



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 62/2011 z dnia 18 lipca 2011 r.  
w sprawie finansowania ze środków publicznych,  
w ramach wykazu leków refundowanych, technologii lekowej  
Valcyte (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń CMV  
u pacjentów poddawanych przeszczepieniem nerek,  
w okresie do 200. dnia po przeszczepie**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Valcyte (walgancyklowir) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek w okresie do 200 dnia po przeszczepie, jako świadczenia gwarantowanego.*

**Uzasadnienie**

W opinii Rady Konsultacyjnej przedłużone do 200 dni profilaktyczne stosowanie walgancyklowiru po transplantacji nerki zapobiega odległemu wystąpieniu bezpośrednich i pośrednich niepożądanych efektów zakażenia wirusem cytomegalii przy akceptowalnym, niższym od progu 3 x PKB *per capita*, wskaźniku efektywności kosztowej.

W stanowisku 12/04/2009 z 16 lutego 2009 r. Rada rekomendowała finansowanie ze środków publicznych walgancyklowiru (Valcyte®) w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszkowych przez okres do 100 dni po przeszczepie, w ramach wykazu leków refundowanych.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie oceny raportu w sprawie oceny leku „Valcyte® (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń CMV u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek, w okresie do 200. dnia po przeszczepie”, raport nr: AOTM-OT-433-5/2011, Warszawa, lipiec 2011.<sup>1</sup>

**Problem zdrowotny<sup>2</sup>**

Zakażenia wirusowe w transplantologii, obok efektów bezpośrednich w postaci zespołów objawów klinicznych, pośrednio wpływają na przeżycie biorców i ich przeszczepów, zwiększając ryzyko zakażeń oportunistycznych, biorąc udział w onkogenezie, w patogenezie procesu ostrego odrzucania przeszczepu oraz przewlekłej dysfunkcji przeszczepu. Najważniejszym patogenem u biorców przeszczepów narządowych jest wirus cytomegalii (CMV). Według danych rejestru United States Renal Data System, obejmującego 46 471 biorców nerki, w latach 1997-2001 częstość zakażeń wirusowych wynosiła 18 na 100 pacjentolat, z tego najczęstsze – infekcja CMV – 6,6 na 100 pacjentolat. W roku 2001 w porównaniu z 1997 częstość zakażeń CMV zmniejszyła się z 8,3 do 5,9 na 100 pacjentolat.

Leki immunosupresyjne, hamując naturalną odpowiedź na zakażenie wirusowe, sprzyjają namnażaniu się wirusa. Infekcja CMV może przebiegać bezobjawowo lub jako zespół



objawów klinicznych, zwany chorobą CMV, o różnym nasileniu, do ciężkich śmiertelnych włącznie. Choroba CMV rozwija się odpowiednio u 8%, 29%, 25%, 50%, 22%, 39% biorców nerki, wątroby, serca, trzustki, jelita cienkiego, płuco-serca. Największe ryzyko choroby CMV występuje w przebiegu pierwotnej infekcji CMV (40-60% biorców). Objawy kliniczne najczęściej pojawiają się 2-4 mies. po transplantacji. Choroba CMV przyjmuje postać wiremiczną, czyli zespołu CMV (gorączka, bóle mięśni, stawów, osłabienie, leukopenia lub trombocytopenia), lub inwazyjną, obejmującą różne układy i narządy.

Zapobieganie zakażeniu od momentu transplantacji ma na celu obniżenie częstości zakażenia pierwotnego i reaktywacji. Zalety profilaktyki to zmniejszenie ryzyka zakażenia, eliminacja efektów bezpośrednich i pośrednich zakażenia CMV, jednoczesne zapobieganie zakażeniom innymi wirusami Herpes: EBV, HHV6, HHV 7, HSV, VZV. Wady profilaktyki to opóźniona swoista odpowiedź układu immunologicznego biorcy, ryzyko późnej infekcji CMV i wytworzenia oporności wirusa na stosowany lek na skutek mutacji. W praktyce klinicznej stosowana jest profilaktyka farmakologiczna: uniwersalna, dotycząca wszystkich biorców, albo wybiórcza (leczenie wyprzedzające). Wybiórcza profilaktyka dotyczy podgrupy pacjentów, u których lek stosowany jest przed pojawieniem się objawów klinicznych, w oparciu o monitorowanie replikacji wirusa. W profilaktyce farmakologicznej zastosowanie znalazły: gancyklowir, walgancyklowir, walacyklowir (w Polsce niedostępny).

