkie, kokaina, nadmiar katecholamin, promieniowanie jonizujące, azydek sodu, jady owadów i węży);

W większości przypadków ZMS nie udaje się zidentyfikować czynnika etiologicznego.

ZMS charakteryzuje się różnego stopnia nacieczeniem mięśnia sercowego przez komórki immunokompetentne. Początkowo powstaje naciek zapalny składający się głównie z limfocytów, uszkadzający przyległe kardiomiocyty z ogniskową martwicą i obrzękiem śródmiąższowym. W ostrej fazie ZMS następuje rozpad kardiomiocytów wskutek replikacji wirusa. Uszkodzenie komórek może także wystąpić w następstwie działania proteazy 2A enterowirusa. W patogenezie olbrzymiokomórkowego ZMS podstawowe znaczenie mają limfocyty T. Można również mówić o eozynofilowym ZMS, które jest następstwem naciekania mięśnia sercowego przez eozynofile, które uwalniają substancje o działaniu cytotoksycznym. W fazie gojenia naciek zapalny ustępuje i pojawia się włóknienie.

U większości chorych bez zaburzeń immunologicznych zakażenie wirusowe mięśnia sercowego jest szybko ograniczane przez mechanizmy odporności wrodzonej (np. komórki *natural killer*), a następnie odporności antygenowo swoistej (przeciwciała przeciwwirusowe, limfocyty T). Jeśli odpowiedź przeciwwirusowa nie jest dostateczna, u chorych z predyspozycją immunogenetyczną wirus może przetrwać w mięśniu sercowym i prowadzić do upośledzenia czynności kardiomiocytów oraz podtrzymywać odpowiedź przeciwwirusową.

Rozpoznanie choroby

Do kryteriów rozpoznania klinicznego ZMS zaliczamy:

- Objawy:
 - Ostry ból w klatce piersiowej o charakterze osierdziowym lub pseudoniedokrwinnym,

- Świeża (do 3 miesięcy) lub narastająca duszność spoczynkowa lub wysiłkowa i/lub zmęczenie z (lub bez) objawami podmiotowymi NS,
- Podostra lub przewlekła (utrzymująca się >3 miesiące) duszność spoczynkowa lub wysiłkowa i/lub zmęczenie z (lub bez) objawami podmiotowymi NS,
- Kołatanie serca i/lub objawy arytmii o nieznannej przyczynie i/lub omdlenie i/lub nagłe zatrzymanie krążenia,
- Wstrząs kardiogeny o nieznannej przyczynie;
- Wyniki badań pomocniczych:
 - Nowe nieprawidłowości EKG (spoczynkowego, 24-godzinne metodą Holtera lub wysiłkowego),
 - Zwiększenie stężenia markerów uszkodzenia mięśnia sercowego – TnT i TnI,
 - Nieprawidłowości czynnościowe i/lub strukturalne w badaniach obrazowych (echokardiografii, angiografii lub MR)
 - Obraz tkanek w MR.

Jeżeli wykluczono chorobę wieńcową i inne choroby, które mogą wywoływać podobne objawy do ZMS (m.in. wady serca, nadczynność tarczycy), należy podejrzewać ZMS w przypadku występowania ≥ 1 objawu i ≥ 1 nieprawidłowości w badaniach pomocniczych wymienionych powyżej. W celu rozpoznania ZMS u chorych bezobjawowych należy rozpoznać obecność ≥ 2 nieprawidłowości w wynikach badań pomocniczych. Rozpoznanie ostrego ZMS można potwierdzić za pomocą MR serca. U chorych z objawami NS i niejasnym początkiem choroby pewne rozpoznanie ZMS można postawić wyłącznie na podstawie wyniku biopsji endomiokardialnej.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Objawy ZMS są różnorodne i nieswoiste. U większości chorych z ostrym lub piorunującym ZMS stwierdza się niedawne przebycie zakażenia wirusowego.

Wyróżnia się cztery manifestacje kliniczne ZMS:

- Naśladujące przebieg ostrego zespołu wieńcowego – ból w klatce piersiowej, zmiany ST-T w EKG, niekiedy zaburzenia kurczliwości i zwiększone stężenia troponin sercowych (TnT i TnI),
- Ostry początek – zaostrzenie NS bez choroby wieńcowej i innych przyczyn NS,
- Przewlekła niewydolność serca bez choroby wieńcowej i innych przyczyn niewydolności serca,
- Stan bezpośredniego zagrożenia życia – groźne zaburzenia rytmu serca lub przewodzenia, nagłe zatrzymanie krążenia, wstrząs kardiogeny, skrajnie mała frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF).

Do objawów podmiotowych zaliczamy duszność związaną z NS (wysiłkową, a w ciężkiej NS także spoczynkową), ból w klatce piersiowej (spowodowany martwicą kardiomiocytów lub zapaleniem osierdzia), kołatanie serca związane z tachykardią lub arytmia. Do objawów przedmiotowych zaliczamy objawy NS, objawy zapalenia osierdzia i objawy zatoru obwodowego.

Głównym powikłaniem ZMS jest postępująca niewydolność serca. W każdym stadium choroby mogą wystąpić zaburzenia rytmu, nagły zgon i zatory obwodowe.

Większość chorych na ZSK o przebiegu ostrym lub piorunującym powraca do zdrowia. Jedynie w nielicznych przypadkach proces zapalny może postępować subklinicznie i prowadzić do kardiomiopatii rozstrzeniowej. Złe jest natomiast rokowanie pacjentów z podostrym ZMS.

Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest NS w III/IV klasie NYHA w chwili rozpoznania (klasa III – bez dolegliwości w spoczynku, ale każda aktywność powoduje wystąpienie objawów; klasa IV- objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w stanie spoczynku, a każda aktywność nasila dolegliwości). Ponadto ciąży sprzyja rozwojowi ZMS i pogłębia zaburzenia czynności serca w trakcie choroby. Ciąży u kobiety, która przeżyła ZMS, wiąże się z większym ryzykiem powikłań u matki.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania ZMS nie jest znana, ze względu na rzadkie wykonywanie biopsji endomiokardialnej. Na podstawie badania EKG prowadzonego w czasie epidemii zakażenia wirusem Coxsackie zajęcie serca stwierdzono u 3,5-5% chorych.

Aktualne postępowanie medyczne

Zalecenia ogólne:

- Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej (szczególnie w przypadku wystąpienia gorączki lub innych objawów zakażenia);
- Ograniczenie spożycia alkoholu;
- Unikanie NLPZ, które mogą nasilać ZMS (zwłaszcza w pierwszych 2 tyg. zakażenia wirusowego) oraz leków wywołujących zaburzenia mikrokrążenia wieńcowego;
- Odstawienie leku, który wywołał chorobę i ewentualne zastosowanie GKS.

Leczenie objawowe:

- Niewydolności serca – w przebiegu ZMS przebiega standardowo (z zastosowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny ACEI, blokera receptora angiotensynowego ARB i β -blokerami);
- Ciężkich komorowych zaburzeń rytmu (z ostrożnym zastosowaniem β -blokerów ze względu na ich ujemne działanie inotropowe). U chorych z bradyarytmią bywa uzasadniona czasowa stymulacja elektryczna;
- Bólu w klatce piersiowej i uogólnionych zmian ST-T w EKG naśladujących zawał serca – amlodypina w małej dawce. W przypadku chorych z dysfunkcją skurczową niewielkiego stopnia – ACEI;
- Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych – heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych,
- U chorych na ZMS o piorunującym przebiegu najważniejsze jest ograniczenie aktywności fizycznej. Można zastosować pozaustrojową oksigenację przebłonową (ECMO) i ewentualnie mechaniczne wspomaganie krążenia;
- W przypadku nieskuteczności leczenia i rozwoju ciężkiej NS zaleca się przeszczepienie serca.
- W przypadku przewlekłego zapalenia wirusowego serca zaleca się stosowanie interferonu beta;

Leczenie przyczynowe:

- Przeciwdrobnoustrojowe (m.in. w ZMS wywołanym wirusami herpes)
- Immunosupresyjne (ZMS w przebiegu chorób układowych, sarkoidozy, olbrzymiokomórkowym ZMS).

