



**Stanowisko nr 12/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.
w sprawie finansowania walgancyklowiru (Valcyte®)
w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów
poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych
przez okres do 100 dni po przeszczepie**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych walgancyklowiru (Valcyte®) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszzowych przez okres do 100 dni po przeszczepie, w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Dostępne dowody naukowe wskazują na podobną do gancyklowiru efektywność kliniczną w zakresie profilaktyki reakcji odrzucania lub utraty przeszczepu, choroby oraz zespołu CMV, przy jednoczesnym zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa. Walgancyklowir jest obecnie jedynym podawanym doustnie lekiem zarejestrowanym w Polsce w profilaktyce zakażeń CMF u biorców narządów mięszzowych. W perspektywie 3 miesięcy zalecanej profilaktyki koszty są podobne do stosowanego dożylnie gancyklowiru. Wobec tego celowe jest finansowanie walgancyklowiru ze środków publicznych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7136-1/JO/08) z dnia 4 września 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie preparatu (Valcyte®) w wykazach leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Zakażenie wirusem CMV jest powszechne (około 80% populacji dorosłej) i relatywnie niegroźne dla człowieka o normalnym poziomie odporności. Natomiast u pacjentów po przeszczepach narządów mięszzowych, utrzymywanych w stanie immunosupresji, może dojść do reaktywacji istniejącego zakażenia lub do wystąpienia infekcji poprzez przeniesienie wirusa z dawcy narządu na biorcę. Infekcja może przebiegać bezobjawowo, ale u ok. 8 % biorców nerki, 29% biorców wątroby i aż 39% biorców płuc rozwija się choroba CMV, która przyjmuje postać wiremiczną, charakteryzującą się objawami grypo-podobnymi lub postać inwazyjną – ciężką chorobę obejmującą różne układy, a głównie przeszczepiony narząd. Choroba CMV wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, uszkodzeniem narządów oraz zmniejszonym przeżyciem przeszczepionego narządu. Do szczególnie narażonych

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



na wystąpienie choroby CMV należą pacjenci bez przeciwciał anty-CMV, którzy otrzymali narząd od pacjenta zakażonego, seropozytywnego.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia choroby CMV stosuje się przede wszystkim profilaktykę farmakologiczną polegającą na podawaniu przez 3 miesiące po przeszczepie leków obniżających replikację CMV. [1]

Obecna standardowa terapia

Stosuje się dwa rodzaje profilaktyki, w zależności od stanu serologicznego dawcy i biorcy przeszczepionego narządu, indywidualnego ryzyka chorego oraz doświadczenia ośrodka. Profilaktyka uniwersalna obejmuje wszystkich biorców, natomiast profilaktyka wybiórcza polega na monitorowaniu wirerii i włączaniu leczenia jak najwcześniej po stwierdzeniu replikacji wirusa.

W profilaktyce stosuje się obecnie dożylną postać gancyklowiru, ponieważ postać doustna nie jest już dostępna w Polsce. Walacyklowir nie jest stosowany w tym wskazaniu w Polsce. [1]

Proponowana terapia

Walgancyklowir jest L-walilowym estrem gancyklowiru (prolekiem). Po podaniu doustnym jest on szybko metabolizowany do gancyklowiru przez jelitowe i wątrobowe esterazy. Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny i hamuje replikację wirusów opryszczki *in vitro* i *in vivo*. Wirusy wywołujące zakażenia u ludzi, wrażliwe na walgancyklowir, to cytomegalowirus ludzki (HCMV), wirus opryszczki zwykłej 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2), ludzki wirus opryszczki 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).

Zalecaną dawką dla pacjentów, którzy zostali poddani przeszczepowi jest 900 mg (2 tabletki preparatu Valcyte®) raz na dobę. Profilaktykę należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować przez kolejne 100 dni. [2]

Skuteczność proponowanej terapii

Dostępne dane wskazują na równoważność profilaktyki walacyklowirem i doustnym gancyklowirem. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy preparatami w zakresie wystąpienia postaci infekcyjnej i zespołu CMV (pierwszorzędowy punkt końcowy), ostrego odrzucania przeszczepu oraz kontroli wirerii u pacjentów seronegatywnych będących po przeszczepie narządu mięszowego od pacjentów seropozytywnych. [3]

Badanie na populacji pacjentów seropozytywnych przyjmujących profilaktykę walacyklowirem doustnie lub gancyklowirem dożylnie również nie wykazało różnic w kontroli wirerii CMV oraz w ryzyku ostrego odrzucania przeszczepu. [3]

Bezpieczeństwo terapii

Walgancyklowir jest prekursorem gancyklowiru, stąd stwierdzane działania niepożądane (leukopenia, neutropenia) są jakościowo podobne w przypadku obu leków. Preparat Valcyte® na podstawie badań na zwierzętach należy uważać za potencjalnie teratogeny i rakotwórczy, mogący powodować wady wrodzone i nowotwory, dlatego kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas stosowania leku. [2]

W badaniach klinicznych profil bezpieczeństwa walgancyklowiru nie różnił się istotnie od gancyklowiru w zakresie zaburzeń hematologicznych, infekcji oportunistycznych oraz śmiertelności ogólnej. [3]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Sekwencyjna profilaktyka gancyklowirem dożylnym, a następnie walgancyklowirem doustnym, jest najbardziej prawdopodobną strategią terapeutyczną po wprowadzeniu refundacji walgancyklowiru.

Średni koszt terapii jednego pacjenta walgancyklowirem jest wyższy o około 2 tys. złotych od terapii gancyklowirem.

Wprowadzenie Valcyte® na listę leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową wiązałoby się z dodatkowymi kosztami ok. 1,5 mln. złotych rocznie ponoszonymi przez NFZ, ale dokładne ich oszacowanie jest niemożliwe, ponieważ trudno jest ocenić zarówno populację leczonych, jak i czas stosowania leku. [4]

Preparat jest refundowany we Francji, Anglii, Szkocji, na Słowacji oraz w Australii.

Dodatkowe uwagi Rady

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, substancji wycofanej ze sprzedaży w formie doustnej ze względu na niedogodności w dawkowaniu. Ponieważ efektywność kliniczna obu preparatów nie różni się, wydaje się, że pojawienie się na rynku preparatów generycznych gancyklowiru mogłoby obniżyć koszty terapii profilaktycznej i zmniejszyć koszty płatnika.

Piśmiennictwo:

1. Durlik M. red. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie: Transplantologii Klinicznej, Chorób Zakaźnych, Hematologii dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii. Warszawa 2007.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Valcyte®.
3. Hodson et al. 2008. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Review) The Cochrane Library 2008, Issue 4.
4. Analizy ekonomiczne dostarczone przez wnioskodawcę.