

**ANALIZA KLINICZNA
Z ELEMENTAMI OCENY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

**TENOFOWIR (VIREAD) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO
ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U PACJENTÓW Z UJEMNYM
OZNACZENIEM ANTYGENU HBe**

Wersja 1.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: data

[REDACTED]

koordynacja prac, kontrola poprawności strategii wyszukiwania, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy, wnioski, ograniczenia, dyskusja

[REDACTED]

przeszukanie systematyczne, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, ocena wiarygodności badań, obliczenia,

[REDACTED]

opracowanie strategii wyszukiwania, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja wyników, ocena wiarygodności badań.

[REDACTED]

analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, obliczenia, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

opracowanie tekstu analizy, wnioski, ograniczenia,

[REDACTED]

poszerzona analiza bezpieczeństwa,

[REDACTED]

analiza bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych,

[REDACTED]

pomoc merytoryczna

.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Korekta merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	12
1. WSTĘP	15
1.1. Cel analizy klinicznej	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
2. PROBLEM ZDROWOTNY	16
2.1. Definicja	16
2.2. Epidemiologia	16
2.3. Etiologia	20
2.3.1. Opis czynnika etiologicznego	20
2.3.2. Markery zakażenia i ich znaczenie kliniczne	21
2.3.3. Genotypy i mutacje HBV	22
2.3.4. Grupy ryzyka	24
2.4. Historia naturalna zakażenia HBV	24
2.5. Rokowanie	26
2.6. Strategie terapeutyczne	27
2.7. Odpowiedź na leczenie	28
2.8. Punkty końcowe wykorzystywane w badaniach dotyczących leczenia przewlekłego WZW B.....	29
2.8.1. Wskaźniki serologiczne i wirusologiczne	30
2.8.2. Wskaźniki biochemiczne	31
2.8.3. Wskaźniki histologiczne.....	31
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	33
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej	33
3.1.1. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów	34
3.1.2. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych	37
3.1.3. Podsumowanie.....	38
3.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	38
3.2.1. Kryteria kwalifikacji do Programu Lekowego:	39
3.2.2. Rodzaje terapii dostępnych w ramach Programu Lekowego.....	39
3.2.3. Leczenie I linii – interferony	39

3.2.4.	Leczenie II linii – analogi nukleotydów lub nukleozydów	40
3.2.5.	Czas trwania terapii	40
3.3.	Rekomendacje finansowe dla tenofowiru	41
3.1.	Analiza kosztów terapii refundowanych	41
3.1.	Uzasadnienie wyboru komparatorów	43
3.1.1.	Definiowanie problemu decyzyjnego	45
3.1.2.	Populacja docelowa	45
3.1.3.	Interwencja	45
3.1.4.	Komparatory	45
3.1.5.	Punkty końcowe	45
4.	CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	47
4.1.	Analogi nukleotydów/nukleozydów	47
4.1.1.	Lamiwudyna (Zeffix, Lamivudine Teva)	47
4.1.2.	Adefowir dipiwoksylu (Hepsera)	48
4.1.3.	Entekawir (Baraclude)	50
4.1.4.	Tenofowir (Viread)	51
5.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	53
5.1.	Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	53
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia	53
5.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy	53
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy	55
5.2.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych	56
5.2.4.	Strategia wyszukiwania	56
5.2.5.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	57
5.2.6.	Selekcja badań klinicznych	58
5.2.7.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	58
5.3.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych	59
5.4.	Analiza statystyczna wyników	60
5.4.1.	Porównanie bezpośrednie	60
5.4.2.	Porównanie pośrednie metodą MTC	60
5.5.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych	61
5.6.	Ocena siły dowodów naukowych	62
6.	WYNIKI PRZESZUKIWANIA ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ	63
6.1.	Badania randomizowane	63
6.2.	Badania obserwacyjne	64
6.3.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	66

6.3.1.	Badania randomizowane	66
6.3.2.	Ocena homogeniczności badań randomizowanych	76
6.3.3.	Badania obserwacyjne	84
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	87
7.1.	Wyniki porównania bezpośredniego na podstawie badań RCT	87
7.1.1.	Analiza skuteczności	87
7.1.2.	Analiza bezpieczeństwa	88
7.2.	Wyniki porównania pośredniego	89
7.2.1.	Porównanie ilościowe metodą MTC	89
7.2.2.	Porównanie pośrednie metodą jakościową	90
7.3.	Wyniki analizy lekooporności	93
7.4.	Wyniki analizy efektywności rzeczywistej	94
7.4.1.	Porównanie TDF vs ETV	94
7.4.2.	Porównanie TDF vs LAM.....	98
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	101
8.1.	Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa terapii	101
9.	WNIOSKI KOŃCOWE	104
10.	OPRACOWANIA WTÓRNE	106
11.	DYSKUSJA.....	108
12.	OGRANICZENIA	113
13.	BIBLIOGRAFIA.....	115
14.	SPIS TABEL	126
15.	SPIS RYSUNKÓW	127

INDEKS SKRÓTÓW

AASLD	Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
ADRAC	Australijski Komitet Doradczy ds. Niepożądanych Działań Leków (<i>Adverse Drug Reactions Advisory Committee</i>)
ADV	Adefowir (<i>Adefovir</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AGA	Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (<i>American Gastroenterological Association</i>)
AHRQ	Amerykańska agencja HTA (<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AN	Analogi nukleot(z)ydów (<i>Nucleot(s)ide analogues</i>)
anty-HBc	Przeciwciało skierowane przeciwko HBcAg
anty-HBe	Przeciwciało skierowane przeciwko HBeAg
anty-HBs	Przeciwciało skierowane przeciwko HBsAg
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APASL	Stowarzyszenie Krajów Azji i Pacyfiku ds. Badań nad Wątrobą (<i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
ATC	Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna (<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
bd	Brak danych

BSG	Brytyjskie stowarzyszenie Gastroenterologiczne (<i>British Society of Gastroenterology</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CASL	Kanadyjskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą (<i>Canadian Association for the Study of the Liver</i>)
cccDNA	Kowalencyjnie zamknięty, kolisty DNA (<i>Covalently Closed Circular DNA</i>)
DDD	Zdefiniowana Dawka Dobowa (<i>Defined Daily Dose</i>)
DIC	Kryterium informacyjne – parametr uwzględniający złożoność i adekwatność modelu MTC (<i>Deviance Information Criterion</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EAN	Europejski Kod Towarowy (<i>European Article Number</i>)
EASL	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ETV	Entekawir (<i>Entecavir</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GESA	Australijskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne (<i>Gastroenterological Society of Australia</i>)
HAI	Indeks aktywności histopatologicznej (<i>Histological activity index</i>)
HAS	Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Haute Autorité de santé</i>)
HBeAg	Antygen rdzenia wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>HBe Antigen</i>)

HBeAg	Antygen e (HBe) wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>HBe Antigen</i>)
HBsAg	Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>HBs Antigen</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HBV DNA	Materiał genetyczny wirusa HBV (<i>Hepatitis B Viral DNA</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HDV	Wirus zapalenia wątroby typu D (<i>Hepatitis Virus Delta</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IASL	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Badań nad Wątrobą (<i>The International Association for the Study of the Liver</i>)
IASL	Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Wątroba (<i>International Association for the Study of the Liver</i>)
IFN	Interferon
IgG	Immunoglobulina typu G (<i>Immunoglobulin type G</i>)
IgM	Immunoglobulina typu M (<i>Immunoglobulin type M</i>)
ILTS	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds Przeszczepów Wątroby (<i>International Liver Transplantation Society</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (<i>International Unit</i>)

LAM	Lamiwudyna (<i>Lamivudine</i>)
MHRA	Agencja ds. Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
NATAP	Amerykański Narodowy Projekt Leczenia AIDS (<i>National AIDS Treatment Advocacy Project</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Found</i>)
NHS	Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (<i>National Health Service</i>)
NICE	<i>Narodowy Instytut Doskonałości Klinicznej</i> (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (<i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać terapii, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny, lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie (<i>Number Needed to Treat</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
nRCT	Nierandomizowane badanie kliniczne (<i>Non-Randomized Controlled Trial</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OI	Okres interwencji
PBAC	Komitet Doradczy ds. Korzyści Farmaceutycznych (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)

PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PegIFN α2a	Pegylowany Interferon α 2a (<i>Pegylated Interferon α2a</i>)
PGE HBV	Polska Grupa Ekspertów HBV
PICO	Schemat analizy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PLC	Placebo (<i>Placebo</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PZH	Państwowy Zakład Higieny
RCT	<i>Badanie kliniczne randomizowane(Randomized Controlled Trial)</i>
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Relative Difference</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (<i>Rybonucleic Acid</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
TDF	Tenofowir (<i>Tenofovir</i>)
TGA	Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (<i>Therapeutic Goods Administration</i>)
UEGF	Federacja Gastroenterologów Unii Europejskiej (<i>United European Gastroenterology Federation</i>)
ULN	Górna granica normy (<i>Upper Limit of Normal Range</i>)
URPL/URPLWBiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

WZW B Wirusowe zapalenie wątroby typu B
(*Hepatitis B*)

YMDD Mutacja genu polimerazy HBV DNA warunkująca lekooporność na lamiwudynę
(mutacja typu zmiany sensu w motywie Tyrozyna(Y) – Metionina(M) – Kwas
asparaginowy(D))

STRESZCZENIE

- Cel** Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa tenofowiru (TDF) w porównaniu z adefowirem (ADV), entekawirem (ETV) i lamiwudyną (LAM) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz ujemnym oznaczeniem antygenu HBe, u których nie stosowano wcześniej leczenia analogami nukleot(z)ydów (AN).
- Metodyka** Porównanie zostało wykonane na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących analiz oceny technologii medycznych. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (m.in. MEDLINE, EMBASE, CENTRAL). Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji dokonywana była przez dwóch analityków pracujących w sposób niezależny. Kryteria włączenia do analizy spełniały randomizowane próby kliniczne (RCT) porównujące TDF, ADV, ETV oraz LAM między sobą, a także względem innych opcji terapeutycznych, o ile umożliwiały stworzenie sieci połączeń na potrzeby porównania pośredniego. Poszukiwano również badań obserwacyjnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tenofowiru względem pozostałych opcji terapeutycznych w warunkach rzeczywistą praktykę kliniczną. Poszukiwano także dotyczących długookresowych kontynuacji badań RCT w celu oszacowania ryzyka mutacji odpowiedzialnych za wykształcanie się lekooporności..
- Charakterystyka badań klinicznych** Kryteria włączenia do analizy spełniło 21 badań RCT oraz 7 badań obserwacyjnych. Większość badań randomizowanych została opisana jako zaślepienie próby kliniczne, w których zastosowano poprawną metodę randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji. Oceniane interwencje podawano przez okres od 12 tygodni do 32 miesięcy, przy czym dla większości punktów końcowych dostępne są dane po 48-52 tygodniach terapii. Wśród odnalezionych badań, tylko jedno dotyczyło bezpośredniego porównania TDF z aktywnym komparatorem (ADV) w populacji HBeAg(-). Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio TDF z innymi komparatorami, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC, przy czym utworzenie odpowiedniej sieci połączeń było możliwe jedynie po uwzględnieniu wszystkich dostępnych badań bez względu na status HBeAg. Analizę lekooporności przeprowadzono na podstawie długookresowych kontynuacji zakwalifikowanych do analizy badań RCT.
- Wyniki analizy klinicznej uzupełniono również o informacje pochodzące z 7 badań obserwacyjnych zidentyfikowanych w ramach oddzielnego przeszukania systematycznego, pozwalających na bezpośrednie porównanie TDF z ETV (7 badań) oraz z LAM (2 badania)

Wyniki porównania bezpośredniego TDF vs ADV

Wyniki analizy skuteczności dla 48-tygodniowego horyzontu czasowego wskazują na przewagę TDF nad ADV obserwowaną w populacji HBeAg(-) odnośnie:

- **zaniku HBV DNA** poniżej progu detekcji (RR = 1,47 [1,28; 1,69])
- **I-rzędowego punktu końcowego**, tj.: zanik HBV-DNA z równoczesną poprawą ≥ 2 pkt. w skali Knodell'a bez pogorszenia zwłóknienia (RR= 1,45 [1,19; 1,77])

Obie interwencje cechowały porównywalnym wpływem na odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź biochemiczną (76% vs 77%) oraz poprawę histologiczną (72% vs 69%). W żadnej z grup w rocznym horyzoncie czasowym nie doszło do wystąpienia utraty HBsAg ani serokonwersji w tym układzie.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji łącznej (tj. bez względu na obecność HBeAg) nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych ogółem (AE), ciężkich AE, jak również skoków ALT. TDF związany był z wyższym ryzykiem wystąpienia nudności (RR = 3,36 [1,45; 7,81])

Wyniki porównania pośredniego

Skumulowane dane surowe (bez dostosowania) z badań RCT wskazują, iż odsetek pacjentów HBeAg(-) uzyskujących redukcję poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji po 48 tygodniach leczenia wynosił 93% w grupie TDF i 90,5% w grupie ETV, natomiast zdecydowanie niższe wartości odnotowano w przypadku stosowania LAM (72%) lub ADV (57%).