Źródła: Szczeklik 2015, Schultheiss 2011, Caforio 2013

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 1. Liczebność populacji z rozpoznaniem wg ICD-10 I51.8 wg danych NFZ

Liczba pacjentów	Rok				
	2012	2013	2014	2015	2016
Rozpoznanie wg ICD – 10: I51.8 (inne niedokładnie określone choroby serca)	3 720	4 619	4 063	4 264	4 389

Komentarz Agencji

Kod ICD-10 I51.8 obejmuje ostre i przewlekłe zapalenie serca, w tym zapalenie całego serca. W związku z tym, że zapalenie mięśnia sercowego może mieć również inną niż wirusowa przyczynę, należy mieć na uwadze, że populacja pacjentów z wirusowym zapaleniem mięśnia sercowego będzie prawdopodobnie mniejsza niż to wynika z danych NFZ. Jednocześnie w literaturze nie odnaleziono danych dotyczących częstości występowania wirusowego zapalenia mięśnia sercowego, co powoduje, że oszacowanie wielkości populacji docelowej nie jest możliwe.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających substancję czynną valganciclovirum oraz zagadnienia rejestracyjne

Nazwa handlowa	Ceglar	Valcyte	Vangalciclovir Teva	Valhit
Refundowane opakowania	Celgar, tabl. powł., 450 mg, 60 szt.	Valcyte, tabl. powł., 450 mg, 60 szt. (1 but. po 60 szt.)	Valganciclovir Teva, tabl. powł., 450 mg, 60 szt.	Valhit, tabl. powł., 450 mg, 60 szt.
Kod ATC	J05AB14			
Substancja czynna	valganciclovirum			
Droga podania	doustnie			
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> Początkowe i podtrzymujące leczenie cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u dorosłych pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS); Zapobieganie chorobie wywołanej przez CMV u niezakażonych wirusem cytomegalii dorosłych i dzieci (w wieku od urodzenia do 18 lat), którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięszsowy od dawcy zakażonego CMV. 			
Wnioskowane wskazanie	Leczenie wirusowego zapalenia mięśnia sercowego (ICD-10 I51.8)			
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Walgancyclovir jest L-walilowym estrem (prolekiem) gancycloviru. Podany doustnie jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany z udziałem esteraz jelitowych i wątrobowych do gancycloviru. Gancyclovir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny i w warunkach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> hamuje replikację herpeswirusów. Do wrażliwych na valgancyclovir wirusów wywołujących zakażenia u ludzi należą: wirus cytomegalii (HCMV), wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7 i HHV-8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (HBV). W komórkach zakażonych CMV gancyclovir jest początkowo fosforylowany do monofosforanu przez wirusową kinazę białkową pUL97. Dalsza fosforylacja z udziałem kinaz komórkowych prowadzi do powstania trifosforanu gancycloviru, który podlega następnie powolnemu metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu. Wykazano, że metabolizm trifosforanu zachodzi w komórkach zakażonych HSV i HCMV, z okresem półtrwania po usunięciu zewnątrzkomórkowego gancycloviru wynoszącym odpowiednio 18 i od 6 do 24 godzin. Ponieważ fosforylacja zależy w znacznym stopniu od kinazy wirusowej, fosforylacja gancycloviru ma miejsce przede wszystkim w komórkach zakażonych przez wirusy.</p> <p>Wirusostatyczne działanie gancycloviru jest wynikiem hamowania syntezy DNA wirusa przez: (a) kompetycyjne zahamowanie wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa z udziałem polimerazy DNA oraz (b) wbudowywanie trifosforanu gancycloviru do DNA wirusa, powodujące zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.</p>			
Podmiot odpowiedzialny	Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria	Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, Polska	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa	Accord Healthcare Limited, Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, HA1 4HF, Middlesex, Wielka Brytania
Dopuszczenie do obrotu	Brak informacji.	06.08.2009	7.10.2014	18.07.2016

Źródło: ChPL Ceglar, ChPL Valcyte, ChPL Valgancyclovir Teva, ChPL Valhit

Skróty: HCMV – ludzki wirus cytomegalii, HSV-1 i HSV-2 – wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2, HHV-6, 7, 8 – ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8, EPV – wirus Epsteina-Barr, VZV – wirus ospy wietrznej i półpaśca, HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, pUL97 – wirusowa kinaza białkowa

Tabela 3. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających substancję czynną interferonum beta-1b oraz zagadnienia rejestracyjne

Nazwa handlowa	Betaferon	Extavia
Refundowane opakowania	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 zest.	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 fiol. a 3 ml i 15 amp. -strz. a 1,2 ml rozpuszczalnika
Kod ATC	L03AB08	
Substancja czynna	Interferonum beta-1b	
Droga podania	podskórnie	
Wskazania zarejestrowane	<p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie poprzez dożylną podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego, pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. 	
Wnioskowane wskazanie	Leczenie wirusowego zapalenia mięśnia sercowego (ICD-10 I51.8)	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Interferony należą do rodziny cytokin, naturalnie występujących białek. Masa cząsteczkowa interferonów wynosi od 15 000 do 21 000 daltonów. Zidentyfikowano 3 główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Interferon alfa, interferon beta i interferon gamma wykazują częściowo wspólną, ale niejednakową aktywność biologiczną. Aktywności interferonu beta-1b są swoiste gatunkowo i dlatego najistotniejsze dane farmakologiczne o interferonie beta-1b pochodzą z badań komórek ludzkich lub badań w warunkach <i>in vivo</i> u ludzi.</p> <p>Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednokądkowych krwi.</p> <p>Nie prowadzono badań klinicznych oceniających wpływ produktu Betaferon na układ sercowo-naczyniowy, układ oddechowy oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego.</p>	
Podmiot odpowiedzialny	Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Niemcy	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania
Dopuszczenie do obrotu	30.11.1995	20.05.2008

Źródło: ChPL Betaferon, ChPL Extavia

4.2. Przedmiotowe wskazanie

Tabela 4 Najważniejsze elementy projektu programu lekowego „Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego (ICD-10 I51.8)”

Wskazanie zgodne z zleceniem	„Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego (ICD-10 I51.8)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p><u>Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego walgancyklowirem:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Wiek powyżej 18 roku życia; Brak istotnych zmian w naczyniach wieńcowych lub zmiany, które nie korelują z rozległością zaburzeń kurczliwości; Obecność genomu ludzkiego herpeswirusa typu 6 lub cytomegalowirusa, lub wirusa Epsteina-Barr w tkance mięśnia sercowego. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>

	<p><u>Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego interferonem beta-1B:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek powyżej 18 roku życia; 2. Brak istotnych zmian w naczyniach wieńcowych lub zmiany, które nie korelują z rozległością zaburzeń kurczliwości; 3. Obecność parwowirusa B19 lub adenowirusa lub enterowirusa tkance mięśnia sercowego <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p><u>Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego walgancyklowirem:</u> Leczenie trwa 6 miesięcy lub do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><u>Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego interferonem beta-1B:</u> Leczenie trwa 6 miesięcy lub do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p><u>Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego walgancyklowirem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwskazania do stosowania walgancyklowiru; • Nietolerancja lub działania niepożądane po zastosowaniu walgancyklowiru; • Granulocyty obojętne poniżej 500/μl; • Płytki krwi poniżej 25 tys./μl; • Hemoglobina poniżej 8 g/dl • Ciąża lub karmienie piersią <p><u>Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego interferonem beta-1B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwskazania do stosowania interferonu beta-1B; • Nietolerancja lub działania niepożądane po zastosowaniu interferonu beta-1B; • Ciężka współistniejąca choroba wątroby; • Gammapatia monoklonalna; • Ciężka postać depresji (po konsultacji psychiatrycznej); • Padaczka (po konsultacji neurologicznej); • Czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających; • Istotna klinicznie niedokrwistość; • Ciąża lub karmienie piersią; • Płytki krwi <100 tys./ μl; • Leukocyty <2 tys./ μl.
Schemat dawkowania leków w programie	<p><u>Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego walgancyklowirem:</u> Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem w programie lekowym konieczne jest dożylnie podanie gancyklowiru w dawce 500 mg co 12 godzin przez 5 dni. Następnie walgancyklowir podaje się doustnie w dawce 450 mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy. Chorzy z reinfekcją: walgancyklowir w dawce 900mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy.</p> <p><u>Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego interferonem beta-1B:</u> Interferon beta-1B podaje się co drugi dzień podskórnie przez 6 miesięcy. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 0,25 ml roztworu (co odpowiada 62,5 μg lub 2,0 mln jednostek mianowanych (j.m.) podskórnie co drugi dzień przez pierwszy tydzień. Następnie należy zwiększyć dawkę do 0,5 mln (125 μg lub 4 mln j.m.) w kolejnych dwóch tygodniach leczenia. Od czwartego tygodnia należy podawać 1 ml (250 μg; 8 mln j.m.)</p>

Skróty: j.m. – jednostki mianowane

Komentarz Agencji

W treści programu nie przedstawiono kryteriów ponownego włączenia pacjentów do programu lekowego. W przypadku terapii walgancyklowirem zamieszczono jedynie informację o dawkowaniu u osób z reinfekcją. W przypadku interferonu beta-1b tego rodzaju informacja nie została podana.

4.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające valganciclovirum lub interferonum beta-1b nie były dotąd oceniane w Agencji we wskazaniu „leczenie wirusowego zapalenia mięśnia sercowego”.

Leki zawierające substancję czynną valgancyclovirum oraz interferonum beta-1b były natomiast oceniane w innych wskazaniach pozarejestacyjnych. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wcześniejszych ocen.