### **Obecna standardowa terapia**

Profilaktyka uniwersalna u pacjentów wysokiego ryzyka, czyli w przypadku transplantacji od dawcy CMV-dodatniego do biorcy CMV-ujemnego (D+/B-), jest zalecana zawsze. Czas stosowania profilaktyki: od 3 do 6 miesięcy. Decyzja o stosowaniu przedłużonej profilaktyki jest indywidualizowana, w zależności od wielkości immunosupresji i stosowania indukcji przeciwciałami antylimfocytarnymi. Leki stosowane po transplantacji nerki – walgancyklowir (podawany doustnie), gancyklowir (podawany dożylnie), walacyklowir (w Polsce niedostępny). U biorców D+/B- nie należy obniżać zalecanej dawki 900 mg/dobę. Problemem jest późna infekcja CMV rozwijająca się po zakończeniu profilaktyki. Należy monitorować pacjentów klinicznie lub wirusologicznie, ewentualnie przedłużyć profilaktykę z 3 do 6 miesięcy lub dłużej w wybranych przypadkach. U biorców CMV-dodatnich, bez względu na status serologiczny dawcy, przy przeszczepianiu nerki, trzustki, wątroby, serca zaleca się 3-miesięczną profilaktykę lekiem przeciwwirusowym. Przypadki D-/B- stanowią grupę niskiego ryzyka choroby CMV, jednak przy konieczności masywnych przetoczeń krwi można rozważyć profilaktykę przeciwwirusową.<sup>2</sup>

Walgancyklowir znajduje się na wykazie leków i wyrobów medycznych wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej ze względu na chorobę<sup>3</sup>: zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniom narządów mięszowych – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu (niniejsze stanowisko dotyczy przedłużenia profilaktyki po przeszczepieniu nerki do 200 dni).

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego (2010) zalecają stosowanie profilaktyki zakażeń CMV, m.in. walgancyklowirem, po przeszczepieniu serca, nerki, trzustki i wątroby (do 200 dni po transplantacji).<sup>2</sup> Światowe wytyczne kliniczne zalecają co najmniej 3-miesięczne (International Society of Nephrology 2009<sup>5</sup>), 3-6-miesięczne (Transplantation Society 2010<sup>6</sup>, Caring for Australians with Renal Impairment 2010<sup>9</sup>, American Society of Transplantation 2009<sup>7</sup>), 100-dniowe z siłą 1A lub 200-dniowe z siłą 2B (British Transplantation Society 2011<sup>8</sup>) stosowanie profilaktyki anty-CMV po transplantacji nerki w przypadku przeszczepień D+/R- albo rekomendują takie postępowanie bez odniesienia się do czasu trwania (International Herpes Management Forum IHMF 2007<sup>10</sup>). W zaleceniach IHMF zwrócono uwagę, że powszechnym zjawiskiem jest toksyczność gancyklowiru

i walgancyklowiru wymagająca redukcji dawki i zastosowania G-CSF, co powinno być monitorowane i stanowić farmakoekonomiczny punkt końcowy w trakcie prób klinicznych.

### Opis świadczenia

Valcyte® (chlorowodorek walgancyklowiru), tabletki powlekane po 450 mg. Kod ATC: J05A B14 (leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio przeciwwirusowo).<sup>4</sup>

Walgancyklowir jest L-walilowym estrem gancyklowiru (prolekiem). Po podaniu doustnym, jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru przez jelitowe i wątrobowe esterazy. Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny i hamuje replikację herpeswirusów *in vitro* i *in vivo*. Jego działanie wirusostatyczne wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w mechanizmie: (a) kompetcyjnego zahamowania wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa z udziałem polimerazy DNA oraz (b) wbudowywania trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, powodującego zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.<sup>4</sup>

Walgancyklowir wskazany jest do (1) początkowego i podtrzymującego leczenia zapalenia CMV siatkówki u pacjentów z nabytym niedoborem odporności (AIDS), (2) w zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów nie zakażonych wirusem cytomegalii, którzy otrzymali przeszczepiony narząd mięszowy od dawcy zakażonego CMV.<sup>4</sup>

Walgancyklowir po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Zalecaną dawką dla biorców przeszczepu nerki jest 900 mg (2 tabletki 450mg produktu Valcyte) raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować 100 dni po transplantacji. Profilaktyka może być kontynuowana do 200 dni po przeszczepieniu.<sup>4</sup>