Porównanie pośrednie metodą MTC przeprowadzone w populacji łącznej (bez względu na obecność HBeAg) wykazało, iż TDF z prawdopodobieństwem 82% stanowi najskuteczniejszą opcję terapeutyczną pod względem zaniku HBV DNA po 48-52 tyg., natomiast w przypadku komparatorów wartości szacowanego prawdopodobieństwa były znacznie niższe, i wynosiły: 64% dla ETV, 34% dla LAM oraz 31% dla ADV.

Wyniki analizy lekooporności

W 6-letnim horyzoncie czasowym nie stwierdzono lekooporności związanej ze stosowaniem TDF. W analogicznym okresie obserwacji u osób poddanych leczeniu ETV zdiagnozowano 3 przypadki lekooporności (0,45%). Najdłuższy dostępny okres obserwacji dla pozostałych komparatorów wynosił 5 lat, i w tym czasie odsetek mutantów lekoopornych oszacowano na 29% u pacjentów leczonych ADV oraz na około 71% w grupie LAM.

Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

Wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, iż TDF w populacji HBeAg(-) jest opcją o wyższej skuteczności niż LAM pod względem odsetka pacjentów uzyskujących zanik HBV DNA (RR = 1,45 [1,20; 1,75]), jak również odsetka pacjentów z normalizacją poziomu ALT (RR = 1,44 [1,13; 1,84]) po 12 miesiącach terapii. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TDF a ETV w zakresie odpowiedzi wirusologicznej (RR = 1,00 [0,91; 1,10]) oraz biochemicznej (RR = 0,98 [0,85; 1,15]). W każdym z ramion (tj. TDF, ETV oraz LAM) stwierdzono po jednym przypadku serokonwersji w układzie HBs.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badań obserwacyjnych nie

wykazała różnic pomiędzy TDF a pozostałymi komparatorami (LAM oraz ETV) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia raka wątrobowo-komórkowego, zgonu, a także działań niepożądanych związanych z przyjmowaną terapią. Z kolei pacjenci leczeni LAM blisko dziesięciokrotnie częściej wymagali zmiany terapii z powodu działań niepożądanych niż chorzy z ramienia TDF (RR=0,10 [0,02; 0,40]), przy czym za działanie niepożądane uznawano również przełom wirusologiczny.

**Wnioski
końcowe**

TDF w populacji HBeAg(-) stanowi opcję o wyższym potencjale przeciwwirusowym oraz zdecydowanie wyższej barierze lekooporności w porównaniu z ADV oraz LAM. Pod tym względem cechuje się podobną skutecznością do ETV.

Profil bezpieczeństwa TDF nie różni się istotnie statystycznie od ADV, ETV i LAM, natomiast jako jedyny spośród dostępnych preparatów AN nie powodował lekooporności w 6-letnim horyzoncie czasowym.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B), rozwijające się u części pacjentów zakażonych HBV, cechuje się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, upośledzeniem jej funkcji metabolicznych oraz zwiększoną replikacją wirusa. Przewlekłe WZW B jest jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości i niewydolności wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. Choroba zwykle ma przebieg bezobjawowy, natomiast jeśli występują objawy to są to zwykle: uczucie zmęczenia, obniżony nastrój, powiększona wątroba w badaniu fizykalnym, a w ciężkich przypadkach stała lub okresowa żółtaczką. [1, 2] Rozpoznanie choroby opiera się na ocenie poziomu replikacji wirusa (HBV DNA) oraz obecności cech zapalenia wątroby stwierdzanych w badaniach czynnościowych (ALT, AST) i histopatologicznych (biopsja wątroby). [1]

Kryteria diagnostyczne przewlekłego WZW B obejmują:

- obecność antygenu HBs (HBsAg(+)) powyżej 6 miesięcy,
- poziom replikacji HBV DNA $> 20\,000$ IU/ml (10^5 kopii/ml) u pacjentów HBeAg(+) lub HBV DNA $> 2\,000 - 20\,000$ IU/ml ($10^4 - 10^5$ kopii/ml) w przypadku braku HBeAg,
- podwyższona (stałe lub okresowo) aktywność aminotransferaz: alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST),
- przewlekłe zmiany martwiczo-zapalne stwierdzone w biopsji wątroby. [1, 3]

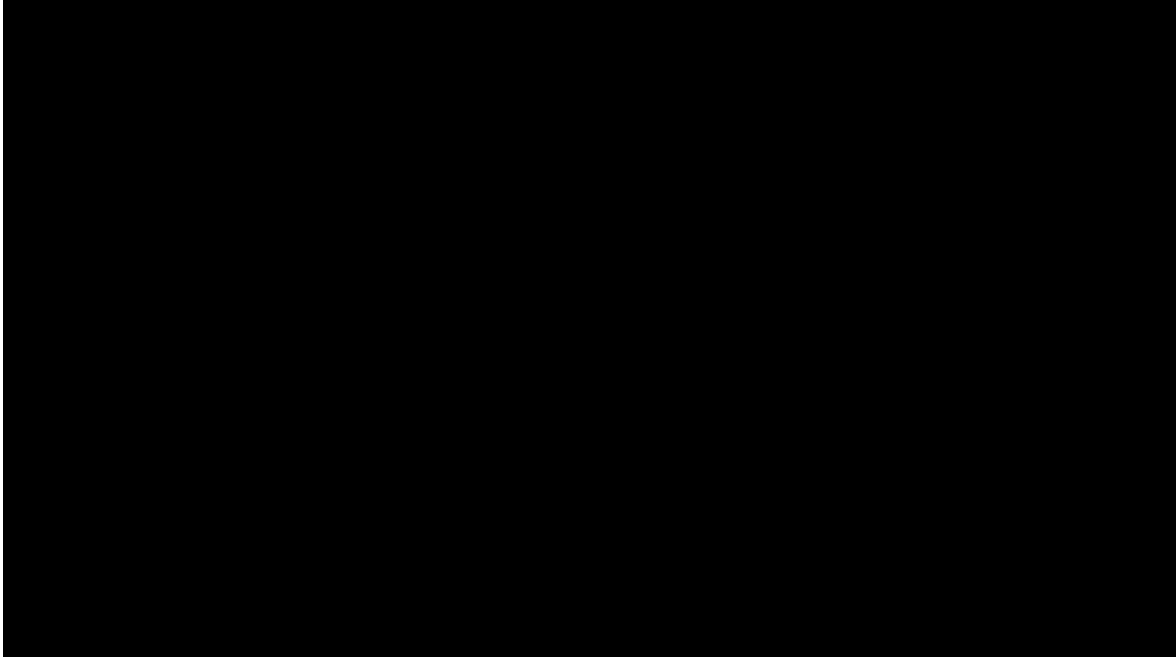
2.2. Epidemiologia

Wirusowe zapalenie wątroby to jedna z najczęściej występujących chorób zakaźnych na świecie, przy czym jej rozpowszechnienie oraz zachorowalność wykazują istotną zmienność w zależności od regionu geograficznego. Regiony nisko rozwinięte, takie jak Afryka i Azja stanowią obszary endemiczne wirusa, w których do zakażenia dochodzi najczęściej podczas porodu i we wczesnym dzieciństwie. W regionach o niskiej endemii takich, do których należą kraje północno-zachodniej Europy, Ameryki Północnej oraz Australii głównymi drogami rozprzestrzeniania się wirusa są kontakty seksualne oraz zanieczyszczone igły używane przez osoby uzależnione od narkotyków. [4, 5] Szacuje się, że około 2 mld ludzi na świecie miało kontakt z HBV, co stanowi (1/3 populacji). Liczba przewlekłe zakażonych sięga 350-400 milionów, z czego około 150 mln żyje w Chinach i Indiach. [4, 6] Znaczny ich odsetek występuje również w innych krajach południowo-wschodniej Azji oraz zachodniego Pacyfiku, takich jak Indonezja, Filipiny, Wietnam, Tajlandia, Tajwan, Korea Południowa. [6] W Europie rozpowszechnienie HBV różni się w zależności o regionu geograficznego. Kraje Europy Zachodniej cechują się niską endemią i rozpowszechnieniem choroby nieprzekraczającym 1%, natomiast Europa Środkowo-Wschodnia oraz rejon Morza Śródziemnego to obszary o umiarkowanej endemii. [5] Najwięcej przewlekłe zakażonych

zamieszkuje takie kraje, jak Rosja, Turcja i Włochy [6] Według ekspertów, w Polsce żyje od 400 do 600 tys. osób przewlekle zakażonych, co oznacza, iż rozpowszechnienie choroby w Polsce sięga 1,5%. [7] Wartość ta świadczy, iż nasz kraj należy do obszarów o umiarkowanej endemii (rozpowszechnienie od 1 do 8%) (Wykres 1). [5]

Wykres 1.

Liczba nowozdiagnozowanych przypadków oraz zapadalność na zakażenia HBV w Polsce w latach 1993 – 2013 [8–14]



Dane dla roku 2013 obejmują jedynie okres do 30.09.2013.

Dzięki rejestrowi zachorowań na WZW B prowadzonemu nieprzerwanie od 1979 roku przez Państwowy Zakład Higieny (PZH), dysponujemy dokładnymi danymi na temat zapadalności na przestrzeni ostatnich 30 lat. Od 2005 roku w rejestrze gromadzone są również informacje na temat WZW B z uwzględnieniem podziału na przypadki ostre i przewlekłe. [15–17] Do 1993 roku zapadalność na WZW B w Polsce wynosiła 35 przypadków na 100 tys. osób i należała do najwyższych w Europie. [15] Wprowadzenie szczepień ochronnych w grupach wysokiego ryzyka począwszy od 1989 roku oraz wdrożenie intensywnego programu zapobiegania zakażeniom w 1993 roku przyczyniło się do gwałtownego zmniejszenia zapadalności w latach 1993 - 2004. W kolejnych 2 latach (2005 – 2006) odnotowano przejściowy, niewielki wzrost liczby nowo diagnozowanych przypadków WZW B, czego prawdopodobną przyczyną była zmiana zasad raportowania zachorowań po wejściu Polski do Unii Europejskiej w 2004 roku. [18] Najniższy współczynnik zapadalności, wynoszący 3,5 na 100 tys. osób, odnotowano w 2008 roku. [19] Od tego czasu obserwuje się wzrost liczby nowo diagnozowanych przypadków, na który składają się głównie osoby z przewlekłą formą WZW B. [9–11, 20, 13, 14, 12] W 2012 roku liczba chorych z przewlekłym WZW B wyniosła 1500 osób natomiast w 2013 roku do września zdiagnozowano 1056 osób z przewlekłą formą choroby. [11–13, 21] Podsumowując, dzięki rozpowszechnieniu profilaktyki przeciwko WZW B w okresie od 1993 do 2012 wskaźnik zapadalności na WZW B

zmniejszył się z 34,6 do około 3,89 przypadków na 100 tys. osób, co oznacza, że liczba zachorowań w tym okresie zmniejszyła się o 89%. Jednakże, pomimo intensywnych działań prewencyjnych WZW B nadal stanowi istotny problem epidemiologiczny w Polsce, a liczba nowo diagnozowanych przypadków choroby w ostatnich latach wykazuje trend wzrostowy.

Odesetek osób HBeAg(-) wśród ogólnej populacji pacjentów z przewlekłym WZW B w Polsce nie został dokładnie zbadany. Według różnych badań o niskiej wiarygodności waha się on w granicach 17% do 89%. [22–25]

Zapadalność na przewlekłe WZW B, podobnie jak w przypadku ostrej postaci choroby, jest zróżnicowana w zależności od wieku oraz płci. W Polsce w ostatnich latach odnotowuje się niemal dwukrotnie więcej zachorowań wśród mężczyzn. Dotyczy to zarówno wszystkich przypadków WZW B, jak również epizodów przewlekłej postaci choroby (Wykres 2, Wykres 3). [8, 15–17, 20, 26–30]

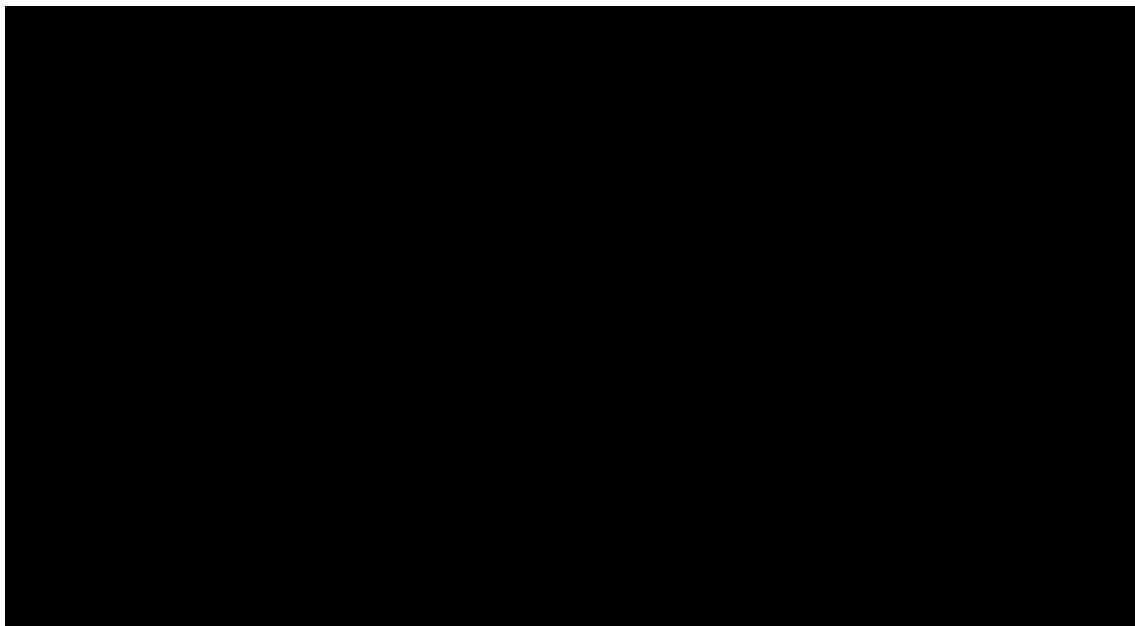
Wykres 2.