Tabela 5 Opinie/uchwały Rady Przejrzystości Agencji dotyczące ocenianych leków

Data i nr stanowiska/uchwały	Leki	Wskazanie	Opinia
Rekomendacja Prezesa nr 84/2015 z dnia 28 października 2015 r	Betaferon (Interferon beta-1b)	W ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”.	negatywna
Opinia Rady Przejrzystości nr 125/2014 z dnia 5 maja 2014	Valcyte (valgancycyklowir)	W zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: <ul style="list-style-type: none"> zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie 	pozytywna
Rekomendacja Prezesa nr 152/2013 z dnia 28 października 2013 r.	Valcyte (valgancycyklowir)	<ul style="list-style-type: none"> wrodzona cytomegalia (w tym z zajęciem narządu słuchu, wzroku lub 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.	pozytywna (za wyjątkiem wskazania atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą)
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 228/2013 z dnia 28 października 2013 r.	Valcyte (valgancycyklowir)	<ul style="list-style-type: none"> wrodzona cytomegalia, (w tym z zajęciem narządu słuchu, wzroku lub 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.	pozytywna (za wyjątkiem wskazania atrezja dróg żółciowych po przeszczepieniu fragmentu wątroby niezgodnej grupowo od ojca, powikłana zakrzepicą)
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/2011 z dnia 18 lipca 2011 r.	Valcyte (valgancycyklowir)	Profilaktyka zakażeń CMV u pacjentów poddawanych przeszczepieniom nerek, w okresie do 200. dnia po przeszczepie.	pozytywna
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r	Valcyte (valgancycyklowir)	Profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszszowych przez okres do 100 dni po przeszczepie.	pozytywna

4.4. Alternatywne technologie medyczne

Z analizy odnalezionych rekomendacji klinicznych (opisanych w rozdziale 6 raportu) oraz dostępnej literatury wynika, że leczenie przyczynowe (przeciwwirusowe) zapalenia mięśnia serca obejmuje podawanie acyklowiru, gancyklowiru lub walacyklowiru (leki pochodzące z tej samej grupy co walgancyklowir) oraz interferonu beta. Jednocześnie w wytycznych ESC 2013 wskazuje się, że skuteczność leczenia acyklowirem, gancyklowirem lub walacyklowirem nie została udowodniona.

Z powyższego wynika, że terapią alternatywną w stosunku do ocenianych technologii w leczeniu wirusowego zapalenia mięśnia sercowego o działaniu przeciwwirusowym będzie leczenie acyklowirem, gancyklowirem lub walacyklowirem. Leki te, podobnie jak oceniane substancje czynne, nie posiadają zarejestrowanego wskazania w leczeniu wirusowego zapalenia mięśnia sercowego. Leki te nie są również zarejestrowane w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirusy, których stwierdzenie genomu jest konieczne w celu zakwalifikowania do ocenianego programu lekowego (wirus herpes-6, cytomegalowirusa, wirus Epsteina-Barr, parwovirus B19, adenowirusy lub enterowirusy) w populacji ogólnej. Leki te nie są również refundowane w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 lutego 2017 w wykazie leków refundowanych oprócz walgancyklowiru znajdują się również produkty zawierające acyklowir. Produkty te są objęte refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj.:

- Leczenie zakażeń skóry i błon śluzowych wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (herpes simplex), włącznie z opryszczkowym zakażeniem narządów płciowych (zakażenia pierwotne i nawracające),
- Zapobieganie nawrotom opryszczki pospolitej u pacjentów z prawidłową odpornością,
- Zapobieganie zakażeniom wywołanym przez wirus opryszczki pospolitej u pacjentów ze zmniejszoną odpornością,
- Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus ospy wietrznej i półpaśca.

Niezależnie od leczenia przyczynowego w ZMS stosuje się leczenie objawowe, które obejmuje przede wszystkim leczenie niewydolności serca (z zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów receptora angiotensynowego i β -blokerów), ciężkich komorowych zaburzeń rytmu, bólu w klatce piersiowej (amlodypina) oraz profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych (heparyna). Ponadto u chorych zaleca się ograniczenie aktywności fizycznej, konieczne może być zastosowanie mechanicznego wspomaganie krążenia lub pozaustrojowej oksigenacji przebłonowej, a w przypadku nieskuteczności leczenia niewydolności – konieczne może być przeszczepienie serca. Powyższe technologie można u chorego zastosować niezależnie od leczenia przeciwwirusowego, nie stanowią one zatem technologii alternatywnych dla walgancyklowiru i interferonu beta-1b.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.03.2017 r. Wykorzystano słowa kluczowe: 'viral heart disease' oraz 'myocarditis'. Na powyższych stronach oraz w trakcie przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez analityków Agencji i opisanego w rozdz. 7 i 11 raportu odnaleziono 2 wytyczne postępowania klinicznego we wskazaniu: wirusowe zapalenie mięśnia sercowego.

W rekomendacji europejskiej (ESC 2013) wskazuje się na możliwość zastosowania acyklowiru, gancyklowiru lub walacyklowiru w leczeniu ZMS wywołanego wirusem herpes, chociaż skuteczność takiej terapii nie została potwierdzona. Wytyczne nie wskazują bezpośrednio na zasadność stosowania walgancyklowiru w ocenianym wskazaniu, jednak należy zauważyć, że wszystkie powyższe substancje należą do grupy leków skierowanych przeciw wirusom opryszczkowym. Gancyklowir jest strukturalnie zbliżony do acyklowiru, ponadto walacyklowir jest prolekiem acyklowiru, analogicznie jak walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru. W rekomendacji ESC 2013 wskazuje się również na skuteczność interferonu beta w leczeniu ZMS wywołanego adenowirusami lub enterowirusami.

Rekomendacja amerykańska (HFSA 2010) odnosi się jedynie do leczenia immunosupresyjnego i diagnostyki ZMS za pomocą biopsji endomiokardialnej. Nie porusza natomiast kwestii leczenia przeciwwirusowego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESC 2013 (Europa)</p> <p><i>Konflikt interesów: nie zadeklarowano</i></p>	<p>Terapia standardowa obejmuje ograniczenie aktywności fizycznej w ostrej postaci ZMS. Ponadto leczenie podejmuje się w zależności od stanu pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent niestabilny hemodynamicznie: <ul style="list-style-type: none"> ○ W stanie zagrożenia życia zaleca się leczenie na oddziale intensywnej terapii, w którym istnieje możliwość wykonania cewnikowania serca i przeprowadzenie biopsji endomiokardialnej (EMB), ○ Może zaistnieć potrzeba mechanicznego wspomagania krążenia i/lub zastosowania pozaustrojowej oksygenacji przezbłonowej (ECMO) – w ZMS ostrym lub o przebiegu piorunującym, ○ Nie zaleca się przeszczepiania serca w ostrym ZMS ze względu na możliwą poprawę stanu zdrowia. Przeszczepienie należy jednak rozważyć w przypadku pacjentów

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
	<p>niestabilnych hemodynamicznie, jeżeli nie udaje się ustabilizować pacjenta mimo zastosowania optymalnej farmakologii i mechanicznego wspomagania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjent stabilny hemodynamicznie: <ul style="list-style-type: none"> ○ W ZMS o łagodnym lub bezobjawowym przebiegu należy hospitalizować pacjenta w celu postawienia pewnej diagnozy, ze względu na możliwość wystąpienia nagłych pow kłań krążeniowo-oddechowych, ○ Zaleca się leczenie diuretykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny, blokerami receptora angiotensynowego, β-blokerami ○ U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca zaleca się zastosować dodatkowe leczenie blokerami receptora aldosteronowego ○ Nie zaleca się stosowania NLPZ • Arytmia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nie istnieją szczególne wytyczne leczenia arytmii w ZMS – należy zastosować leczenie zgodne z aktualnymi wytycznymi ESC dla niewydolności serca, ○ Wszczepienie kardiowertera-defibrylatora serca (ICD) należy odłożyć do czasu ustąpienia ostrej fazy ZMS <p><u>Immumomodulacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie przeciwwirusowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ na chwilę obecną nie zostały zarejestrowane terapie przeciw enterowirusom, ○ W przypadku ZMS wywołanym herpes wirusem można rozważyć leczenie acyklowirem, gancyklowirem lub walacyklowirem, aczkolwiek ich skuteczność nie została udowodniona, ○ Wstępne dane wskazują, że interferon beta wykazuje skuteczność w leczeniu pacjentów ZMS wywołanym adenowirusami lub enterowirusami, ○ Zaleca się konsultację ze specjalistą chorób zakaźnych w przypadku podjęcia decyzji o włączeniu leczenia przeciwwirusowego • Nie zaleca się stosowania wysokich dawki immunoglobuliny podawanej dożylnie (IVIG) w leczeniu ZMS pochodzenia wirusowego lub autoimmunologicznego, jeżeli zostało ono potwierdzone biopsją • Nie zaleca się stosowania immunoabsorpcji do czasu potwierdzenia jej skuteczności w większych randomizowanych badaniach klinicznych. <p><u>Immunosupresja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Może być włączona dopiero po wykluczeniu aktywnego zapalenia, • Zaleca się włączenie terapii immunosupresyjnej w przypadku ZMS o potwierdzonym pochodzeniu autoimmunologicznym. <p><u>Obserwacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się obserwację pacjentów z ZMS poprzez ocenę kliniczną, elektrokardiogram i echokardiografię, • Zaleca się również długoterminową obserwację stanu pacjentów. <p><i>Nie podano informacji na temat siły zaleceń i poziomu wiarygodności rekomendacji.</i></p>								
<p>HFSA 2010 (Ameryka)</p> <p><i>Konflikt interesów: informację o konflikcie interesów zamieszczono w załączniku C dokumentu</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się stosowania leczenia immunosupresyjnego u wszystkich pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego (poziom dowodu: A); • Należy rozważyć wykonanie biopsji endomiokardialnej u pacjentów z ostrym pogorszeniem funkcji serca o nieznannej etiologii, którzy nie odpowiadają na leczenie (poziom dowodu: B) <table border="1" data-bbox="416 1585 1445 1796"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 1585 647 1626">Poziom dowodu</th> <th data-bbox="647 1585 1445 1626">Rodzaj dowodu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 1626 647 1666">A</td> <td data-bbox="647 1626 1445 1666">Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 1666 647 1733">B</td> <td data-bbox="647 1666 1445 1733">Badania kohortowe i kliniczno-kontrolne, badania post-hoc, analiza w podgrupach, metaanaliza; badania obserwacyjne prospektywne, rejestry</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 1733 647 1796">C</td> <td data-bbox="647 1733 1445 1796">Opinie ekspertów, badania obserwacyjne – odkrycia epidemiologiczne, raporty dotyczące bezpieczeństwa praktycznego</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodu	Rodzaj dowodu	A	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne	B	Badania kohortowe i kliniczno-kontrolne, badania post-hoc, analiza w podgrupach, metaanaliza; badania obserwacyjne prospektywne, rejestry	C	Opinie ekspertów, badania obserwacyjne – odkrycia epidemiologiczne, raporty dotyczące bezpieczeństwa praktycznego
Poziom dowodu	Rodzaj dowodu								
A	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne								
B	Badania kohortowe i kliniczno-kontrolne, badania post-hoc, analiza w podgrupach, metaanaliza; badania obserwacyjne prospektywne, rejestry								
C	Opinie ekspertów, badania obserwacyjne – odkrycia epidemiologiczne, raporty dotyczące bezpieczeństwa praktycznego								