### Efektywność kliniczna

Odnaleziono 1 pierwotne RCT,<sup>11</sup> w którym bezpośrednio porównywano zastosowanie walgancyklowiru przez 200 dni vs przez 100 dni, a następnie placebo przez 100 dni, w profilaktyce cytomegalii u biorców allogenicznego przeszczepu nerki wysokiego ryzyka (D+/B-). W grupie przyjmującej walgancyklowir przez 200 dni w porównaniu do grupy przyjmującej lek przez 100 dni zaobserwowano i.s. niższy odsetek pacjentów, u których odnotowano następujące bezpośrednie efekty zakażenia CMV: wystąpienie choroby CMV do 6, 9 i 12 mies. po przeszczepieniu, wystąpienie choroby CMV ogółem (w tym rozpoznania niepotwierdzone), wystąpienie wiremii CMV do 6, 9 i 12 miesięcy po transplantacji, wystąpienie najwyższej wiremii (>100 000 kopii/ml); zanotowano też i.s. niższy odsetek pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi ogółem (efekt pośredni zakażenia CMV). Nie zaobserwowano i.s. różnic dla następujących efektów bezpośrednich zakażenia CMV: zespół CMV o ciężkości łagodnej do umiarkowanej, wystąpienie bezobjawowej wiremii, wystąpienie choroby CMV potwierdzonej biopsją z zajęciem tkanek, ani efektów pośrednich zakażenia CMV: ostre odrzucenie przeszczepu potwierdzone biopsją, ostre odrzucenie przeszczepu potwierdzone biopsją następujące przed upływem 100 dni, zakażenie wirusem BK, kandydoza jamy ustnej, zakażenie ludzkim poliomawirusem, opryszczka jamy ustnej, kandydoza, utrata przeszczepu, potransplantacyjna cukrzyca, upośledzenie czynności nerek. Nie zaobserwowano i.s. różnic dotyczących ryzyka zgonu po leczeniu i zgonu w okresie obserwacji. Wyniki badania zostały poddane krytyce<sup>12</sup>; autorzy odpowiedzieli na stawiane zarzuty<sup>13</sup>.

## Bezpieczeństwo stosowania

Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, który po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Można się spodziewać, że wszelkie działania niepożądane związane z przyjmowaniem gancyklowiru będą również występować w przypadku walgancyklowiru. Wszystkie działania niepożądane zaobserwowane w związku z podawaniem walgancyklowiru w badaniach klinicznych, obserwowano uprzednio podczas podawania gancyklowiru. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania walgancyklowiru były neutropenia, niedokrwistość oraz biegunka.<sup>4</sup>

Wydłużenie czasu profilaktyki CMV z zastosowaniem walgancyklowiru z 3 miesięcy do 6 miesięcy wiąże się ze statystycznie istotnym zwiększeniem odsetka pacjentów z leukopenią – zarówno wg RCT włączającego pacjentów po przeszczepieniu nerki,<sup>11</sup> jak i badania o niższej wiarygodności (pacjenci po przeszczepieniu nerki i/lub trzustki).

## Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy była ocena zasadności ekonomicznej przedłużenia do 200 dni okresu stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu Valcyte® w profilaktyce choroby cytomegalowirusowej wśród pacjentów seronegatywnych po przeszczepieniu nerki od dawcy zakażonego CMV. W analizie wykorzystano model Markowa. Dowody włączone do analizy ekonomicznej są kompletne. Ograniczenia analizy: dane epidemiologiczne zaadaptowano do warunków polskich z badania RCT<sup>11</sup> ze względu na brak oryginalnych danych polskich; wyceny punktowej świadczeń (z włączeniem ambulatoryjnej opieki specjalistycznej) dokonano na podstawie tylko jednego OW NFZ; wzięto pod uwagę dane sprzedażowe z pierwszych 10 mies. od momentu wpisania Valcyte® na wykazy leków refundowanych, bez uwzględnienia obserwowanego trendu wzrostowego sprzedaży; oszacowania populacji do przeszczepienia narządów mięszszowych na lata 2010-13 dokonano na podstawie rejestru Poltransplantu za lata 2000-9, wykluczając dostępne dane z 2010 i biorąc pod uwagę nienaturalny spadek liczby zabiegów w 2007.

Oszacowany inkrementalny efekt wydłużenia czasu podawania walgancyklowiru do 200 dni to 0,3846 dodatkowych lat życia (LYG) i 0,3178 dodatkowych lat życia skorygowanych jakością (QALY). Z perspektywy płatnika (płatnik publiczny i pacjent) ICER dla uzyskania 1 LYG w wyniku stosowania walgancyklowiru w profilaktyce choroby cytomegalowirusowej do 200. dnia od przeszczepieniu nerki w miejsce stosowania go do 110. dnia po transplantacji w horyzoncie 23,5 lat (mediana dalszego trwania życia po transplantacji D+/B-; dane Poltransplantu z 2010 r.) wynosi ok. ██████████ PLN/LYG. ICUR dla uzyskania QALY w analogicznym horyzoncie oszacowano na ██████████ PLN/QALY.

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na budżet płatnika. W analizie zwrócono uwagę przede wszystkim na koszt stosowania preparatu w przedłużonej profilaktyce oraz możliwość uzyskania oszczędności w wyniku mniejszego ryzyka choroby cytomegalowirusowej i zakażeń oportunistycznych.