Liczba zachorowań wśród kobiet i mężczyzn na WZW B ogółem w Polsce w latach 2001-2010 [8–11]



Według danych z 2011 roku w grupie niemowląt oraz dzieci do 14. roku życia w skali kraju odnotowuje się jedynie pojedyncze przypadki zachorowań na przewlekłe WZW B, po czym zachorowalność osiąga swój szczyt w przedziale wiekowym 15-19 lat. [20] Niska zachorowalność wśród dzieci do 10. roku życia wynika z tego, że wszystkie noworodki urodzone po 1994 roku w Polsce zostały objęte obowiązkowymi szczepieniami przeciwko WZW B. [8] Według danych z 2011 roku najwyższą zapadalność odnotowano w przedziale wiekowym 15–19 r.ż. Wśród dorosłych obserwuje się natomiast systematyczny spadek zapadalności wraz z wiekiem, ze szczytem przypadającym w grupie 35-45 lat. [20]

Wykres 3.
Zapadalność na przewlekłe WZW B w Polsce wśród kobiet i mężczyzn z podziałem na grupy wiekowe (dane z 2011 roku) [25]



Na przestrzeni lat od 2001 do 2011 zaobserwowano 61% zmniejszenie liczby zgonów z powodu WZW B. Redukcja śmiertelnych przypadków wynika głównie z ograniczenia śmiertelności z powodu ostrej postaci WZW B, gdyż liczba raportowanych zgonów w przebiegu przewlekłego WZW B w rozpatrywanym okresie czasu zmalała o 38% (Tabela 2). [8, 16, 17, 19, 20, 26–28]

Tabela 2.
Liczba zgonów w Polsce z powodu WZW B ogółem oraz przewlekłego WZW B w latach 2001-2011

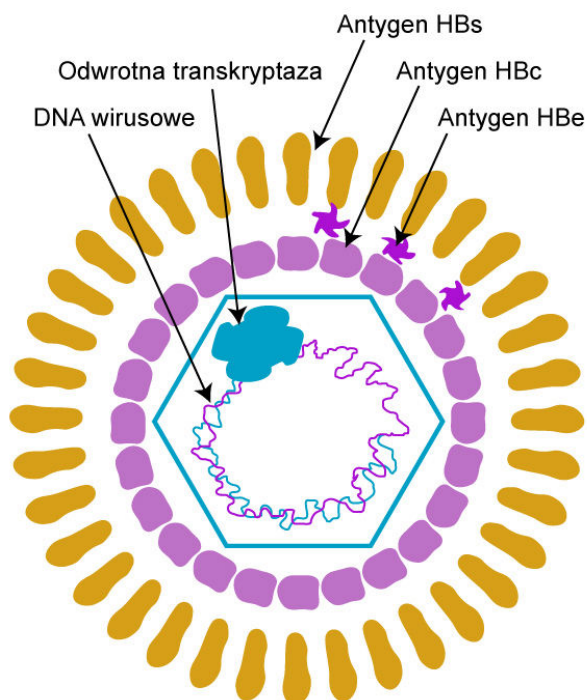
Reasumując, tendencja spadkowa zachorowań i śmiertelności na WZW B dotyczy w szczególności ostrej postaci choroby. Biorąc pod uwagę wysoką zapadalność na tę chorobę jeszcze w pierwszej połowie lat 90-tych oraz długość jej bezobjawowego przebiegu należy się spodziewać, iż wykrywalność przypadków przewlekłego WZW B utrzyma się na wysokim poziomie w ciągu kolejnych lat. [8]

2.3. Etiologia

2.3.1. Opis czynnika etiologicznego

Czynnikiem etiologicznym WZW B jest HBV należący do rodziny Hepadnaviridae. Cząsteczka wirusa ma kształt sfery o średnicy około 42 nm i składa się z zewnętrznej osłonki lipidowej pochodzącej od gospodarza, w której zakotwiczone są białka wirusowe stanowiące antygen powierzchniowy wirusa (HBsAg). [31] Pod osłonką lipidową znajduje się nukleokapsyd, którego głównym materiałem budulcowym jest białko stanowiące antygen rdzeniowy (HBcAg). Zawiera on w swym wnętrzu materiał genetyczny, polimerazy wirusowe oraz kinazy niezbędne do namnażania patogenu. [32] Syntetyzowany w trakcie replikacji antygen HBe (HBeAg) nie stanowi elementu budulcowego wirusa, ale podobnie jak wspomniane wcześniej antygeny HBsAg oraz HBcAg jest jednym z markerów serologicznych wirusowego zapalenia wątroby typu B. [2, 33] Materiał genetyczny wirusa stanowi dwuniciowe, koliste DNA, w którym jedna z nici jest niekompletna w 10 – 50%. Długość nici kompletnej sięga 3020 – 3320 nukleotydów, natomiast nić niekompletna posiada 1700 – 2800 nukleotydów. [34]

Rycina 1.
Schemat budowy wirusa WZW B [35]



Wirus HBV posiada unikalny cykl replikacji, w czasie którego dochodzi do wnikięcia wirusa do wnętrza komórki, wytworzenia kolistej formy DNA (cccDNA, covalently closed circular DNA) i jej transportu przez pory jądrowe do jądra komórkowego, gdzie stanowi ona matrycę do syntezy RNA, powielenia DNA wirusa na matrycy RNA, dzięki aktywności RNA-zależnej polimerazy DNA oraz syntezy białek otoczki wirusa, składanie potomnych wirionów ulegających w następnej kolejności sekrecji poza hepatocyt. [2, 33, 36]

Całkowitą eradykację HBV uważa się za niemożliwą przy użyciu obecnie dostępnych metod leczenia, co związane jest z obecnością cccDNA w cyklu replikacyjnym patogenu. Po wnikięciu wirusa do komórki, jego materiał genetyczny pozostaje w niej przez cały okres życia i ulega zniszczeniu wraz ze śmiercią hepatocytu. [37]

Wyróżnia się trzy drogi rozpowszechniania się HBV:

1. Zakażenia wertykalne – dochodzi do nich najczęściej w wyniku kontaktu dziecka z chorą matką lub z pokolenia na pokolenie na skutek bliskich kontaktów rodzinnych.
2. Wczesne zakażenia horyzontalne – następują na skutek ugryzień, zranień, nieprzestrzegania zasad higieny.
3. Późne zakażenia horyzontalne – następują najczęściej jako wynik kontaktów seksualnych z osobą zakażoną, zażywania narkotyków, ekspozycji na procedury medyczne lub inne procedury związane z przerwaniem ciągłości skóry (np. zabiegi kosmetyczne, fryzjerskie etc). [38, 39]

2.3.2. Markery zakażenia i ich znaczenie kliniczne

Wybrane antygeny HBV oraz przeciwciała produkowane przez układ immunologiczny zakażonego stanowią istotne markery w rozpoznawaniu i klasyfikacji przewlekłej postaci WZW B. Do istotnych markerów serologicznych i wirusologicznych należą:

- Antygen powierzchniowy HBV (HBsAg) – białko powierzchniowe zakotwiczone w otocze lipidowej wirusa. Wytworzenie komórkowej i humoralnej odpowiedzi przeciw HBsAg chroni organizm przed zakażeniem, dlatego stanowi on główny składnik rekombinowanych szczepionek przeciw WZW B. Obecność antygeny we krwi stanowi uniwersalny marker przewlekłej infekcji HBV. [3, 4, 40]
- Antygen rdzenia HBV (HBcAg) – białko to stanowi główny element strukturalny nukleokapsydu wirusowego. Ekspresja peptydów HBcAg na powierzchni hepatocytów indukuje odpowiedź komórkową prowadzącą do niszczenia zainfekowanych komórek. Antygen ten nie jest powszechny w krążeniu, jednak niekiedy jest oznaczany w próbkach histopatologicznych za pomocą testów immunoenzymatycznych.
- Antygen e HBV (HBeAg) – to peptyd wydzielniczy pochodzący z białka rdzeniowego HBcAg. [6] Jest on obecny w krążeniu, zwłaszcza u osób z aktywnym WZW B, dlatego też uznaje się go za jeden z markerów replikacji wirusowej. [6]

- HBV DNA – materiał genetyczny HBV stanowi najlepszy wskaźnik replikacji wirusowej, wykrywany jest za pomocą technik biologii molekularnej. Jest bardzo ważnym markerem diagnostycznym pomocnym w określeniu fazy choroby, natomiast raczej nie jest wykorzystywany w badaniach epidemiologicznych. [6]
- Przeciwciała anti-HBsAg – obecne są u osób szczepionych na WZW B oraz u pacjentów, którzy przebyli WZW B. Ich odpowiedni poziom (10 IU/l) na ogół zapewnia odporność na zakażenie HBV. [6]
- Przeciwciała anti-HBcAg – obecne są u wszystkich osób, które miały kontakt z HBV, w związku z czym nie mogą być użyte w celu odróżnienia ostrej formy choroby od przewlekłej. Ich obecność nie warunkuje protekcyjnej odpowiedzi. [6]
- Przeciwciała anti-HBeAg – ich pojawienie zazwyczaj skorelowane jest z zanikiem HBeAg i w większości przypadków świadczy o zahamowaniu replikacji wirusa. [6]

2.3.3. Genotypy i mutacje HBV

Obecnie znanych jest 8 różnych genotypów HBV oznaczonych literami od A do H. Wyróżnia się je na podstawie różnicy w sekwencji nukleotydów całego genomu HBV wynoszącej $\geq 8\%$. Występowanie poszczególnych genotypów jest zróżnicowane w zależności od regionu geograficznego (Tabela 1). [27, 28] W Polsce przeważają genotypy A i D. [29]

Tabela 3.
Występowanie geograficzne genotypów HBV [41]

Genotyp	Region geograficzny
A	Afryka, Indie, Północna Europa, USA
B	Azja, USA
C	Azja, USA
D	Indie, Środkowy Wschód, Południowa Europa, USA
E	Wschodnia i Południowa Afryka
F	Centralna i Południowa Ameryka
G	Europa, USA
H	Centralna i Południowa Ameryka, Kalifornia (USA)

Wysoka zmienność genetyczna HBV związana jest z występowaniem mutacji spontanicznych lub indukowanych przez terapeutyki. Jak oszacowano, HBV mutuje 10-krotnie szybciej niż inne wirusy DNA. [41] Wśród klinicznie znaczących mutacji znajdują się:

- Mutacje precore – jedną z najczęstszych mutacji w obszarze precore jest substytucja w pozycji G1896A, która pojawia się w czasie serokonwersji w układzie HBe. Jej skutkiem jest utrata

zdolności syntezy antygeny HBeAg, jednakże wirus wciąż jest zdolny do replikacji i infekcji ze względu na fakt, że region precore nie pełni kluczowej roli w procesie replikacji HBV. Mutacja ta może występować u pacjentów HBeAg(-), HBsAg(+), z obecnością anti-HBe, HBV DNA i podwyższonym poziomem ALT. [41–43]

- Mutacje core-promoter – związane są z obniżoną syntezą antygeny HBe. Do najczęstszych mutacji tego typu zaliczana jest podwójna mutacja w pozycji A1762T i G1764A. W przeciwieństwie do mutacji precore mutacja ta może występować zarówno u pacjentów HBeAg(-), jak również HBeAg(+). [41, 42]
- Mutacje YMDD – należą do nich mutacje zmiany sensu w motywie YMDD (tyrozyna – metionina - kwas asparaginowy – kwas asparaginowy) domeny katalitycznej (domena C) polimerazy HBV. [41, 42] Mutacje te warunkują oporność na lamiwudynę i telbivudynę oraz zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia oporności na entekawir. Ich pojawianie się związane jest z presją selekcyjną występującą w wyniku podawania lamiwudyny. Najczęstsza to substytucja w pozycji M204V/I (zamiana YMDD na YVDD lub YIDD), rzadziej występuje M204S (zamiana YMDD na YSDD). Oszacowano, że zastosowanie monoterapii lamiwudyną jest przyczyną powstania tej mutacji u około 24% pacjentów w czasie jednego roku od rozpoczęcia terapii i wzrasta do 67% po 4 latach leczenia. [44, 45]
- Mutacja N236T – pojawia się w obrębie odwrotnej transkryptazy HBV (w domenie D polimerazy), indukowana jest terapią adefowirem, i warunkuje oporność na ten lek. [41, 42] W czasie pierwszego roku terapii nie obserwuje się oporności, natomiast w czasie niemal 4 lat leczenia lekooporność występuje już u 18% pacjentów nieleczonych wcześniej AN. [46]