Skróty: ESC – European Society of Cardiology, HFSA – Heart Failure Society of America, ZMS – zapalenie mięśnia sercowego, EMB – biopsja endomiokardialna, ECMO – pozaustrojowa oksygenacja przezbłonowa (ang. extracorporeal membrane oxygenation), NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca (ang. implantable cardioverter defibrillator), IVIG – immunoglobulina podawana dożylnie.

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne valganciclovirum (Ceglar, Valcyte, Vangalciclovir Teva, Valhit) i interferonum beta-1b (Betaferon, Extavia) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania,
- NHS - National Health Service – Wielka Brytania
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania,
- GMMMG – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia,
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania,
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia,
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia,
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia,
- GR – Gezondheidsraad – Holandia,
- ZonMw – the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia,
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania,
- Danish Medicines Agency – Dania,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 20.03.2017 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianych leków we wskazaniu: leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania walgancyklowiru i interferonu beta-1B w leczeniu wirusowej choroby serca. Wyszukiwanie przeprowadzono 16 marca 2017 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11 raportu. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja pacjentów wirusową chorobą serca	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	interferon beta-1b lub walgancyklowir	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	Nie ograniczono	Nie określono.
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Typ badań	przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, opisy przypadków* rekomendacje i wytyczne	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania
Inne	publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

*tylko w przypadku walgancyklowiru

7.1.1. Przegląd rejestrów badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b oraz walgancyklowiru w ocenianym wskazaniu w dniu 22.03.2017 r. przeprowadzono przegląd następujących rejestrów badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov,
- EU Clinical Trial Register (EU CTR),
- International Clinical Trials Registry Platform (WHO).

Prowadząc wyszukiwanie korzystano z następujących słów kluczowych: interferon, interferon beta-1B, *valganciclovir* oraz *myocarditis*.

W ww. bazach nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1b oraz walgancyklowiru w ocenianym wskazaniu.

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność interferonu beta-1b do placebo we wskazaniu wirusowa choroba mięśnia sercowego oraz jedno jednoramienne badanie II fazy dla tego leku. Ze względu na brak wyższej klasy dowodów naukowych w przypadku walgancyklowiru do analizy włączono dwa odnalezione opisy przypadków.

Tabela 8 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Schulteiss 2016 <u>Źródło finansowania:</u> grant od firmy Bayer Health Care	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie II fazy <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie badania, 24 tygodnie <i>follow-up</i> <u>Interwencja:</u> IFN w dawce 4 mln jednostek międzynarodowych (j.m.), podskórnie, raz dziennie przez 24 tygodnie; IFN w dawce 8 mln j.m. podskórnie, raz dziennie przez 24 tygodnie <u>Komparator:</u> PLC, podskórnie, raz dziennie przez 24 tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Stabilny stan kliniczny Zaburzenie kurczliwości lewej komory serca lub typowe objawy niewydolności serca pomimo zachowania kurczliwości lewej komory serca Brak zmian w farmakoterapii niewydolności serca w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania Brak farmakoterapii lekami przeciwwirusowymi. Immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Podejrzanie ostrego zapalenia mięśnia sercowego (kliniczne, potwierdzone w EKG lub wyniki laboratoryjne) Objawy ostrej niewydolności serca do 8 tygodni przed rozpoczęciem badania Wirusowa choroba serca i objawy niewydolności serca trwające krócej niż 6 miesięcy <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa IFN w dawce 4 mln jednostek międzynarodowych (j.m.): 49 Grupa IFN w dawce 8 mln j.m.: 46 Grupa PLC: 48	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (obecność adenowirusa, enterowirusa lub parwowirusa potwierdzona biopsją mięśnia sercowego wykonana 12 tygodni±14 dni po zakończeniu leczenia, w porównaniu do biopsji przeprowadzonej podczas wizyty screeningowej <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Ocena ciężkości objawów niewydolności serca zgodnie ze skalą NYHA Ocena jakości życia według kwestionariusza <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i> Występowanie zdarzeń niepożądanych
Kuhl 2003 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Jednoośrodkowe, jednoramienne badanie II fazy <u>Okres obserwacji:</u> grudzień 1989 – październik 2002 <u>Interwencja:</u> IFN Dawka początkowa 2 mln j.m., 3 razy w tygodniu, 12 mln j.m. od drugiego tygodnia terapii, 18 mln j.m. od 3 tygodnia terapii, 6 miesięcy <u>Komparator:</u> brak	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Długotrwałe zakażenie adenowirusem lub enterowirusem Przewlekłe zaburzenie funkcjonowania serca mimo stosowania leczenia konwencjonalnego w niewydolności serca <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Niewydolność lewej komory serca wywołana przyczynami innymi niż zakażenie wirusowe (chorobą wieńcową, niedomykalnością zastawek lub nadciśnieniem) <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa IFN: 22	<ul style="list-style-type: none"> Eliminacja genomu wirusowego Zapobieganie pogarszaniu funkcjonowania lewej komory serca Występowanie zdarzeń niepożądanych

Skróty: j.m. – jednostki międzynarodowe, IFN – interferon, PLC – placebo, NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*)

Tabela 9 Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach

Kwestionariusz/skala	Charakterystyka
MLHFQ	<i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i> . Kwestionariusz do oceny jakości życia składający się z 21 pytań. Odpowiadając na każde pytanie, badany ocenia w skali od 0 do 5 w jakim stopniu objaw choroby lub element związany z chorobą określony w kwestionariuszu wpływał na funkcjonowanie chorego w minionym miesiącu (5 oznacza największy wpływ, 0 najmniejszy). W teście można uzyskać od 0 do 105 punktów. Za istotną klinicznie zmianę przyjmuje się zmianę o 5 punktów w skali MLHFQ.

Kwestionariusz/skala	Charakterystyka										
	<p>Część pytań dotyczy wpływu na jakość życia najczęstszych fizycznych objawów niewydolności serca - duszności, zmęczenia, obrzęku kostek i trudności w zasypianiu.</p> <p>Inne pytania oceniają wpływ choroby na funkcjonowanie fizyczne i społeczne poprzez ocenę zdolności do chodzenia po schodach, wykonywania obowiązków domowych, możliwości pracy, wyjazdu poza miejsce zamieszkania, uczestniczenie w spotkaniach towarzyskich lub uprawianie sportu.</p> <p>Pytania dotyczą także funkcjonowania emocjonalne chorego, zdolności do koncentracji, zapamiętywania, czy poczucie bycia obciążeniem dla innych.</p> <p>W celu umożliwienia zmierzenia całościowego wpływu leczenia na jakość życia, w formularzu zawarto także pytania o działania niepożądane leków, konieczność hospitalizacji i koszty zapewnienia opieki choremu.</p>										
NYHA	<p>Klasyfikacja niewydolności serca według New York Heart Association:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasa NYHA</th> <th>Wydolność wysiłkowa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca.</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa NYHA	Wydolność wysiłkowa	I	bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca.	II	niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność	III	znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów	IV	każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości
Klasa NYHA	Wydolność wysiłkowa										
I	bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca.										
II	niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność										
III	znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów										
IV	każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości										

7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie Schultheiss 2016 oceniono zgodnie z narzędziem Cochrane do oceny randomizowanych badań klinicznych. Ryzyko błędu metody randomizacji uznano za niejasne, gdyż w raporcie badania podano informację o stosunku w jakim dokonano randomizacji pacjentów, jednak nie podano metody dokonania podziału. Ryzyko błędu alokacji określono jako nieznane, ponieważ w opisie badania nie podano sposobu alokacji pacjentów do grup. Ryzyko błędu zaślepienia badaczy i pacjentów analitycy określili jako wysokie, ponieważ w raporcie badania umieszczona została informacja, że pacjent otrzymujący interferon w zależności od dawki (4 mln lub 8 mln j.m.) dostawał pełną lub w połowie wypełnioną lekiem fiolkę, co mogło skutkować częściowym odślepieniem badania. Ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego zaślepienia oceny efektów określono jako niskie, ponieważ w badaniu podano informacje o uczestnictwie w badaniu zaślepionych lekarzy, których zadaniem była ocena klasyfikacji nasilenia choroby według skali NYHA. Ryzyko błędu selektywnego raportowania wyników uznano za niejasne, ze względu na brak pełnych wyników dla niektórych drugorzędowych punktów końcowych. Należy jednak zauważyć, że punkty końcowe wpływające na wnioskowanie w analizie zostały zaraportowane w pełni.