Wzrost kosztów płatnika publicznego (NFZ) w wyniku przedłużenia do 200 dni po transplantacji nerki stosowania walgancyklowiru w profilaktyce choroby cytomegalowirusowej oszacowano na ok. ██████████ PLN (od ██████████ PLN do ██████████ PLN) rocznie w pierwszych 3 latach refundacji. Z perspektywy pacjenta dodatkowe nakłady będą się mieściły w zakresie ██████████ PLN (od ██████████ do ██████████ PLN) rocznie.

Dane uzyskane z NFZ dotyczące refundacji Valcyte® w okresie 01.2010–04.2011 mogą świadczyć o większym wzroście populacji stosującej walgancyklowir w profilaktyce CMV po

przeszczepieniu narządu mięszonego niż uwzględniono w analizie, dlatego wyniki scenariusza maksymalnego wydają się bardziej prawdopodobne.

Szkockie SMC rekomenduje wydłużenie profilaktyki CMV ze 100 do 200 dni u pacjentów po transplantacji nerki.<sup>15</sup> Również francuski HAS rekomenduje finansowanie walgancyklowiru, nie określając jednak czasu trwania profilaktyki.<sup>16</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, jak też wciąż zbyt małą liczbę transplantacji w Polsce, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

## Piśmiennictwo

1. Valcyte® (walgancyklowir) w profilaktyce zakażeń CMV u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek, w okresie do 200. dnia po przeszczepie. Ocena raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego. Raport Nr: AOTM-OT-433-5/2011 Warszawa, lipiec 2011
2. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M (red). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej, dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych. Warszawa 2010. [http://www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/Zalecenia\\_postepowania\\_w\\_zakazeniu\\_CMV\\_2010.pdf](http://www.p-t-t.org/pdf/zalecenia/Zalecenia_postepowania_w_zakazeniu_CMV_2010.pdf)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością. Dz.U.10.253.1699 z dnia 29 grudnia 2010 r. Załącznik 2. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=16556>
4. Charakterystyka produktu leczniczego Valcyte®
5. The International Society of Nephrology. Kasiske et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. 2009. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KITxpGL\\_summary.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KITxpGL_summary.pdf)
6. Transplantation Society. Kotton et al. International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. Vol. 89, Nr 7, 15 April 2010. [http://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/2010/04150/International\\_Consensus\\_Guidelines\\_on\\_the.2.aspx](http://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/2010/04150/International_Consensus_Guidelines_on_the.2.aspx)
7. American Society of Transplantation. Humar A. et al. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2009;9 (Suppl 4): S78–S86 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajt.2009.9.issue-s4/issuetoc>
8. British Transplantation Society. British Transplantation Society Guidelines for the Prevention and Management of CMV Disease after Solid Organ Transplantation. March 2011. <http://www.bts.org.uk/EasySiteWeb/GatewayLink.aspx?allId=940>
9. Caring for Australians with Renal Impairment. Pussell B. Prophylaxis for Cytomegalovirus infection in patients following renal transplantation. June 2010. [http://www.cari.org.au/TRANS\\_cmv\\_published/Prophylaxis%20for%20CMV%20infection%20for%20comment\\_Nov\\_2010.pdf](http://www.cari.org.au/TRANS_cmv_published/Prophylaxis%20for%20CMV%20infection%20for%20comment_Nov_2010.pdf)
10. International Herpes Management. Griffiths P. et al. Contemporary Management of Cytomegalovirus Infection In Transplant Recipients: Guidelines from an IHMF® Workshop, 2007. 2008. [http://www.ihmf.com/journal/download/15.1\\_Griffiths.pdf](http://www.ihmf.com/journal/download/15.1_Griffiths.pdf)
11. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F et al. The Efficacy and Safety of 200 Days Valganciclovir Cytomegalovirus Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplant Recipients. Am J Transplan, 2010; 10:1228-1237.
12. Kalil AC, Sun J, Florescu DF. IMPACT trial results should not change current standard of care of 100 days for cytomegalovirus prophylaxis. Am J Transplant, 2011; 11:18-21.
13. Humar A: Response to questions regarding the design and results of the IMPACT trial. Letter to the Editor. Am J Transplant, 2011; 11:117-178.
14. Luan FL, Stuckey LJ, Park JM et al. Six-Month Prophylaxis is Cost Effective in Transplant Patients at High Risk for Cytomegalovirus Infection. J Am Soc Nephrol, 2009; 20:2449-2458.
15. Scottish Medicines Consortium. valganciclovir, 450mg tablets, 50mg/ml powder for oral solution (Valcyte®) Dec 17 2010. SMC Nr (662/10) [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/valganciclovir\\_Valcyte\\_FINAL\\_DECEMBER\\_2010.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/valganciclovir_Valcyte_FINAL_DECEMBER_2010.doc_for_website.pdf)

16. La Haute Autorité de santé (HAS), 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_619527/arixtra?portal=c\\_63456](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_619527/arixtra?portal=c_63456)