Mutacje wywołujące lekooporność, które pojawiły się w wyniku stosowania w monoterapii określonego leku antywirusowego, mogą wpływać na odpowiedź pacjenta na inną opcję terapeutyczną. Zjawisko takie nazywa się lekoopornością krzyżową i związane jest z określonymi zmianami konformacyjnymi odwrotnej transkryptazy. Dlatego też lekooporność krzyżowa dotyczy głównie leków strukturalnie podobnych. Mutacja M204I warunkująca oporność na lamiwudynę odpowiada dodatkowo za całkowitą oporność na telbivudynę przy niewielkiej zmianie podatności szczepu na entekawir. Pełna oporność na entekawir nabywana jest trój etapowo jako wynik akumulacji mutacji w pozycji 204, 180 odwrotnej transkryptazy oraz charakterystycznych dla entekawiru mutacji (pozycje 184, 202 i 250). [47] Tłumaczy to, dlaczego u pacjentów, u których wystąpiła lekooporność na lamiwudynę o wiele szybciej dochodzi do rozwoju lekooporności na entekawir w porównaniu z pacjentami bez tej mutacji. [35, 48] Również u pacjentów z lekoopornością na lamiwudynę, którym podano adefowir w monoterapii zaobserwowano szybszy rozwój mutacji warunkujący oporność na adefowir. Natomiast nie zaobserwowano lekooporności w terapii skojarzonej, w której pacjenci otrzymywali jednocześnie adefowir i lamiwudynę. [35] Dotychczas nie zaobserwowano przypadków lekooporności wśród pacjentów leczonych tenofowirem. [49]

2.3.4. Grupy ryzyka

W krajach o niskiej i średniej endemiczności obserwuje się rozprzestrzenianie HBV jako późne zakażenia horyzontalne (patrz Rozdział 2.2). Przenosi się on drogą parenteralną, dlatego wyróżniono następujące grupy społeczno-zawodowe, które w związku z wysokim prawdopodobieństwem kontaktu z wirusem, są w sposób szczególny podatne na zakażenie i powinny być objęte badaniami przesiewowymi:

- osoby aktywne seksualnie posiadające więcej niż jednego partnera seksualnego,
- rodzina oraz partnerzy seksualni osób HBsAg (+),
- narkomani stosujący dożylnie narkotyki,
- mieszkańcy obszarów endemicznego występowania HBV (także dzieci adoptowane, pochodzące z tych obszarów oraz pierwsze pokolenie emigrantów),
- kobiety w ciąży,
- pracownicy służby zdrowia,
- pacjenci poddawani regularnym hemodializom oraz otrzymujący czynniki krzepnięcia krwi,
- więźniowie,
- osoby z nieprawidłowym poziomem markerów wątrobowych o nieznannej etiologii,
- osoby zainfekowane wirusem zapalenia wątroby typu C lub wirusem HIV. [50]

2.4. Historia naturalna zakażenia HBV

Początkowa faza infekcji HBV cechuje się zróżnicowanym przebiegiem w zależności od wieku zakażonego. W przypadku zakażeń okołoporodowych najczęściej jest ona bezobjawowa, podczas gdy u osób dorosłych objawy manifestują się stosunkowo często. [51] Do rozwoju ostrego WZW B dochodzi po około 6 - 12 tygodniach od ekspozycji, co objawia się podwyższonym poziomem markerów serologicznych. [51] U około 70% zakażonych choroba ma przebieg bezobjawowy, a leczenie przeciwwirusowe nie jest wskazane. [4] Odpowiedź organizmu na zakażenie związana jest z syntezą przeciwciał, głównie klasy IgM oraz IgG, skierowanych przeciwko antygenom wirusa. U większości dorosłych w okresie 6 miesięcy od zakażenia dochodzi do samorzutnej, całkowitej remisji ostrego WZW B. Niewystarczająca odpowiedź cytotoksycznych limfocytów T na antygeny wirusa, a zwłaszcza na antygeny HBcAg i HBeAg, zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. [1] Ryzyko to jest wyższe u dzieci i noworodków. [4]

Przewlekłe zakażenie HBV to proces dynamiczny, w którym wyróżnia się następujące, klinicznie istotne fazy (Rycina 2) [52]:

Faza immunotolerancji (*immune tolerant*) charakteryzująca się obecnością antygenu HBe i wysokim poziomem replikacji wirusa, na co wskazuje podwyższony poziom HBV DNA. Normalny bądź niski poziom markerów wątrobowych, brak lub obecność jedynie łagodnych zmian martwiczo-zapalnych w obrębie wątroby świadczy o braku odpowiedzi układu odpornościowego na infekcję

HBV. W trakcie tej fazy u pacjentów zazwyczaj nie obserwuje się postępów włóknienia wątroby lub też są one bardzo powolne. Bardzo rzadko obserwuje się też spontaniczną utratę antygenu HBeAg. Okres immunotolerancji może trwać kilka lat, natomiast u dzieci zarażonych przez matki w czasie porodu lub w pierwszych latach życia może być dłuższy. [52]

Faza immunoreaktywna (*immune reactive phase*), zwana także fazą HBeAg(+) WZW B, charakteryzuje się stale lub okresowo podwyższonym poziomem aminotransferaz. Poziom replikacji jest obniżony w stosunku do fazy immunotolerancji, na co wskazuje niższy poziom HBV DNA. W trakcie tej fazy dochodzi do umiarkowanych lub poważnych zmian martwiczo-zapalnych w obrębie narządu oraz do szybkiego jego włóknienia. Początkowo, w badaniach diagnostycznych, fazę immunoreaktywną nadal cechuje obecność antygenu HBe, jednakże w miarę jej trwania dochodzi do serokonwersji w układzie HBe, objawiającej się zanikiem HBeAg i pojawieniem się przeciwciał anti-HBeAg. W przypadku zakażeń okołoporodowych aktywne HBeAg(+) WZW B rozwija się zazwyczaj po około 10-30 latach trwania immunotolerancji, podczas gdy u starszych dzieci oraz osób dorosłych czas ten jest znacznie krótszy lub wręcz od razu dochodzi do rozwoju fazy immunoreaktywnej bez wcześniejszej immunotolerancji. [53]

Faza nieaktywnego nosicielstwa (*inactive HBV carrier state*) jest obserwowana, gdy infekcja HBV znajduje się pod kontrolą układu odpornościowego pacjenta, przez co dochodzi do znacznego obniżenia się tempa replikacji wirusa, a poziom HBV DNA jest bardzo niski, lub wręcz niewykrywalny. Unormowany poziom markerów wątrobowych świadczy o braku stanu zapalnego w obrębie narządu, dzięki czemu prawdopodobieństwo rozwoju marskości wątroby lub nowotworu wątrobowo-komórkowego jest niewielkie. Faza ta zazwyczaj poprzedzona jest serokonwersją w układzie HBeAg, co objawia się wystąpieniem przeciwciał anti-HBeAg oraz zanikiem antygenu HBe. U nielicznych pacjentów, zazwyczaj po kilku latach trwania nieaktywnego nosicielstwa, może dojść do spontanicznej serokonwersji w układzie HBsAg (utrata antygenu HBsAg i pojawienie się przeciwciał anti-HBs). [38, 52]

Faza HBeAg(-) WZW B, podobnie jak faza nieaktywnego nosicielstwa, może następować po serokonwersji w układzie HBeAg. Jest jedną z ostatnich faz w naturalnym przebiegu choroby i charakteryzuje zaawansowane infekcje. W jej trakcie dochodzi do cyklicznych nawrotów i remisji choroby, z okresowym wzrostem poziomu HBV DNA i markerów wątrobowych, po których może dochodzić do tymczasowej remisji i normalizacji poziomu markerów zapalnych. Często nawet w trakcie zaostrzenia intensywność replikacji mierzona poziomem HBV DNA jest niższa niż w fazie HBeAg(+) WZW B. [3] W związku z tym faza ta pod względem objawów okresowo przypomina fazę nieaktywnego nosicielstwa, co powoduje poważne trudności diagnostyczne. W przeciwieństwie do nieaktywnych nosicieli, u pacjentów znajdujących się w fazie HBeAg(-) WZW B występuje aktywna forma choroby wątroby z wysokim ryzykiem rozwoju zaawansowanego zwłóknienia wątroby, marskości i raka wątrobowo-komórkowego. Dlatego, w celu prawidłowego rozróżnienia tych dwóch faz zalecana jest co najmniej roczna obserwacja z monitowaniem poziomu markerów: HBV DNA oraz ALT co 3 miesiące. Faza HBeAg(-) WZW B manifestuje się zazwyczaj w późniejszym wieku

niż u pacjentów HBeAg(+) i przyjmuje się, iż może się rozwinąć z HBeAg(+), WZW B na drodze selekcji szczepów z mutacją w genie HBeAg lub w wyniku reaktywacji u pacjentów będących w fazie nieaktywnego nosicielstwa. [5, 53]

Faza HBsAg (-) Po utracie antygenu HBsAg, niski poziom HBV DNA wirusa może być wciąż wykrywalny jedynie w komórkach wątroby, natomiast w osoczu obecne są przeciwciała anti-HBcAg z lub bez przeciwciał anti-HBs. Utrata antygenu HBsAg związana jest z redukcją ryzyka wystąpienia marskości wątroby, niewyrównanej niewydolności wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. [52]

2.5. Rokowanie

U większości pacjentów zakażonych HBV dochodzi do samoistnego wyleczenia w ciągu 6 miesięcy. Ryzyko rozwoju przewlekłej infekcji jest ściśle związane z funkcjonowaniem układu odpornościowego i sięga około 90% u niemowląt urodzonych przez kobiety o statusie HBeAg(+). [4] Prawdopodobieństwo przewlekania ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem zakażonego. W przypadku dzieci w wieku 1 - 5 lat obniża się ono do około 30%, a wśród osób dorosłych wynosi od 2% do 10% zakażonych. [4, 5]

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B związane jest ze zwiększonym ryzykiem marskości wątroby, niewyrównanej niewydolności wątroby oraz raka wątrobowo-komórkowego. Szacuje się, że powikłania te występują nawet u 15 – 40% chorych przewlekłe zakażonych. [54]

Marskość wątroby rozwija się na skutek przewlekłego zapalenia lub powtarzających się epizodów stanu zapalnego wywołanych odpowiedzią układu odpornościowego. Jej wystąpienie jest nieodwracalne, choć postęp choroby może zostać spowolniony lub nawet zatrzymany przez zastosowanie odpowiedniego leczenia. [54] Zaobserwowano, że zwiększone ryzyko marskości wątroby dotyczy pacjentów znajdujących się w fazie aktywnej WZW B. Roczna zapadalność wśród pacjentów z postacią HBeAg(+) WZW B wynosi od 1% do 5,5%, natomiast w populacji chorych z HBeAg(-) WZW B jest jeszcze wyższa i wynosi od 8% do 12%. [5, 53–57] Dla porównania, ryzyko rozwoju marskości u nieaktywnych nosicieli HBV zarówno w populacji azjatyckiej, jak również u rasy kaukaskiej nie przekracza 0,1% rocznie, a u osób po przebytej infekcji z ujemnymi oznaczeniami HBeAg i HBsAg przyjmuje wartość 0,01% rocznie. [53, 55, 56]

Postępująca, wyrównana marskość wątroby, często prowadzi do zakłócenia funkcji metabolicznych narządu lub nadciśnienia wrotnego, czyli do niewyrównanej marskości wątroby, której roczne prawdopodobieństwo u chorych z wyrównaną marskością szacuje się, według różnych źródeł, od 3 do 5,6%. [24-26, 29, 35, 36]

Najczęstszą przyczyną zgonów w populacji pacjentów z przewlekłym WZW B jest rak wątrobowokomórkowy. [58] Roczna zapadalność na ten typ nowotworu wśród osób z aktywnym WZW B, bez marskości wątroby wynosi od 0,3% do 0,6%, podczas gdy u chorych z marskością

waha się od 2,2% do 3,7%. Najlepsze rokowania mają osoby znajdujące się w fazie nieaktywnego nosicielstwa HBV, u których ryzyko wystąpienia nowotworu wątroby w zależności od regionu geograficznego wynosi od 0,02 do 0,2%. [5, 53, 54, 57, 59–65] Dane dotyczące zależności ryzyka jego wystąpienia od statusu HBeAg, w przypadku aktywnego WZW B, są niejednoznaczne. [3, 5, 53, 54, 66–69]

Wystąpienie opisanych powyżej powikłań związane jest ze zwiększoną śmiertelnością. Pięcioletnie ryzyko zgonu u osób z aktywnym WZW B bez marskości wątroby szacuje się na około 0-2%, u chorych z wyrównaną marskością wynosi od 14 do 20%, natomiast u pacjentów z niewyrównaną marskością sięga nawet 70% - 86%. [5, 59, 70–73] Pozytywnym czynnikiem rokowniczym w przypadku infekcji HBV jest serokonwersja w układzie HBeAg wraz z wejściem choroby w stan nieaktywnego nosicielstwa. W tym bowiem stadium ryzyko wystąpienia wspomnianych powikłań, a także zgonu będącego ich konsekwencją jest stosunkowo niewielkie. [3] (Rycina 2)