Tabela 10 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Schultheiss 2015
Metoda randomizacji	niejasne
Utajnienie alokacji	niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niejasne
Selektywne raportowanie	niejasne

Badanie Kuhl 2003 oceniano zgodnie ze skalą NICE dla badań jednoramiennych. Badanie uzyskało 7 na 8 możliwych do uzyskania punktów. Po jednym punkcie przyznano za jasne określenie celu badania, zdefiniowanie kryteriów włączenia i wyłączenia, prospektywność zbierania danych, stratyfikację raportowanych wyników, dokładny opis zebranych wyników oraz jednoznaczne stwierdzenie kolejności rekrutowania pacjentów do badania. Nie przyznano punktów za wielośrodkowość badania, ponieważ zostało ono przeprowadzone w jednym ośrodku.

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Jakość życia oceniana według kwestionariusza *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)*

Jakość życia pacjentów oceniano przy pomocy kwestionariusza MLHFQ przed rozpoczęciem badania oraz podczas wizyt kontrolnych w 12 i 24 tygodniu po zakończeniu badania. Zmiana w ocenie jakości życia między IFN a PLC była istotna statystycznie większa w grupie stosującej IFN niż w grupie PLC dla badania kontrolnego przeprowadzonego w 24 tygodnie po zakończeniu leczenia w porównaniu do wyjściowego pomiaru jakości życia. W interpretacji wyników uzyskanych przy pomocy skali MLHFQ za istotną klinicznie zmianę przyjmuję się zmianę o 5 punktów w skali MLHFQ. W badaniu nie podano jednak wartości początkowych i końcowych zebranych przy użyciu kwestionariusza, na podstawie których można by porównać początkową ocenę jakości życia pacjentów z wartościami zmierzonymi po zakończeniu badania. Podano jedynie wartości zmian pomiędzy punktami badania.

Istotna statystycznie była także zmiana oceny aktywności choroby według pacjenta w badaniu kontrolnym przeprowadzonym w 24 tygodnie po zakończeniu leczenia w porównaniu do badania kontrolnego w 12 tygodni po zakończeniu badania. Pozostałe obserwacje w zakresie oceny jakości życia pacjentów nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tabela 11 Analiza skuteczności klinicznej - ocena jakości życia IFN- β -1 vs. PLC

Badanie	Czas obserwacji [tygodnie]	Miara efektu (IFN- β -1b vs. placebo)	p
Schulteiss 2016	Zmiana w całkowitym MLHF		
	0-12	-3,2	0,239
	0-24	-5,9	0,032
	Zmiana w MLHF związana z aktywnością fizyczną		
	0-12	-1,4	0,272
	0-24	-2,2	0,086
	Zmiana w MLHF związana ze sferą emocjonalną		
	0-12	-0,7	0,439
	0-24	-1,7	0,075
	Ocena aktywności choroby według pacjenta		
	0-12	0,1	0,561
	0-24	0,0	0,920
	12-24	-0,38	0,039

Odpowiedź na leczenie

W badaniu odnotowano wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie INF vs. PLC niezależnie od rodzaju wirusa będącego przyczyną choroby serca. Jednocześnie nie wykazano istotnej statystycznie większej szansy wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie INF vs. PLC.

W analizie odpowiedzi na leczenie w zależności od rodzaju wirusa będącego przyczyną zakażenia większy odsetek odpowiedzi na leczenie obserwowano w grupie adeno/enterowirusa niż parwowirusa, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zarówno w grupie zakażonej i/lub enterowirusem jak i parwowirusem odpowiedź na leczenie była większa w grupie IFN- β -1b niż PLC.

Tabela 12 Analiza skuteczności klinicznej - ocena odpowiedzi na leczenie IFN- β -1b vs. PLC

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tygodnie]	IFN- β -1b (N=95)		PLC (N=48)		OR (95%CI)	p
			n	%	n	%		
Odpowiedź na leczenie	Schulteiss 2016	24	33	34,74	9	18,75	2,31 (1; 5,34)	p=0,051

Skróty: IFN- β -1b – interferon beta-1b, PLC – placebo

Tabela 13 Analiza skuteczności klinicznej - ocena odpowiedzi na leczenie w zależności od rodzaju wirusa będącego przyczyną choroby serca

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tygodnie]	Adeno/enterowirus (N=15)				Parwovirus (N=128)				p
			IFN-β-1b (N=9)		PLC (N=6)		IFN-β-1b (N=86)		PLC (N=42)		
			n	%	n	%	n	%	n	%	
Odpowiedź na leczenie	Schulteiss 2016	24	4	44,4	1	16,7	29	33,7	8	19,0	0,646

Skróty: IFN-β-1b – interferon beta-1b, PLC - placebo

Ocena ciężkości objawów niewydolności serca zgodnie ze skalą NYHA

Ciężkość objawów niewydolności serca oceniano zgodnie ze skalą NYHA w 12 i 24 tygodniu badania. Analizę zmian w ciężkości objawów u pacjentów przeprowadzono całościowo dla grupy pacjentów leczonych INF- β-1 versus PLC oraz w zależności od rodzaju wirusa będącego źródłem zakażenia.

Poprawa stanu klinicznego pacjentów o co najmniej jedną klasę w skali NYHA była istotnie statystycznie większa w grupie INF- β-1 w porównaniu do PLC jedynie po 12 tygodniach leczenia. Poprawa po 24 tygodniach terapii INF- β-1 w odniesieniu do stanu początkowego nie była istotnie statystycznie wyższa od PLC.

Zaobserwowano także istotnie statystycznie większą poprawę po 12 tygodniach w grupie, w której przyczyną zakażenia był adenowirus lub enterowirus niż w grupie o etiologii zakażenia parwovirusem.

Tabela 14 Analiza skuteczności klinicznej - Ocena ciężkości objawów niewydolności serca zgodnie ze skalą NYHA IFN- β -1b vs. PLC

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [tygodnie]	IFN-β-1b (N=87)		PLC (N=42)		OR (95%CI)	p
			n	%	n	%		
Poprawa o co najmniej jedną klasę w skali NYHA	Schulteiss 2016	0-12	35	40,23	8	19,05	2,86 (1,18; 6,91)	0,019
Poprawa o co najmniej jedną klasę w skali NYHA		0-24	37	42,53	12	28,60	1,85 (0,84; 4,09)	0,128

Skróty: IFN-β-1b – interferon beta-1b, PLC – placebo, NYHA - *New York Heart Association***Tabela 15 Analiza skuteczności klinicznej - ocena ciężkości objawów niewydolności serca zgodnie ze skalą NYHA w zależności od rodzaju wirusa będącego przyczyną choroby serca**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [tygodnie]	Adeno/enterowirus N=15				Parwovirus N=128				p
			IFN-β-1b (N=9)		PLC (N=6)		IFN-β-1b (N=86)		Placebo (N=42)		
			n	%	n	%	n	%	n	%	
Poprawa o co najmniej jedną klasę w skali NYHA	Schulteiss 2016	0-12	6	85,7	1	20	29	36,3	7	18,9	0,039
		0-24	6	85,7	1	20	31	38,8	11	28,2	0,100

Skróty: IFN-β-1b – interferon beta-1b, PLC – placebo, NYHA - *New York Heart Association*Eliminacja genomu wirusa

Po 6 miesiącach terapii IFN-β badanie materiału z biopsji wykonane metodą zagnieżdżonego PCR wykazało, nieobecność wirusowego materiału genetycznego u wszystkich pacjentów leczonych interferonem. Wyniki były istotne statystycznie.