2.6. Strategie terapeutyczne

Przewlekłe zakażenie HBV charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, a leczenie antywirusowe stosuje się tylko w niektórych fazach choroby. W przypadku, gdy u osoby chorej stwierdzonym markerom zakażenia nie towarzyszy przewlekłe zapalenie wątroby objawiające się wzrostem poziomu ALT, a poziom wirerii jest niski, wówczas leczenie nie jest zalecane. W takich sytuacjach należy jednak pacjenta poddać systematycznej obserwacji, podczas której monitoruje się poziom ALT i HBV DNA. Stwierdzenie przewlekłego stanu zapalnego w obrębie wątroby (podwyższony poziom ALT) skorelowanego ze wzmożoną replikacją wirusa (podwyższony poziom HBV DNA) jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego. [3] W przypadkach niejednoznacznych, gdy poziom ALT u osoby zakażonej utrzymuje się przez dłuższy czas na granicy normy lub nieznacznie ją przekracza należy rozważyć wykonanie biopsji w celu potwierdzenia lub wykluczenia stanu zapalnego. [3]

W leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B obecnie stosuje się:

- terapię immunomodulującą z wykorzystaniem interferonów, które poza działaniem immunomodulującym posiadają również działanie przeciwwirusowe (w Polsce dostępne są interferon alfa naturalny, pegylowany interferon $\alpha 2a$ oraz rekombinowane interferony $\alpha 2a$ i $2b$),
- terapię za pomocą leków antywirusowych, do których zalicza się syntetyczne analogi nukleotydów i nukleozydów mające zdolność wybiórczego hamowania aktywności polimerazy wirusowej przy niewielkim wpływie na aktywność enzymów ludzkich. [74, 75]

W Polsce w terapii pierwszorzutowej przeciw przewlekłemu WZW B stosuje się interferony, a w przypadku niemożności ich zastosowania lub też nieskuteczności podaje się analogii nukleozydów/nukleotydów. [76] Spośród interferonów stosowanych w terapii WZW B preferowany jest **peginterferon $\alpha 2a$** (PegIFN $\alpha 2a$), pozostałe preparaty z tej grupy bierze się pod uwagę tylko w

szczególnych sytuacjach. Dodatkową zaletą interferonu pegylowanego, jest wydłużony okres półtrwania, dzięki czemu może on być podawany rzadziej niż interferony naturalne, czy rekombinowane. [74] Ograniczeniem stosowania rekombinowanych interferonów jest wysoka częstość występowania działań niepożądanych, które stwierdzane są nawet u przeszło 90% leczonych. [77] Alternatywę pod tym względem stanowi naturalny interferon alfa pochodzący z ludzkich leukocytów, który powoduje znacznie mniej działań niepożądanych, ale wymaga częstszych wlewów. [77] Czas stosowania interferonów, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, nie powinien przekraczać 48 tygodni. [67, 69–72]

Analogi nukleotydów/nukleozydów, dzięki działaniu na wirusowo-specyficzne enzymy powodują relatywnie niewiele ciężkich działań niepożądanych. [75] Wymagają jednak przewlekłego stosowania, gdyż w przypadku zaprzestania terapii często dochodzi do nawrotów. Kolejnym ograniczeniem zastosowania analogów nukleotydów i nukleozydów jest pojawianie się lekooporności indukowanej stosowaniem preparatu. Najwyższe ryzyko lekooporności związane jest ze stosowaniem lamiwudyny (około 30% pacjentów po roku podawania), natomiast najniższe z entekawirem i tenofowirem, dlatego wytyczne praktyki klinicznej zalecają rozpoczynanie terapii od entekawiru lub tenofowiru. W przypadku nieskuteczności terapii zalecanym AN, należy rozpocząć terapię innym AN. [76]

2.7. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie definiuje się w oparciu o poziom HBV DNA, aktywność ALT, a także serokonwersję w układach HBeAg oraz HBsAg. W zależności od rodzaju uwzględnianych markerów wyróżnia się: odpowiedź wirusologiczną, serologiczną, histologiczną oraz biochemiczną. Ponadto przy ocenie skuteczności terapii ocenia się również odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową oraz lekooporność.

Nieoczekiwany wzrost poziomu HBV DNA w trakcie terapii antywirusowej o wartości $>1 \log_{10}$ IU/ml w porównaniu z najniższą wartością uzyskaną w trakcie terapii jest pierwszym sygnałem wystąpienia lekooporności, która musi zostać potwierdzona testami diagnostycznymi na obecność mutacji warunkującej oporność. [3, 35, 52, 78]

Niepowodzenie terapeutyczne w leczeniu AN to: mniejsze niż 10-krotne obniżenie poziomu HBV DNA w 12. tygodniu leczenia (pierwotny brak odpowiedzi) lub wzrost poziomu HBV DNA u pacjenta odpowiadającego dotychczasowo pozytywnie na leczenie, czego przyczyną może być nieprzyjmowanie leków zgodnie z zaleceniami lub wystąpienie lekooporności, którą należy potwierdzić.

W tabeli poniżej podano definicje odpowiedzi na leczenie zaproponowane przez EASL oraz AASLD. Z uwagi na różnice w definicjach pomiędzy poszczególnymi wytycznymi praktyki klinicznej

(EASL, AASLD, GESA, CASL) szczegółowe zestawienie wszystkich definicji zamieszczono w Aneksie (Rozdz.12).

Tabela 4.
Rodzaje odpowiedzi na leczenie

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
Odpowiedź wirusologiczna	<ul style="list-style-type: none"> • obniżenie poziomu lub zanik HBV DNA¹
Odpowiedź serologiczna	<ul style="list-style-type: none"> • serokonwersja w układzie HBeAg • utrata HBeAg u pacjentów HBeAg(+) przed leczeniem
Odpowiedź histologiczna	<ul style="list-style-type: none"> • obniżenie wartości współczynnika aktywności histologicznej (<i>Histology Activity Index</i>, HAI) ≥ 2 punkty oraz • brak pogorszenia wskaźnika zwłóknienia wątroby w porównaniu do wartości przed leczeniem
Odpowiedź biochemiczna	<ul style="list-style-type: none"> • normalizacja poziomu ALT do wartości prawidłowych
Odpowiedź całkowita	<ul style="list-style-type: none"> • uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej i serologicznej oraz • utrata HBsAg
Odpowiedź częściowa (wirusologiczna) 2	<ul style="list-style-type: none"> • spadek poziomu HBV DNA $< 1 \log_{10}$ IU/ml oraz • w badaniu PCR wykrywalny HBV DNA
Brak odpowiedzi	<ul style="list-style-type: none"> • spadek poziomu HBV DNA mniejszy niż $1 \log_{10}$ IU/ml w 12 tygodniu terapii³

1) wg wytycznych EASL w przypadku terapii interferonami odpowiedź wirusologiczna definiowana jest jako HBV DNA < 2000 IU/ml po 24 tygodniach

2) dotyczy tylko terapii AN

3) wytyczne AASLD brak odpowiedzi w przypadku terapii AN definiują jako spadek HBV DNA mniejszy niż $2 \log_{10}$ IU/ml w 24 tygodniu leczenia; nie podają natomiast definicji braku odpowiedzi dla terapii interferonami

2.8. Punkty końcowe wykorzystywane w badaniach dotyczących leczenia przewlekłego WZW B

W przypadku chorób infekcyjnych głównym celem leczenia jest całkowita eliminacja czynnika chorobotwórczego z organizmu. [79] Eradykacja HBV jest jednak niemożliwa przy użyciu obecnie dostępnych metod leczenia, gdyż jego materiał genetyczny rezyduje w komórkach wątroby przez cały okres życia osoby zakażonej. Mając to na względzie, głównym celem terapii WZW B staje się poprawa w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych związanych z rozwojem choroby i wystąpieniem powikłań, do których należą:

- wydłużenie przeżycia,
- redukcja ryzyka rozwoju marskości wątroby,
- redukcja ryzyka wystąpienia niewyrównanej niewydolności wątroby,
- redukcja ryzyka raka wątrobowo-komórkowego. [79]

Ze względu na stosunkowo powolny rozwój przewlekłego WZW B, jego powikłania występują zwykle po wielu latach od rozpoznania choroby i wdrożenia leczenia. W związku z tym, ocena skuteczności terapii, w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych, wymagałaby przeprowadzenia badań na dużych liczebnie próbach oraz w odpowiednio długim (co najmniej

kilkuletnim) okresie obserwacji. [80] Z tego powodu w większości badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwwirusowej wykorzystuje się zastępcze punkty końcowe, do których należą wskaźniki wirusologiczne, biochemiczne, serologiczne oraz histologiczne. [79]

2.8.1. Wskaźniki serologiczne i wirusologiczne

Antygen HBe oraz przeciwciała skierowane przeciwko niemu stanowią jeden z istotnych markerów serologicznych używanych w ocenie skuteczności terapii przeciw WZW B u pacjentów z HBeAg(+). Ocena **serokonwersji w układzie HBeAg** jest natomiast bezużyteczna w przebiegu choroby u pacjentów HBeAg(-), gdyż w tej populacji nie dochodzi do produkcji antygenu HBe. [79]

Antygen HBs to białko powierzchniowe otoczki lipidowej wirusa. Obecność HBsAg we krwi świadczy o nosicielstwie. Jego zanik oraz wystąpienie **serokonwersji w układzie HBsAg** (pojawienie się przeciwciał anti-HBsAg) uznaje się powszechnie za ustąpienia choroby. [79] Stan taki związany jest z najlepszym rokowaniem u osoby przewlekle zakażonej, choć według ostatnich doniesień ryzyko wystąpienia raka wątrobowo-komórkowego jest wciąż duże u osób, u których do utraty HBsAg i serokonwersji w układzie doszło po 50 roku życia. [81, 82] Czynnikiem ograniczającym wykorzystanie w badaniach klinicznych antygenu HBs jako surogatu jest znikoma częstość jego zaniku. [52]

Wysoki **poziom HBV DNA** we krwi świadczy o aktywnej replikacji wirusa w komórkach wątroby. Dzięki temu HBV DNA stał się głównym parametrem w ocenie odpowiedzi na analogi nukleotydów oraz nukleozydów, które hamują aktywność wirusowych enzymów odpowiedzialnych za replikację. Wysoki poziom wirusowego DNA jest związany ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby wątroby, a długotrwałe obniżenie jego poziomu poniżej progu detekcji stanowi pozytywny czynnik prognostyczny. [68] Uzyskanie tymczasowego zmniejszenia poziomu HBV DNA nie zawsze koreluje z poprawą rokowania. Przykładem może być faza aktywnego WZW B HBeAg(-), kiedy to poziom replikacji wirusa jest zazwyczaj niższy, ale nie wiąże się to ze zmniejszeniem nasilenia procesu zapalnego, ani ze zmniejszeniem ryzyka uszkodzenia wątroby. Z tego powodu interpretacja poziomu HBV DNA musi być dokonywana w kontekście innych markerów, a także wymaga znajomości przebiegu choroby u danego pacjenta. [79]

Oporność HBV na leczenie wynika z presji selekcyjnej faworyzującej mutanty zdolne do replikacji pomimo trwającej terapii. Ich pojawienie się poważnie ogranicza skuteczność leczenia i może być związane z pogorszeniem stanu chorobowego. Prawdopodobieństwo pojawienia się szczepów opornych HBV ma związek ze skutecznością terapii doustnymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Utrzymywanie HBV DNA na możliwie niskim poziomie wydaje się być konieczne dla minimalizacji ryzyka pojawienia się mutacji warunkujących oporność na leczenie. [79, 83] Badania RCT, ze względu na krótki okres obserwacji, na ogół nie dostarczają wiarygodnych danych

dotyczących indukcji oporności, dlatego do oceny tego aspektu wykorzystuje się zwykle badania obserwacyjne i rejestry. [79]