Tabela 16 Analiza skuteczności klinicznej – eliminacja genomu wirusa

Typ wirusa	Badanie	Okres obserwacji [tygodnie]	Przed leczeniem N=22	Po leczeniu IFN- β N=22	p
Enterowirus	Kuhl 2003	24	15	0	<0,001
Adenowirus			7	0	<0,05

Zapobieganie pogarszaniu funkcjonowania lewej komory serca

Po 6 miesiącach terapii IFN-β u pacjentów obserwowano zmniejszenie wymiaru końcowoskurczowego i końcoworozkurczowego lewej komory serca, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Tabela 17 Analiza skuteczności klinicznej - zapobieganie pogarszaniu funkcjonowania lewej komory serca

Obraz w USG serca	Badanie	Okres obserwacji [tygodnie]	Przed leczeniem [średnia±SD]	Po leczeniu IFN- β [średnia±SD]	MD (95%CI)	p
Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory [mm] (N=22)	Kuhl 2003	24	59,7±11,1	56,5±11,1	3,2 (-3,36; 9,76)	0,339
Wymiar końcowoskurczowy lewej komory [mm] (N=22)			43,4±13,6	39,4±12,2	4 (-3,63; 11,63)	0,304

Tabela 18 Analiza skuteczności klinicznej - poprawa frakcji wyrzutowej serca

	Badanie	Okres obserwacji [tygodnie]	Przed leczeniem [średnia±SD]	Po leczeniu IFN- β [średnia±SD]	MD (95%CI)	p
Frakcja wyrzutowa lewej komory N=22	Kuhl 2003	24	44,7±15,5	53,1±16,8	8,4 (-17,95; 1,15)	0,085

Padala 2014 – opis przypadku, przegląd opisów przypadków

Opis przypadku Padala 2014 dotyczy zapalenia mięśnia sercowego u 72-letniej kobiety z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym, które poprzedziła infekcja wirusem cytomegalii (CMV – ang. *cytomegalovirus*). Wyniki badań laboratoryjnych (wysoki poziom przeciwciał IgM skierowanych przeciwko CMV, pozytywny wynik na obecność DNA wirusa) wskazywały na ostrą infekcję CMV, dlatego zdecydowano o doustnym podaniu valgancyklowiru. W ciągu 48 godz. od rozpoczęcia leczenia, mimo spadku wiremii, u pacjentki doszło do nagłej duszności, odnotowano gorączkę, tachykardię, przyspieszony oddech, hipoksję i niedociśnienie. Na podstawie dalszej diagnostyki i stanu klinicznego pacjentki, stwierdzono zapalenie mięśnia sercowego o piorunującym przebiegu wywołane CMV. Ze względu na pojawienie się zastoinowej niewydolności serca, pacjentce podawano dożylnie diuretyki i leki inotropowe. Kontynuowano również terapię valgancyklowirem. W ciągu 2 tyg. u pacjentki doszło do poprawy i odstawiono leczenie dożylnie. Wiremia spadła do wartości, której nie można było oznaczyć ilościowo. W momencie wypisu, pacjentka przyjmowała valgancyklowir oraz metoprolol. Łącznie leczenie valgancyklowirem trwało 21 dni, natomiast metoprololem – 6 mies. Po 6 mies. nie stwierdzono objawów choroby.

Wg autorów publikacji, terapia valgancyklowirem przyczyniła się do przyspieszenia poprawy stanu niewydolności serca oraz dysfunkcji lewej komory. Podkreślono jednak wątpliwości dotyczące stosowania valgancyklowiru w przypadku immunokompetentnych pacjentów, ze względu na potencjalne efekty uboczne leczenia, tj. zahamowanie czynności szpiku kostnego, nefrotoksyczność, teratogenność, karcynogenność, nieodwracalną bezpłodność. W opisie przypadku, nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa terapii.

Dodatkowo w publikacji Padala 2014 przedstawiono wyniki przeglądu literatury anglojęzycznej dotyczącego przypadków zapalenia mięśnia sercowego wywołanego CMV. Opis metodologii przeglądu jest niewystarczający do stwierdzenia, czy został wykonany w sposób systematyczny. W jego wyniku odnaleziono doniesienia na temat 15 innych przypadków o różnym przebiegu, w tym 4 opisanych w osobnym przeglądzie, którego wyników nie przedstawiono. Spośród 11 opisanych w publikacji przypadków, u 3 pacjentów zastosowano leczenie przeciwwirusowe w postaci gancyklowiru lub valgancyklowiru. U każdego z nich doszło do całkowitego ustania objawów w przeciągu 2 – 3 tyg. Podobne efekty uzyskano u pozostałych pacjentów, poza 1 przypadkiem

zakończonym zgonem. Autorzy publikacji wskazują na 4 śmiertelne przypadki, z towarzyszącymi zmianami wielonarządowymi, u których nie zastosowano terapii przeciwwirusowej. W ich ocenie, korzyści z zastosowania walgancyklowiru mogą przewyższać ryzyko, jeżeli rozważy się leczenie pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego o piorunującym przebiegu, poważnymi zaburzeniami w pracy mięśnia sercowego oraz przebiegiem choroby ze zmianami wielonarządowymi.

Fernández-Ruiz 2008 – opis przypadku

Opis dotyczy 32-letniego mężczyzny z zapaleniem mięśnia sercowego wywołanym CMV ze współistniejącym zapaleniem osierdzia oraz zapaleniem wątroby, do rozwoju których doszło u uprzednio zdrowego pacjenta po infekcji CMV. Diagnozę zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia postawiono na podstawie wywiadu, tarcia osierdziowego w badaniu fizykalnym oraz umiarkowanie podwyższonych markerów martwicy mięśnia sercowego. Rozpoczęto leczenie kwasem salicylowym nie spowodowało to jednak ustąpienia objawów, ponadto wystąpiły kolejne. Wyniki badań laboratoryjnych wskazywały na zapalenie wątroby. Dalsza diagnostyka pozwoliła na rozpoznanie zakażenia CMV. Stabilny stan pacjenta pozwolił na rozpoczęcie doustnej terapii walgancyklowirem (900 mg co 12 godz. przez 2 tyg.). Kontynuowano podawanie kwasu salicylowego w dawce 1,8 g co 8 godz. Badania wykonane przed wypisem wykazały brak klinicznie istotnych zaburzeń mięśnia sercowego lub osierdzia. Kontrola stanu pacjenta po 4 mies. od wypisu, wykazała brak objawów choroby osierdzia lub wątroby.

Autorzy publikacji podkreślają potrzebę oceny stosunku korzyści do ryzyka, związanego z zastosowaniem ocenianej interwencji, ze względu na potencjalną toksyczność walgancyklowiru i możliwość rozwoju szczepów opornych na skutek długotrwałego stosowania. Wskazują również na konieczność większej ilości dowodów związanych z terapią walgancyklowirem w tym wskazaniu.

7.4.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony

W toku badań Schultheiss 2016 oraz Kuhl 2003 nie raportowano zgonów.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu Schultheiss 2016 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami IFN- β -1 i PLC w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W grupie IFN- β -1 występowały one odpowiednio u 3,4% i 5,7% w 12 i 24 tygodniu badania, a w grupie PLC u 0% i 2,3% w tych samym okresach obserwacji.

Zdarzenia niepożądane

W badaniu Kuhl 2003 u żadnego z pacjentów podczas terapii IFN- β ani w ciągu 6 miesięcy po jej zakończeniu, nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z pracą serca. U wszystkich pacjentów występowały niepożądane objawy grypopodobne w ciągu pierwszych trzech tygodni leczenia. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z leczenia z powodu działań nieporządných leku.

7.4.2. Ograniczenia analizy klinicznej

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak badań klinicznych poza opisami przypadków, w których oceniany był wpływ walgancyklowiru na chorobę wirusową serca.

W odniesieniu do interferonu beta 1b odnaleziono 2 badania, z czego jedno było randomizowanym badaniem umiarkowanej jakości (Schultheiss 2016), a drugie jednoramiennym badaniem pilotażowym (Kuhl 2003) przed rozpoczęciem badania randomizowanego. W badaniu Schultheiss 2016 nie podano przedziałów ufności dla poszczególnych wyników, przez co dane do analizy są niepełne. Nie podano także dokładnych wyników oceny jakości życia, przede wszystkim w zakresie wartości początkowych i końcowych w obu badanych grupach (IFN- β -1b i PLC). W badaniu zamieszczono jedynie różnicę w wynikach pomiarów jakości życia pomiędzy grupami.

Należy również zauważyć, że populacja badana w Kuhl 2003 była bardzo mała (N=22), przez co nawet niewielka zmiana wyniku mogła skutkować istotną statystycznie zmianą wyniku.

Wytyczne kliniczne ESC 2013 wskazują, że według wstępnych danych interferon beta wykazuje skuteczność w leczeniu pacjentów zespołu mięśnia sercowego wywołanym adenowirusami lub enterowirusami. Wytyczne zostały opublikowane przed zakończeniem badania Schultheiss 2016, którego wyniki potwierdzają wnioski zamieszczone w wytycznych ESC. Ponadto wyniki pokazują, że skuteczność leczenia INF w stosunku do PLC

nie różniła się istotnie statystycznie w grupie osób zakażonych adenowirusem lub enterowirusem i w grupie osób zakażonych parwowirusem.

Ograniczeniem analizy jest także niewielka ilość informacji na temat bezpieczeństwa stosowania IFN- β -1b i walgacyklowiru u immunokompetentnych pacjentów z chorobą wirusową serca. Nie odnaleziono informacji na temat śmiertelności w tej grupie pacjentów. W badaniach Schultheiss 2016 oraz Kuhl 2003 podano jedynie informacje o braku zgonów pacjentów w trakcie trwania badań.

7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Ceglar, Valcyte, Valganciclovir Teva i Valhit (vangaliciclovirum):

Do działań niepożądanych walgancyklowiru występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: ciężka neutropenia, niedokrwistość, duszność oraz biegunka.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Betaferon, Extavia (interferonum beta-1b):

Do działań niepożądanych interferonu beta-1b występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: bóle stawów. Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, pokrzywka, świąd, łysienie oraz krwotok miesiączkowy.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 19. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 23 lutego 2017

Substancja czynna	Vangalciclovirum	Interferonum beta-1b
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Ryczałt	Bezpłatny
Grupa limitowa	116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir – postaci do stosowania doustnego	1024.5, Interferonum beta 1b
Zakres wskazań objętych refundacją	<ul style="list-style-type: none"> o Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszszowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie, o Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie* 	<ul style="list-style-type: none"> o „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	<ul style="list-style-type: none"> o Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie**; o Zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie**; o Zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie** 	<ul style="list-style-type: none"> o Brak danych

*wyłącznie produkt leczniczy Ceglar

**wyłącznie produkty lecznicze Ceglar i Valcyte

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. z 2017 r., poz. 17), leki zawierające valganciclovirum i interferonum beta-1b są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach wymienionych w powyższej tabeli. Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu „leczenie wirusowego zapalenia mięśnia sercowego”.