2.8.2. Wskaźniki biochemiczne

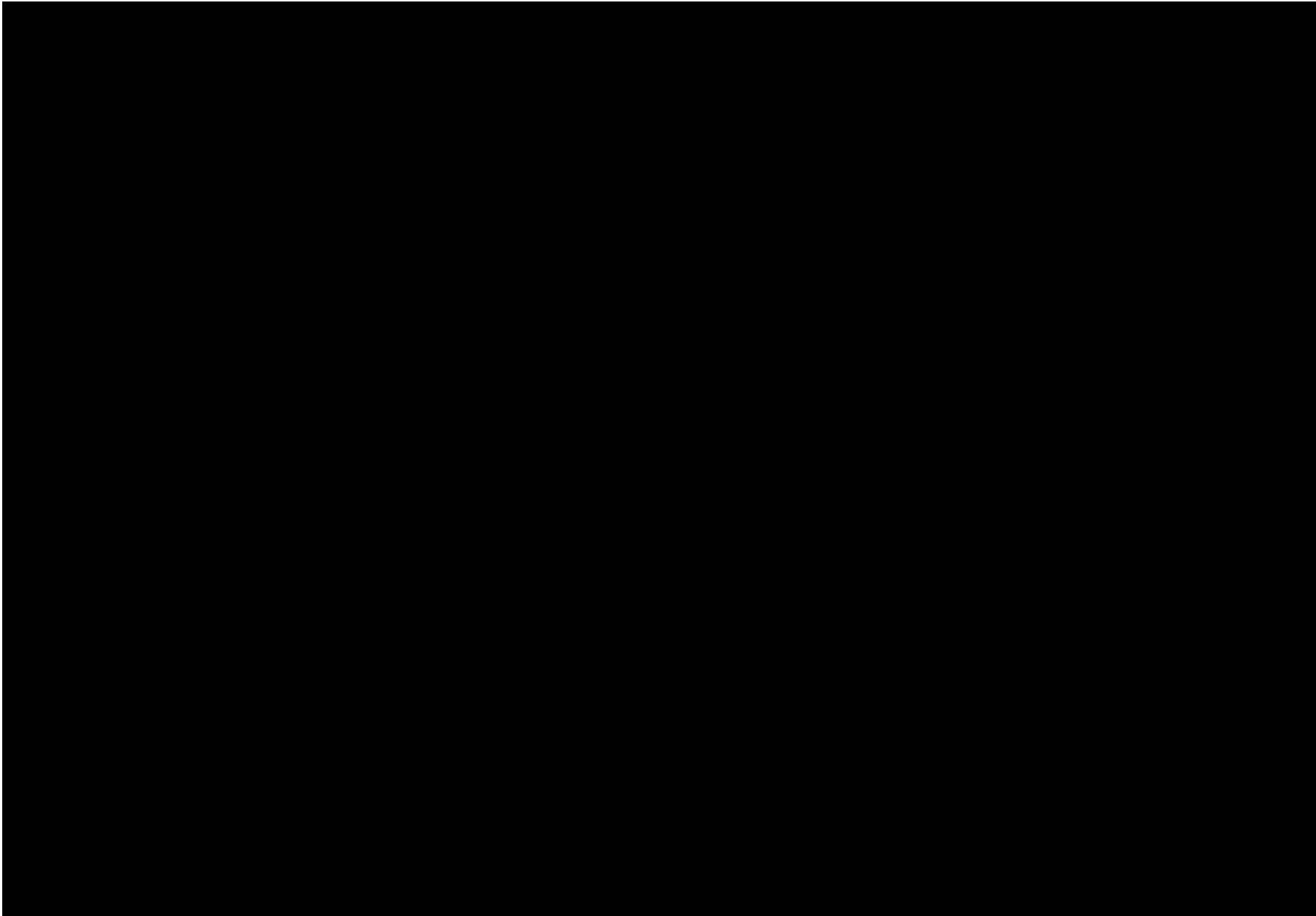
Najczęściej ocenianym wskaźnikiem biochemicznym w przewlekłym WZW B jest aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT). [79] Enzym ten produkowany jest głównie w komórkach wątroby, a jego zwiększona aktywność we krwi zazwyczaj świadczy o uszkodzeniu komórki wątroby. Podniesiony poziom ALT w przypadku WZW B związany jest z aktywnością układu odpornościowego, w wyniku której niszczeniu ulegają zainfekowane komórki. Normalizacja poziomu ALT może świadczyć o zahamowaniu rozwoju choroby i wówczas stanowi pozytywny czynnik prognostyczny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia komplikacji wątrobowych. Czynnikiem ograniczającym wiarygodność ALT jako zastępczego punktu końcowego w ocenie stanu chorego jest jego niestabilny charakter. Poziom ALT może ulegać znaczącym wahaniom nawet w trakcie fazy aktywnego zapalenia wątroby, dlatego pojedyncze pomiary nie powinny być używane w celu określania długoterminowych skutków leczenia. Wartość prognostyczna aktywności ALT uzależniona jest od fazy choroby (np. status HBeAg), dlatego powinna być interpretowana w połączeniu z innymi markerami WZW B. [79]

2.8.3. Wskaźniki histologiczne

Badanie histologiczne materiału pobranego w trakcie biopsji wątroby umożliwia ocenę nasilenia zmian zapalnych oraz stopień zwłóknienia wątroby. Wykonuje się je przed rozpoczęciem leczenia oraz po jego zakończeniu, co pozwala wykazać, czy dana terapia wpływa na redukcję aktywności histologicznej, zmniejszenie postępu zwłóknienia lub regresję zmian. Do właściwej oceny materiału histologicznego konieczny jest odpowiedniej wielkości wycinek ($\geq 2,5$ cm), gdyż wnioskowanie na podstawie mniejszych fragmentów może prowadzić do niedoszacowania stanu zwłóknienia. Ocenę stopnia zmian w wątrobie przeprowadza się w oparciu o jedną z wielu dostępnych skal punktowych, do których należą m. in: skala Child-Pugh, skala Knodell'a (HAI), modyfikacja skali HAI wg Ishak'a, system oceny METAVIR, system Scheuer'a oraz system oceny wg Batts'a i Ludwig'a. [84] Problemem takich oszacowań jest nieliniowość oceny i powtarzalność zależna od wielkości dostępnego materiału badanego. [79, 85]

Rycina 2.

Schemat historii naturalnej WZW B z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań i zgonu. Obszar wyróżniony odnosi się do przewlekłego zakażenia WZW B



3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłego WZW B przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie **9** dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w przewlekłym WZW B

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/ aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PGE HBV <i>(Polska Grupa Ekspertów HBV)</i>	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu przewlekłego WZW B	2013	[86]
Wytyczne zagraniczne			
NICE <i>(National Institute for Health and Care Excellence)</i>	Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w leczeniu WZW B u dzieci, młodzieży i dorosłych	2013	[87]
NIH/AHRQ <i>(National Institutes of Health/ Agency for Healthcare Research and Quality)</i>	Zalecenia postępowania w WZW B	2009	[88]
AASLD <i>(American Association for the Study of Liver Disease)</i>	Zalecenia postępowania w WZW B	2009	[89]
GESA <i>(Gastroenterological Society of Australia)</i>	Zalecenia postępowania w WZW B	2010	[90]
EASL <i>(European Association for the Study of Liver)</i>	Zalecenia postępowania w WZW B	2012	[91]
APASL <i>(Asian-Pacific Association for the Study of the Liver)</i>	Zalecenia postępowania w WZW B	2012	[92]
WHO/IASL <i>(World Health Organization Consensus)</i>	Zalecenia postępowania w WZW B	2011	[93]
CASL <i>(Canadian association for the Study of the Liver)</i>	Zalecenia postępowania w WZW B	2012	[94]

3.1.1. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zaleceniami opracowanymi przez Polską Grupę Ekspertów za podstawowy cel terapeutyczny w leczeniu przewlekłego WZW B uznaje się uzyskanie pełnej supresji replikacji HBV, tj. trwałego zaniku DNA HBV w surowicy, a także uzyskanie eliminacji antygenu HBs. [86] Kwalifikacja pacjentów do leczenia antywirusowego wymaga wykazania obecności HBsAg przez co najmniej 6 miesięcy oraz spełnienia przynajmniej dwóch spośród następujących kryteriów:

- HBV DNA > 2000 IU/ml;
- aktywność ALT powyżej górnej granicy normy;
- histologiczne cechy zapalenia lub włóknienia wątroby o wartości przynajmniej 1° (skala 5-stopniowa). [86]

Wytyczne podkreślają brak dowodów naukowych uzasadniających różne podejście terapeutyczne w zależności od statusu HBeAg. Zatem, niezależnie od statusu HBeAg zalecanym lekiem pierwszego rzutu, u pacjentów wcześniej nieleczonych jest PegIFN α 2a (przeciwwskazany u pacjentów z niewyróbną marskością wątroby), lub preparat z grupy analogów nukleotydów/nukleozydów – entekawir lub tenofovir, będące opcjami o najwyższej udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. [86] Rozpoczęcie terapii od PegIFN α 2a wydaje się być szczególnie uzasadnione w związku z wysoką podatnością dominującego w Polsce genotypu A wirusa HBV oraz zdefiniowanym czasem trwania leczenia. W przypadku stwierdzenia nieskuteczności terapii PegIFN α 2a po upływie 24 tygodni od jej zakończenia, należy niezwłocznie wdrożyć terapię entekawirem lub tenofowirem. Stosowanie interferonów jest przeciwwskazane u pacjentów z marskością wątroby, stąd też w tej grupie chorych terapię inicjującą powinny stanowić AN. Stosowanie LAM jako leczenia z wyboru jest nieuzasadnione ze względu na wysokie ryzyko lekooporności, które sprzyja również rozwojowi oporności krzyżowej na inne AN. W razie wystąpienia lekooporności pierwotnej, wtórnej lub częściowej odpowiedzi wirusologicznej w monoterapii AN, zaleca się rozważenie terapii PegIFN α 2a lub zastąpienie stosowanego leku innym AN zgodnie z rekomendowanym schematem zmian:

- lamiwudyna lub entekawir → tenofovir,
- tenofovir lub adefowir → entekawir,
- adefowir → tenofovir (w przypadku lekooporności pierwotnej).

Wystąpienie częściowej odpowiedzi wirusologicznej w monoterapii AN, stanowi podstawę do rozważenia terapii skojarzonej – dodanie drugiego AN. Zaleca się kojarzenie ze sobą wyłącznie analogów nukleozydowych z nukleotydowymi, w celu uniknięcia oporności krzyżowej (np. tenofovir + entekawir). [86]

Długość trwania terapii AN nie została w sposób jednoznaczny zdefiniowana, przy czym zakończenie leczenia można rozważyć:

- u pacjentów HBeAg(+) po 12 miesiącach od zaniku HBeAg i serokonwersji w układzie HBe i wiremii ≤ 2000 IU.

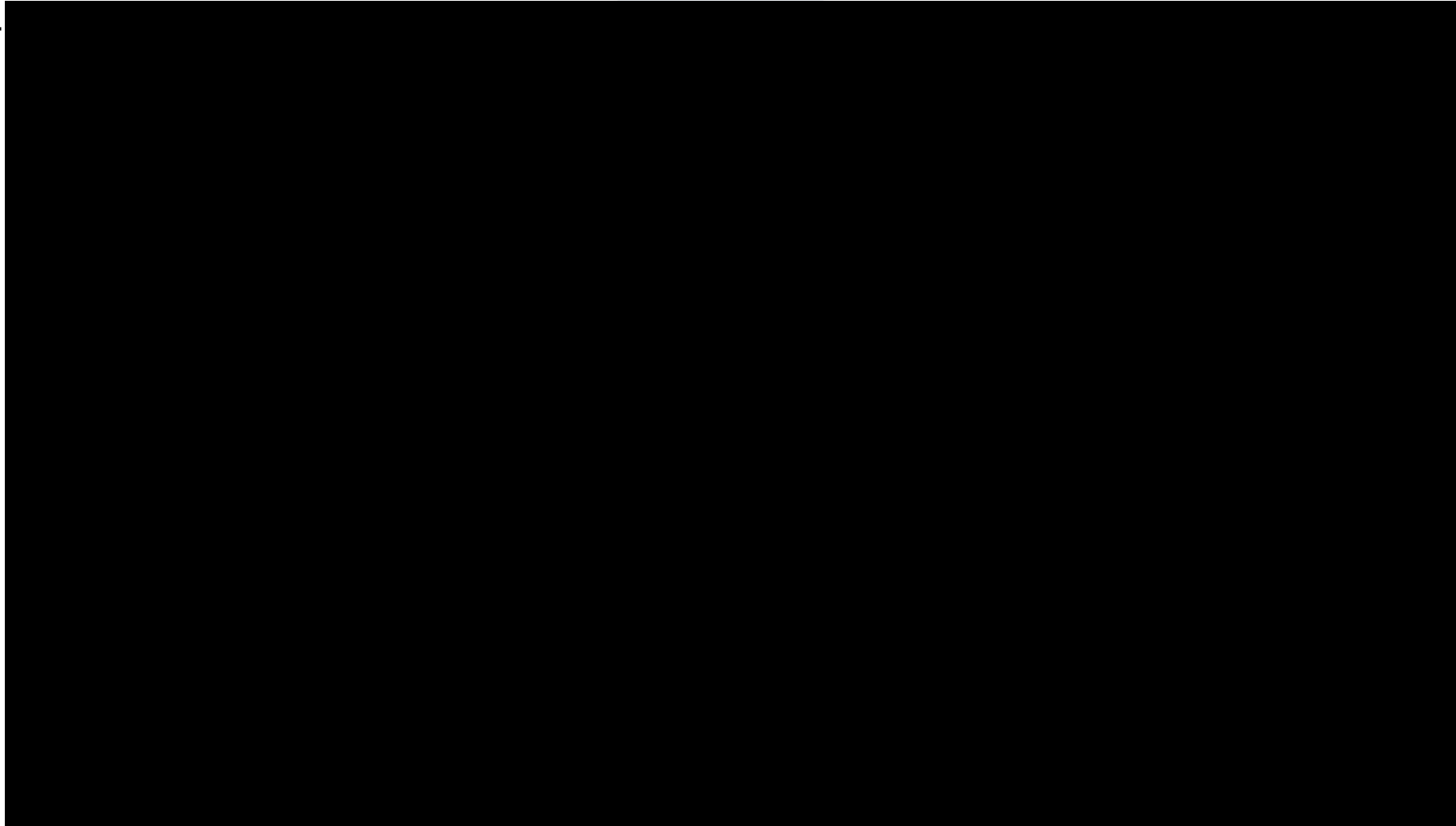
- u pacjentów HBeAg(-) jedynym kryterium pozwalającym na zakończenie terapii jest zanik HBsAg wraz z serokonwersją w układzie HBs, przy czym w praktyce osoby te leczone są nieprzerwanie. [86]

Populacja pacjentów z marskością wątroby

Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby kwalifikują się do leczenia entekawirem (w dawce 0,5 mg) lub tenofowirem, dopuszcza się także możliwość stosowania PegIFN α 2a. Natomiast u pacjentów z niewyrównaną funkcją wątroby zaleca się bezterminowe leczenie entekawirem (w dawce 1,0 mg) lub tenofowirem. [86]

Rysunek 1.
Schemat postępowania terapeutycznego w przewlekłym WZW B, na podstawie polskich wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez PGE

3.1.