Tabela 20. Refundacja ocenianych produktów leczniczych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Vangalciclovirum								
Ceglar, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	5909991207229	3 928,50	4 124,93	4 204,99	4 204,99	ryczałt	3,20
Valcyte, tabl. powl., 450 mg	60 szt. (1 but.po 60 szt.)	5909990727407	3 928,50	4 124,93	4 204,99	4 204,99	ryczałt	3,20
Valganciclovir Teva, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	5909991195151	3 928,50	4 124,93	4 204,99	4 204,99	ryczałt	3,20
Valhit, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	5909991284381	2 916,00	3 061,80	3 141,86	3 141,86	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Interferonum beta-1b								
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	5909990619375	2 980,80	3 129,84	nd	3 129,84	bezpłatny	0,00
Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 fiol. a 3 ml i 15 amp. -strz. a 1,2 ml rozpuszczalnika	5909990650996	2 862,00	3 005,10	nd	3 005,10	bezpłatny	0,00

Skróty: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna, WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, nd – nie dotyczy

Poniżej przedstawiono informacje na temat refundacji produktów leczniczych zawierających acyklowir. Produkty te są finansowane ze środków publicznych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań (opisanych w rozdziale 4.3) i jednocześnie nie są finansowane we wskazaniu „leczenie wirusowego zapalenia mięśnia sercowego”.

Tabela 21. Refundacja alternatywnych technologii medycznych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Hascovir, tabl., 800 mg	30 szt.	5909990835782	32,40	34,02	42,60	42,60	50%	21,30
Hascovir, tabl., 200 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991049515	9,72	10,21	13,75	12,35	50%	7,58
Hascovir, tabl., 400 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991052218	16,20	17,01	22,57	22,57	50%	11,29
Heviran, tabl. powl., 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990840014	11,53	12,11	15,65	12,35	50%	9,48
Heviran, tabl. powl., 400 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990840113	21,04	22,09	27,65	24,70	50%	15,30
Heviran, tabl. powl., 800 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990840229	38,88	40,82	49,40	49,4	50%	24,70

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

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wnioskowane technologie mają być objęte refundacją w ramach programu lekowego, a zatem w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej wydatki pacjenta wyniosą 0,00 zł.

Agencja pismem znak OT.434.11.2017.NH.2 z dnia 16.03.2017 r. wystąpiła z prośbą o dane do NFZ na temat kwoty i wielkości refundacji poszczególnych substancji czynnych w ocenianym wskazaniu. Dnia 17.03.2017 r., pismem znak DAIS.623.1.2017.2016.15357.ALA Agencja otrzymała odpowiedź dotyczącą liczby rozpoznań zgodnych z kodem ICD-10 I.51.8, którą omówiono w rozdziale 3.2, natomiast nie otrzymała informacji na temat wielkości i kwoty refundacji poszczególnych substancji czynnych.

Ze względu na brak danych dotyczących wielkości populacji docelowej w ocenianym wskazaniu nie było możliwe oszacowanie wpływu objęcia refundacją leków zawierających valgancyclovir i interferon beta-1b na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jak również przedstawienie aktualnych wydatków płatnika publicznego ponoszonych w ocenianym wskazaniu.

Obliczono natomiast koszt terapii jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego przy założeniu dawkowania zgodnym z treścią wnioskowanego programu lekowego (dla interferonu przyjęto maksymalną dawkę, którą stosuje się u pacjentów od czwartego tygodnia terapii włącznie), tj:

- VAL: 450 mg lub 900 mg (w przypadku reinfekcji), 2 razy na dobę przez 6 miesięcy,
- INF-β-1b: 1 ml (250 µg; 8 mln j.m.) co drugi dzień.

Koszt terapii 1 pacjenta poszczególnymi substancjami z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Miesięczny koszt terapii 1 pacjenta z perspektywy płatnika publicznego

Substancja czynna	Miesięczny koszt terapii* [zł]	Całkowity koszt terapii** [zł]
Walgancyklowir	4 201,79	25 210,74
Walgancyklowir – w przypadku reinfekcji	8 403,58	50 421,48
Interferon-β-1b	3 129,84	18 779,04

*30 dni

**6 miesięcy

W celu porównania kosztów terapii alternatywnych przedstawiono również koszt aktualnie refundowanej terapii acyklowirem oraz nierefundowanej terapii walacyklowirem (brak danych kosztowych dla gancyklowiru). Ze względu na brak danych, w obliczeniach przyjęto dawkowanie tych leków analogicznie do wnioskowanego dla wangalcyklowiru.

Tabela 23. Miesięczny koszt terapii 1 pacjenta z perspektywy pacjenta

Substancja czynna	Miesięczny koszt terapii* [zł]	Całkowity koszt terapii** [zł]
Acyklowir	56,50	338,99
Walacyklowir	200,39	1 202,36

*30 dni

**6 miesięcy

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.), pismem z dnia 13 marca 2017 r. znak PLA.4604.210.2017.1.ISO Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne valganciclovirum (Ceglar, Valcyte, Vangalciclovir Teva, Valhit) i interferonum beta-1b (Betaferon, Extavia) we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. w ramach programu lekowego „Leczenie wirusowej choroby mięśnia sercowego (ICD-10 I51.8)”.

Leki zawierające valganciclovirum i interferonum beta-1b nie były wcześniej oceniane w Agencji we wskazaniu „leczenie wirusowego zapalenia mięśnia sercowego”.

Problem zdrowotny

Zapalenie mięśnia sercowego (ZMS) może mieć różną etiologię, w tym m.in. wirusową, która jest najczęstszą przyczyną występowania ZMS. Proces zapalny w ZMS obejmuje kardiomiocyty, tkankę śródmiąższową, naczyń, niekiedy również osierdzie.

Objawy ZMS są różnorodne i nieswoiste. U większości chorych z ostrym lub piorunującym ZMS stwierdza się niedawne przebycie zakażenia wirusowego. Do objawów podmiotowych zaliczamy duszność związaną z NS (wysiłkową, a w ciężkiej NS także spoczynkową), ból w klatce piersiowej (spowodowany martwicą kardiomiocytów lub zapaleniem osierdzia), kołatanie serca związane z tachykardią lub arytmia. Do objawów przedmiotowych zaliczamy objawy NS, objawy zapalenia osierdzia i objawy zatoru obwodowego.

Głównym powikłaniem ZMS jest postępująca niewydolność serca. W każdym stadium choroby mogą wystąpić zaburzenia rytmu, nagły zgon i zatory obwodowe.

Większość chorych na ZSK o przebiegu ostrym lub piorunującym powraca do zdrowia. Jedynie w nielicznych przypadkach proces zapalny może postępować subklinicznie i prowadzić do kardiomiopatii rozstrzeniowej. Złe jest natomiast rokowanie pacjentów z podoстрыm ZMS.

Częstość występowania ZMS nie jest znana, ze względu na rzadkie wykonywanie biopsji endomiokardialnej.

Alternatywne technologie medyczne

Z analizy odnalezionych rekomendacji klinicznych oraz dostępnej literatury wynika, że terapią alternatywną w stosunku do ocenianych technologii w leczeniu wirusowego zapalenia mięśnia sercowego o działaniu przeciwwirusowym będzie leczenie acyklowirem, gancyklowirem lub walacyklowirem. Leki te, podobnie jak oceniane substancje czynne, nie posiadają zarejestrowanego wskazania w leczeniu wirusowego zapalenia mięśnia sercowego, jak również nie są refundowane w tym wskazaniu ze środków publicznych.

Analiza skuteczności

Do analizy klinicznej zastosowania interferonu β -1B w wirusowej chorobie serca włączono badanie randomizowane Schulteiss 2016 i jednoramienne Kuhl 2003.

W badaniu Schulteiss 2016 wykazano, że stosowanie interferonu β -1B w porównaniu z placebo w chorobie wirusowej serca wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia 24 tygodnie po zakończeniu leczenia w porównaniu do wyjściowego pomiaru jakości życia. Istotna statystycznie była także zmiana aktywności choroby w ocenie pacjenta 24 tygodnie po zakończeniu leczenia w stosunku do 12 tygodnia po zakończeniu leczenia.

W badaniu odnotowano wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie INF vs. PLC niezależnie od rodzaju wirusa będącego przyczyną choroby serca. Jednocześnie nie wykazano istotnej statystycznie większej szansy wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie INF vs. PLC.

Poprawa stanu klinicznego pacjentów o co najmniej jedną klasę w skali NYHA była istotnie statystycznie większa w grupie INF- β -1 w porównaniu do PLC jedynie po 12 tygodniach leczenia. Poprawa po 24 tygodniach terapii INF- β -1 w odniesieniu do stanu początkowego nie była istotnie statystycznie wyższa od PLC.

W badaniach porównujących skuteczność INF i PLC nie przeprowadzono analizy przeżycia pacjentów.

Do analizy klinicznej zastosowania walgancyklowiru w wirusowej chorobie serca włączono dwa opisy przypadków – Padala 2014 i Fernández-Ruiz 2008

W obydwu badaniach zaobserwowano poprawę stanu pacjentów. Według autorów publikacji Padala 2014, terapia walgancyklowirem przyczyniła się do przyspieszenia poprawy stanu niewydolności serca oraz dysfunkcji lewej komory. W obydwu opisach przypadków autorzy zwrócili uwagę na potencjalne efekty uboczne leczenia walgancyklowirem immunokompetentnych pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

W przypadku analizy bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1B w obu analizowanych badaniach nie raportowano zgonów.

W badaniu Schultheiss 2016 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami IFN-β-1 i PLC w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Kuhl 2003 u żadnego z pacjentów podczas terapii IFN-β ani w ciągu 6 miesięcy po jej zakończeniu, nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z pracą serca. U wszystkich pacjentów występowały niepożądane objawy grypopodobne w ciągu pierwszych trzech tygodni leczenia. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z leczenia z powodu działań nieporządných leku.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono 2 wytyczne postępowania klinicznego we wskazaniu: wirusowe zapalenie mięśnia sercowego.

W rekomendacji europejskiej (ESC 2013) wskazuje się na możliwość zastosowania acyklowiru, gancyklowiru lub walacyklowiru w leczeniu ZMS wywołanego wirusem herpes, chociaż skuteczność takiej terapii nie została potwierdzona. Wytyczne nie wskazują bezpośrednio na zasadność stosowania walgancyklowiru w ocenianym wskazaniu, jednak należy zauważyć, że wszystkie powyższe substancje należą do grupy leków skierowanych przeciw wirusom opryszczkowym. Gancyklowir jest strukturalnie zbliżony do acyklowiru, ponadto walacyklowir jest prolekiem acyklowiru, analogicznie jak walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru.

W rekomendacji ESC 2013 wskazuje się również na skuteczność interferonu beta w leczeniu ZMS wywołanego adenowirusami lub enterowirusami.

Rekomendacja amerykańska (HFSA 2010) odnosi się jedynie do leczenia immunosupresyjnego i diagnostyki ZMS za pomocą biopsji endomiokardialnej. Nie porusza natomiast kwestii leczenia przeciwwirusowego.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Oceniane produkty lecznicze nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych we wskazaniu „leczenie wirusowego zapalenia mięśnia sercowego”.

Ze względu na brak danych dotyczących wielkości populacji docelowej nie było możliwe oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Koszt terapii 1 pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wyniesie ok. 25 tys. w przypadku leczenia walgancyklowirem, 50 tys. w przypadku leczenia reinfekcji walgancyklowirem oraz 19 tys. w przypadku zastosowania interferonu beta-1b.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Fernandez-Ruiz 2008 Fernández-Ruiz M, Muñoz-Codoceo C, López-Medrano F, Faré-García R, Carbonell-Porras A, Garfia-Castillo C, Muñoz-Gómez R, Aguado-García JM.: Cytomegalovirus myopericarditis and hepatitis in an immunocompetent adult: successful treatment with oral valganciclovir. *Intern Med.* 2008;47(22):1963-6.
- Kühl 2003 Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP: Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2003 Jun 10;107(22):2793-8.
- Padala 2016 Padala SK, Kumar A, Padala S: Fulminant Cytomegalovirus Myocarditis in an Immunocompetent Host: Resolution with Oral Valganciclovir. *Tex Heart Inst J.* 2014 Oct; 41(5): 523–529.
- Schultheiss 2016 Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, Waagstein F, Kapp JF, Wegscheider K, Groetzbach G, Pauschinger M, Escher F, Arbustini E, Siedentop H, Kuehl U: Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon-β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2016 Sep;105(9):763-73.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESC 2013 Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.: Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d
- HFSA 2010 Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WH, Teerlink JR, Walsh MN.: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010 Jun;16(6):e1-194.

Pozostałe publikacje

- ChPL Betaferon Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon
- ChPL Ceglar Charakterystyka produktu leczniczego Ceglar
- ChPL Extavia Charakterystyka produktu leczniczego Extavia
- ChPL Valcyte Charakterystyka produktu leczniczego Valcyte
- ChPL Valganciclovir TEVAa Charakterystyka produktu leczniczego Valganciclovir TEVA
- ChPL Valhit Charakterystyka produktu leczniczego Valhit
- Ponikowski 2005 aktualizacja-2005-wytycznych-european-society-of-cardiology-oraz-wytycznych-american-college-of-cardiology-i-american-heart-association-skrotowe-opracowanie, <http://www.mp.pl/artykuly/27134.rozpoznawanie-i-leczenie-przewleklej-niewydolnosc-serca>

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla interferonu beta-1b (data ostatniego wyszukiwania: 16.03.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Interferon beta-1b[Title/Abstract]	606
#2	Search Interferon-beta[Title/Abstract]	6146
#3	Search Beta-IFN-1b[Title/Abstract]	5
#4	Search interferon beta 1b[Supplementary Concept]	933
#5	Search (((Interferon beta-1b[Title/Abstract] OR Interferon-beta[Title/Abstract]) OR Beta-IFN-1b[Title/Abstract]) OR interferon beta 1b[Supplementary Concept])	6475
#6	Search viral heart disease[Title/Abstract]	58
#7	Search Myocarditis[Title/Abstract]	13306
#8	Search viral Myocarditis[Title/Abstract]	1317
#9	Search Myocarditis[Supplementary Concept]	0
#10	Search (((viral heart disease[Title/Abstract] OR Myocarditis[Title/Abstract]) OR viral Myocarditis[Title/Abstract]) OR Myocarditis[Supplementary Concept])	13331
#11	Search ((((((Interferon beta-1b[Title/Abstract] OR Interferon-beta[Title/Abstract]) OR Beta-IFN-1b[Title/Abstract]) OR interferon beta 1b[Supplementary Concept])) AND (((viral heart disease[Title/Abstract] OR Myocarditis[Title/Abstract]) OR viral Myocarditis[Title/Abstract]) OR Myocarditis[Supplementary Concept]))	26

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla interferonu beta-1b (data ostatniego wyszukiwania: 16.03.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp interferon beta-1b/	29630
#2	exp Beta-IFN-1b/	5691
#3	Interferon beta.ab. or interferon beta.ti. or interferon beta.kf.	1000
#4	interferon beta-1b.ab. or interferon beta-1b.ti. or interferon beta-1b.kf.	17511
#5	Beta-IFN-1b.ab. or Beta-IFN-1b.ti. or Beta-IFN-1b.kf.	2039
#6	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	15
#7	exp Myocarditis/	40158
#8	exp viral Myocarditis/	32484
#9	viral myocarditis.ab. or viral myocarditis.ti. or viral myocarditis.kf.	2368
#10	viral heart disease.ab. or viral heart disease.ti. or viral heart disease.kf.	3244
#11	Myocarditis.ab. or Myocarditis.ti. or Myocarditis.kf.	123
#12	8 or 9 or 10 or 11 or 12	30443
#13	7 and 13	41891
#14	exp interferon beta-1b/	246

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla interferonu beta-1b (data ostatniego wyszukiwania: 16.03.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Interferon beta 1b or Interferon beta-1b or Beta-IFN-1b	388
#2	"viral heart disease" or "myocarditis" or "viral myocarditis"	1120
#3	#1 and #2	1

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Medline dla walgancyklowiru (data ostatniego wyszukiwania: 16.03.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search Valganciclovir[Supplementary Concept]	622
#2	Search Valganciclovir[Title/Abstract]	839
#3	Search (Valganciclovir[Supplementary Concept]) OR Valganciclovir[Title/Abstract]	993
#4	Search viral heart disease[Title/Abstract]	58
#5	Search Myocarditis[Title/Abstract]	13306
#6	Search Myocarditis[Supplementary Concept]	0
#7	Search viral myocarditis[Title/Abstract]	1317
#8	Search (((viral heart disease[Title/Abstract]) OR Myocarditis[Title/Abstract]) OR Myocarditis[Supplementary Concept]) OR viral Myocarditis[Title/Abstract]	13331
#9	Search (((Valganciclovir[Supplementary Concept]) OR Valganciclovir[Title/Abstract]) AND (((viral heart disease[Title/Abstract]) OR Myocarditis[Title/Abstract]) OR Myocarditis[Supplementary Concept]) OR viral Myocarditis[Title/Abstract])	1

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla walgancyklowiru (data ostatniego wyszukiwania: 16.03.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Valganciclovir.ab. or Valganciclovir.ti. or Valganciclovir.kf.	3193
#2	exp Myocarditis/	32484
#3	exp viral myocarditis/	2368
#4	viral myocarditis.ab. or viral myocarditis.ti. or viral myocarditis.kf.	3244
#5	Myocarditis.ab. or Myocarditis.ti. or Myocarditis.kf.	30443
#6	viral heart disease.ab. or viral heart disease.ti. or viral heart disease.kf.	123
#7	3 or 4 or 5 or 6 or 7	41891
#8	2 and 8	4

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla walgancyklowiru (data ostatniego wyszukiwania: 16.03.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Valganciclovir	221
#2	"viral heart disease" or "myocarditis" or "viral myocarditis"	1120
#3	#1 and #2	2

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