3.1.3. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych

Rekomendacje opracowane przez zagraniczne towarzystwa naukowe za główny cel terapeutyczny w przewlekłym WZW B wyznaczają trwałą odpowiedź na leczenie oraz poprawę jakości i czasu przeżycia poprzez zapobieganie rozwojowi powikłań, do których należą: marskość wątroby, niewydolność wątroby, niewyrównana czynność wątroby oraz HCC. [88–94]

Kwalifikacja do leczenia antywirusowego uzależniona jest od ściśle zdefiniowanych kryteriów, do których należą: 1) status HBeAg; 2) poziom wirerii, 3) obecność powikłań (marskość wątroby, niewydolność wątroby, zmiany zapalne); 4) markery zapalenia wątroby. Szczegółowy opis kryteriów kwalifikacji, wymienionych w poszczególnych dokumentach, przedstawiono w Aneksie. [87–94]

Według większości zagranicznych towarzystw naukowych rekomendowaną opcją w terapii inicjującej, niezależnie od statusu HBeAg, spośród interferonów jest PegIFN α 2a, natomiast spośród AN są entekawir lub tenofovir. [89–94] Z kolei wytyczne NICE w terapii I linii rekomendują wyłącznie stosowanie PegIFN α 2a rezerwując stosowanie TDF lub ewentualnie ETV do terapii drugiej linii. [87] W przypadku niepowodzenia pierwotnego terapii PegIFN α 2a lub wystąpieniu jedynie odpowiedzi częściowej, wytyczne CASL, EASL i GESA rekomendują wprowadzenie tenofoviru lub entekawiru. [90, 91, 94] W przypadku braku dostępności entekawiru i tenofoviru zalecenia wydane przez WHO wskazują możliwość wprowadzenia terapii adefowirem skojarzonej z lamiwudyną lub telbiwudyną. [93] Nie zaleca się natomiast monoterapii lamiwudyną (WHO, GESA), telbiwudyną (WHO, GESA, NICE) lub adefowirem (NICE) ze względu na stosunkowo wysokie ryzyko lekooporności. [87, 90, 93] Z kolei organizacje AASLD oraz APSAL zezwalają na monoterapię adefowirem, lamiwudyną, telbiwudyną lub IFN α , gdy jest ona uzasadniona względami medycznymi. [89, 92] Ponadto, zaleca się także dodanie drugiego analogu nukleozydowego/nukleotydowego niewywołującego oporności krzyżowej. [90, 91, 94] Wytyczne EASL nie rekomendują terapii skojarzonej PegIFN α z AN w pierwszej linii leczenia, wskazując na ograniczoną efektywność i ryzyko poważnych działań niepożądanych. [91]

Według zaleceń AASLD brak odpowiedzi na leczenie entekawirem lub tenofowirem po 6 miesiącach terapii jest wskazaniem do zmiany terapii na alternatywną lub zastosowania dodatkowego leczenia. [89] Wybór konkretnego schematu uzależniony jest od wcześniejszego leczenia oraz typu wytworzonej lekooporności. Szczegółowe zasady wyboru terapii w przypadku lekooporności przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 10) [87, 89–94]

Długość leczenia za pomocą AN została zdefiniowana w oparciu o kryteria serologiczne oraz wirusologiczne. Większość wytycznych dopuszcza przerwanie terapii u pacjentów HBeAg(+) po 6-12 miesiącach od serokonwersji w układzie HBe, natomiast u chorych HBeAg(-) przerwanie leczenia można rozważyć po osiągnięciu serokonwersji w układzie HBsAg. W obu populacjach dodatkowym warunkiem zaprzestania leczenia jest również uzyskanie poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji.

Populacja pacjentów z marskością wątroby

W niewyrównanej marskości wątroby większość wytycznych rekomenduje stosowanie entekawiru lub tenofowiru, ewentualnie wymienione leki w skojarzeniu z innymi analogami nukleotydów. [89–92, 94] W tej grupie chorych nie zaleca się stosowania PegIFN α 2a i IFN α ze względu na wysokie ryzyko zaostrzenia choroby. [88–92, 94] Natomiast w wyrównanej marskości wątroby większość wytycznych dopuszcza stosowanie PegIFN α 2a i IFN α oraz zaleca terapię entekawirem lub tenofowirem. [89–92, 94] Wytyczne GESA jako jedyne zalecają stosowanie adefowiru w tej grupie pacjentów. [90]

Dodatkowo w Aneksie (Rozdz. 10) przedstawiono szczegółowy schemat postępowania u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, opracowany przez NICE.

3.1.4. Podsumowanie

Większość towarzystw naukowych w terapii inicjującej u chorych z WZW B rekomenduje PegIFN α 2a, tenofowir oraz entekawir. W warunkach polskich zasadna jest inicjacja terapii z użyciem PegIFN α 2a, przy czym TDF lub ETV powinny zostać niezwłocznie wdrożone w przypadku stwierdzenia nieskuteczności lub częściowej odpowiedzi na leczenie pierwotne, bez względu na status HBeAg. Większość wytycznych podkreśla, iż stosowanie LAM u pacjentów z WZW B jest niewskazane ze względu na wysoką częstość lekooporności, co w konsekwencji może zwiększać ryzyko oporności krzyżowej na inne leki z grupy AN i ograniczać skuteczność terapii kolejnych linii.

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię pierwszoliniową lub nietolerancji leczenia wytyczne rekomendują monoterapię innym dostępnym AN lub terapię skojarzoną z wykorzystaniem dwóch różnych AN.

Długość leczenia za pomocą AN została zdefiniowana w oparciu o kryteria serologiczne oraz wirusologiczne. Większość wytycznych dopuszcza przerwanie terapii u pacjentów HBeAg(+) po 6-12 miesiącach od serokonwersji w układzie HBe, natomiast u chorych HBeAg(-) przerwanie leczenia można rozważyć po osiągnięciu serokonwersji w układzie HBsAg. W obu populacjach dodatkowym warunkiem zaprzestania leczenia jest również uzyskanie poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji.

3.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W Polsce pacjenci z przewlekłym WZW B mogą korzystać z leków antywirusowych, które aktualnie finansowane są ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10, B 18.1)”. [95] Poniżej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące kryteriów kwalifikacji oraz zasad leczenia pacjentów w ramach wspomnianego programu lekowego.

3.2.1. Kryteria kwalifikacji do Programu Lekowego:

Do programu kwalifikowani są pacjenci w wieku powyżej 3 lat, ze zdiagnozowanym przewlekłym WZW B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA oraz antygenu HBs w oznaczeniach surowiczych przez dłużej niż 6 miesięcy i spełniający przynajmniej dwa spośród trzech poniższych kryteriów:

1. poziom replikacji HBV DNA:
 - >2 000 IU/ml – HbeAg(-),
 - >20 000 IU/ml – HbeAg(+).
2. aktywność ALT powyżej górnej granicy normy w ≥ 3 oznaczeniach w okresie od 3 do 12 miesięcy.
3. zmiany histologiczne w wątrobie, potwierdzające diagnozę przewlekłego zapalenia wątroby. [95]

Dodatkowo do Programu Lekowego kwalifikowani są pacjenci z marskością wątroby i wykrywalnym poziomem HBV DNA bez względu na poziom markerów wątrobowych, a także osoby oczekujące na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu HBV DNA oraz aktywności ALT. [95]

3.2.2. Rodzaje terapii dostępnych w ramach Programu Lekowego

W ramach Programu Lekowego dostępne są:

- preparaty z grupy interferonów:
 - PegINF α 2a,
 - interferon rekombinowany α 2a,
 - Interferon rekombinowany α 2b,
 - Interferon leukocytny.
- analogi nukleozydów lub nukleotydów:
 - lamiwudyna,
 - entekawir,
 - adefowir,
 - tenofowir. [95]

3.2.3. Leczenie I linii – interferony

W terapii I linii przewlekłego WZW B u pacjentów dotychczas nieleczonych stosuje się interferony podawane w monoterapii, przy czym preferowanym preparatem jest PegINF α 2a, natomiast pozostałe leki z grupy interferonów mogą być brane pod uwagę jedynie w szczególnych sytuacjach, opisanych w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. [95]

Terapia z użyciem interferonów nie może być prowadzona u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania tej grupy leków. Stany kliniczne wykluczające stosowanie interferonów obejmują niewyróbną marskość wątroby, ciężką, współistniejącą chorobę serca, niewyróbną cukrzycę

insulinozależną, choroby o podłożu autoimmunologicznym oraz inne schorzenia wymienione w założeniach programu lekowego. [95]

3.2.4. Leczenie II linii – analogi nukleotydów lub nukleozydów

Zastosowanie AN w leczeniu przewlekłego WZW typu B należy rozważyć w przypadku niemożności stosowania interferonów lub po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia interferonami. Wybór leku z grupy AN uzależniony jest od statusu HBeAg:

- HBeAg(-): rozpoczęcie leczenia od LAM,
- HBeAg(+): rozpoczęcie leczenia od monoterapii ADV, TDF lub ETV. [95]

Skuteczność terapii AN należy ocenić po 12 oraz 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w celu podjęcia decyzji o kontynuacji lub ewentualnej zmianie leku. Dla kontynuacji leczenia danym AN konieczne jest uzyskanie redukcji poziomu wirerii HBV DNA o $\geq 1 \log_{10}$ po 12 tyg. leczenia (w uzasadnionych przypadkach po 24 tygodniach). Stosowany lek należy zmienić w przypadku wykrywalnego poziomu HBV-DNA po 24 tygodniach oraz po uzyskaniu pozytywnych wyników testu lekooporności. Wyjątek stanowią osoby HBeAg(-), uprzednio nieleczone, u których pod wpływem lamiwudyny zaobserwowano $>1 \log_{10}$ spadek wirerii w 24 tygodniu leczenia. W takich przypadkach dozwolone jest kontynuowanie leczenia lamiwudyną do zaniku HBV-DNA w 48 tyg. [95]

W przypadku wyczerpania dostępnych opcji terapeutycznych i nieuzyskania nieoznaczalnej wirerii HBV DNA, należy rozważyć leczenie skojarzone przy użyciu dwóch AN lub interferonu pod warunkiem braku przeciwwskazań do stosowania interferonów. Przed rozpoczęciem takiej terapii należy uzyskać pozytywną opinię konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych oraz akceptację jego krajowego odpowiednika. [95]

3.2.5. Czas trwania terapii

Leczenie można zaprzestać u pacjentów leczonych co najmniej 12 miesięcy, u których stwierdzono:

- serokonwersję w układzie HBs, lub
- dwukrotnie ujemny wynik oznaczenia HBV DNA (wykonywany w ≥ 3 -miesięcznym odstępie czasowym). [95]

W przypadku pacjentów z marskością wątroby lub po przeszczepie narządowym brak jest ograniczeń czasowych terapii. [95]

3.3. Rekomendacje finansowe dla tenofoviru

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji ds. oceny technologii medycznych stowarzyszonych w INAHTA, dotyczące finansowania ze środków publicznych preparatu **Viread®** wykorzystywanego w leczeniu przewlekłego WZW B. W tym celu przeszukane zostały strony internetowe agencji HTA: AOTM, NICE, NHS Scotland, PBAC, CADTH oraz HAS.

Tabela 6.
Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania leku Viread®

Agencja	Rekomendacja	Opis	Opis	Opis	Opis	Opis
AOTM	pozytywna	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami
NICE	pozytywna	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami
NHS Scotland	pozytywna	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami
PBAC	pozytywna	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami
CADTH	pozytywna	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami
HAS	pozytywna	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami	z warunkami

Prezes AOTM w stanowisku nr 45/2011 z 27 czerwca 2011 r. uznał za zasadne finansowanie preparatu **Viread®** ze środków publicznych, w leczeniu przewlekłego WZW B w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłego WZW typu B”, uwzględniając fakt, że tenofovir (substancja czynna preparatu **Viread®**) **nie powoduje lekooporności w przeciwieństwie do pozostałych analogów nukleotydowych/nukleozydowych.**

Agencje HTA w Australii (PBAC), Francji (HAS), Szkocji (NHS Scotland) oraz Wielkiej Brytanii (NICE) wydały pozytywne rekomendacje finansowe dla tenofoviru u osób dorosłych z WZW B, z wyrównaną czynnością wątroby bez względu na status HBeAg. Dodatkowo, agencje HAS, NICE oraz NHS Scotland w oddzielnych stanowiskach rekomendują stosowanie TDF u chorych z niewyrównaną czynnością wątroby, przy czym wg NICE w tym wskazaniu TDF powinien być stosowany u osób wcześniej leczonych LAM. Agencje CADTH oraz PBAC wydały pozytywną rekomendację finansową dla TDF także u pacjentów z marskością wątroby.

3.1. Analiza kosztów terapii refundowanych

Koszty leczenia pacjentów WZW B przy użyciu AN objętych refundacją ze środków publicznych w Polsce oszacowano na podstawie obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych z dnia 26 sierpnia 2013 r., które obowiązuje od 1 września 2013 roku. [95] Dokument ten zawiera informacje dotyczące urzędowej ceny zbytu, ceny detalicznej oraz wysokości finansowania substancji czynnych. Koszty terapii AN obliczono na podstawie cen detalicznych za opakowanie. Zgodnie z schematem dawkowania ustalonym w oparciu o zalecenia rejestracyjne oraz wskazania zawarte w programie lekowym, koszty przeliczano na DDD (ang. *Defined Daily Dose*). Z kolei oszacowanie rozpowszechnienia leków refundowanych w przewlekłym WZW B dokonano na podstawie komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), zamieszczonych na stronie NFZ i prezentujących informacje dotyczące wielkości kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań na podstawie kodów EAN od stycznia do lipca 2013 r. [105] Ograniczeniem dla wiarygodności danych DGL jest brak szczegółowego określenia liczby sprzedanych opakowań leków, w zależności od wskazania, poszczególnych linii leczenia oraz statusu HBeAg.

Dzienny koszt leczenia (DDD) dostępnymi w Polsce analogami nukleotydowymi wynosi od 8,54 zł do 64,11 zł. Najtańszą interwencją jest LAM (DDD 8,54 zł), która zgodnie z programem lekowym jest jedyną opcją finansowaną w II linii leczenia (w przypadku niemożliwości stosowania lub nieskuteczności PegINF α 2a) u pacjentów z HBeAg(-). W populacji chorych z HBeAg(+) terapię AN można rozpocząć od jednego z trzech dostępnych preparatów (TDF, ADV lub ETV), z których opcję najtańszą stanowi TDF (DDD 56,25 zł), zaś najdroższą jest ADV (DDD 64,11). Należy jednak nadmienić, iż w przypadku TDF oraz ADV u pacjentów nieleczonych AN z HBeAg(-) limit refundacji przez NFZ został ustalony na poziomie ceny detalicznej, natomiast dla ETV w dawce 0,5 mg/dobę wynosi on jedynie połowę ceny detalicznej, tj. 887,22 zł za opakowanie, w związku z czym pozostała część kosztów zakupu tego leku obciąża budżet świadczeniodawcy.

W populacji pacjentów leczonych uprzednio LAM lub innym AN dostępne opcje terapeutyczne stanowią TDF, ADV lub ETV, których cena detaliczna jest analogiczna jak w przypadku leczenia II linii pacjentów z HBeAg(+), przy czym limit finansowania wszystkich opcji został ustalony na poziomie ceny detalicznej, w związku z czym świadczeniodawca nie ponosi dodatkowych kosztów związanych z zakupem leku. Szczegółowe informacje odnośnie finansowania poszczególnych leków antywirusowych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 7). [95]

Tabela 7.
Koszty terapii lekami refundowanymi w WZW B w ramach Programu Lekowego [95]

Zgodnie z informacjami opublikowanymi przez DGL w okresie od stycznia do lipca 2013 r. łączna kwota refundacji TDF, ADV, ETV oraz LAM we wszystkich wskazaniach, w tym innych niż leczenie WZW B, wyniosła 30,54 mln zł, z czego 48% stanowiły wydatki na ENT, 33% na TDF, 11% na ADV oraz 8% na LAM. W odniesieniu do liczby sfinansowanych opakowań najczęściej wydawanym preparatem jest LAM (10 tys. opakowań) oraz ETV (8,7 tys. opakowań). Należy jednak nadmienić, iż w rozpatrywanym okresie czasu ETV w dawce 0,5 mg był sprzedawany w niewielkiej liczbie opakowań (540 sztuk), co prawdopodobnie jest związane z opisanym problemem limitowania. W rozpatrywanym okresie rozpowszechnienie TDF wynosiło 5,7 tys. opakowań natomiast ADV – 1,8 tys. opakowań. [105] Szczegółowe dane dotyczące wartości refundacji oraz liczby wydanych opakowań poszczególnych AN przedstawiono w Tabela 8.

Tabela 8.
Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych z PL dotyczącego leczenia przewlekłego WZW B (styczeń - lipiec 2013) [105]

3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom

polskim. Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być zatem interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez tenofowir, a także powinno się również rozważyć inne technologie najskuteczniejsze zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej [106]

Aktualnie w warunkach polskich pacjenci z przewlekłym WZW B leczeni są w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10, B 18.1)”. [95] Zgodnie z zapisami programu terapię inicjującą przeciw WZW B, niezależnie od statusu HBeAg, stanowi PegIFN α 2a lub ewentualnie ludzki INF α . Wszystkie inne opcje terapeutyczne, w tym również AN, mogą zostać wdrożone dopiero w drugiej linii leczenia, po stwierdzeniu nieskuteczności terapii I linii lub u pacjentów z bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia interferonami. Należy się spodziewać, iż po objęciu refundacją tenofowiru, opisany schemat postępowania pozostanie bez zmian, a lek ten będzie stosowany w drugiej linii leczenia. W świetle aktualnej praktyki klinicznej w Polsce preparaty z grupy interferonów, w tym PegIFN α 2a nie stanowią więc opcji konkurencyjnej dla tenofowiru, a zatem nie będą rozpatrywane jako komparatory w ramach analiz HTA.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, w ramach analiz HTA entekawir zostanie porównany z:

- entekawirem,
- lamiwudyną,
- adefowirem.

3.1.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

3.1.2. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z aktywnym, przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz ujemnym oznaczeniem HBeAg, u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego za pomocą AN (pacjenci bez lekooporności).

3.1.3. Interwencja

Tenofowir w dawce 300 mg/dobę.

3.1.4. Komparatory

- analogi nukleotyd(z)ów:
 - refundowane u pacjentów HBeAg(-) dotychczas nieleczonych AN:
 - lamiwudyna
 - nie objęte dotąd refundacją w przedmiotowym wskazaniu:
 - adefowir
 - entekawir

3.1.5. Punkty końcowe

- Odpowiedź wirusologiczna

- Odpowiedź serologiczna
- Odpowiedź biochemiczna
- Odpowiedź histologiczna
- Lekooporność
- Bezpieczeństwo terapii.

4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

4.1. Analogi nukleotydów/nukleozydów

4.1.1. Lamiwudyna (Zeffix, Lamivudine Teva)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05AF05, leki przeciwwirusowe działające ogólnie, nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. [107, 108]

Mechanizm działania: lamiwudyna jest analogiem cytydyny metabolizowanym w organizmie człowieka do trifosforanu lamiwudyny, który konkurując z naturalnym substratem odwrotnej transkryptazy HBV prowadzi do zahamowania jego aktywności i zablokowania syntezy HBV DNA. [107, 108] Lamiwudyna nie wpływa na prawidłową syntezę kwasów deoksyrybonukleinowych w komórkach ludzkich, gdyż nie stanowi substratu dla aktywności endogennych enzymów. [107, 108]

Wskazania do stosowania: lamiwudynę zarejestrowano do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe WZW B z:

- wyrównaną czynnością wątroby z trwale podwyższonym poziomem ALT, czynną replikacją wirusa oraz czynnym stanem zapalnym i/lub zwłóknieniem wątroby w obrazie histologicznym, przy czym leczenie tym preparatem, należy rozważyć wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego preparatu przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej wystąpienia lekooporności nie jest dostępne lub właściwe, [107, 108]
- niewyrównaną czynnością wątroby wyłącznie w terapii skojarzonej z lekiem niewykazującym krzyżowej oporności na lamiwudynę (dotyczy jedynie preparatu Zeffix). [107]

Dawkowanie i długość trwania terapii: podawana doustnie, 100 mg raz na dobę, niezależnie od posiłków. (Czas leczenia nieznany). Zalecana jest zmiana sposobu dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min. Leczenie lamiwudyną należy prowadzić u pacjentów z:

- HBeAg(+) bez marskości wątroby przez przynajmniej 6–12 miesięcy od potwierdzenia serokonwersji w układzie HBe (zanik HBeAg i HBV DNA, obecność przeciwciał anti-HBeAg) lub do wystąpienia serokonwersji w układzie HBs lub do stwierdzenia nieskuteczności leczenia,
- HBeAg(-) bez marskości wątroby do wystąpienia serokonwersji w układzie HBs lub stwierdzenia nieskuteczności leczenia, w przypadku przedłużającego się leczenia należy rozważyć czy stosowana terapia nadal jest odpowiednia dla danego pacjenta. [107, 108]

Leczenia nie przerywa się u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby, marskością wątroby i po przeszczepie narządu. [107, 108]

Działania niepożądane: do najczęstszych należą złe samopoczucie i zmęczenie, zakażenia dróg oddechowych, dyskomfort w obrębie gardła i migdałków, bóle głowy, dyskomfort i bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka, zwiększenie aktywności ALT, wysypka, świąd, zwiększenie aktywności kinazy kreatyniny. Inne działania niepożądane to: trombocytopenia, obrzęk naczynioruchowy, choroby mięśni, w tym bóle i kurcze mięśniowe, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, zaostrzenie zapalenia wątroby. [107, 108]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [107, 108]

Status rejestracyjny: w dniu 29 lipca 1999 roku Komisja Europejska wydała pierwszą zgodę na rejestrację lamiwudyny na terenie całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono 27 sierpnia 2009 roku. [107] W Polsce lamiwudyna dostępna jest pod postacią produktów: Zeffix i Lamivudine Teva. W dniu 21 grudnia 2010 roku na stronach EMA zamieszczono zaktualizowaną ChPL produktu Zeffix. Wskazania dla preparatu Zeffix zawężono do populacji z wyrównaną czynnością wątroby, u których niemożliwe lub niewłaściwe jest zastosowanie innego AN o wyższej barierze lekooporności oraz do pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby, ale tylko w terapii skojarzonej. Analogiczne restrykcje wprowadzono w późniejszym czasie do charakterystyki preparatu Lamivudine Teva. [107, 108]

Status refundacyjny: Preparat Zeffix w leczeniu WZW B jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10, B 18.1)”. [95]

4.1.2. Adefowir dipiwoksylu (Hepsera)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05AF08, nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. [110]

Mechanizm działania: adefowir dipiwoksylu jest prekursorem adefowiru będącego analogiem monofosforanu adenozy. Adefowir jest czynnie transportowany do komórek ssaków, w których w wyniku aktywności enzymatycznej zostaje przekształcony do difosforanu adefowiru. Poprzez konkurencję z naturalnym substratem odwrotnej transkryptazy wirusa, czyli trifosforanem deoksyadenozy, hamuje wybiórczo jej działanie, a także prowadzi do terminacji syntetyzowanej nici DNA wirusa. Adefowir wykazuje od 10 do 700 razy większe powinowactwo w stosunku do polimeraz wirusowych niż do enzymów ludzkich. [110]

Wskazania do stosowania: preparat Hepsera zarejestrowany jest do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B), u których stwierdzono:

- wyrównaną czynność wątroby z trwale podwyższonym poziomem ALT, czynną replikacją wirusa oraz czynnym stanem zapalnym i zwłóknieniem wątroby w obrazie histologiczny, przy czym rozpoczęcie leczenia preparatem, należy rozważyć tylko wtedy, gdy zastosowanie innego

preparatu przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej wystąpienia lekooporności nie jest dostępne lub właściwe,

- niewyrównaną czynność wątroby wyłącznie w terapii skojarzonej z lekiem niewykazującym krzyżowej oporności na adefowir. [110]

Dawkowanie i długość trwania terapii: podawany doustnie, zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę przed lub po posiłku. Niedopuszczalne jest przekraczanie zalecanej dawki. U pacjentów z niewydolnością nerek, z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min zalecana jest zmiana sposobu dawkowania. Adefowir w leczeniu pacjentów opornych na lamiwudynę może być stosowany w terapii skojarzonej z lamiwudyną. Nie należy stosować w tym celu monoterapii adefowirem ze względu na ryzyko wykształcenia oporności na adefowir. Leczenie preparatem należy prowadzić u pacjentów z:

- HBeAg(+) bez marskości wątroby przez przynajmniej 6–12 miesięcy od potwierdzenia serokonwersji w układzie HBeAg (zanik HBeAg i HBV DNA, obecność przeciwciał anty-HBe) lub do serokonwersji w układzie HBs lub do stwierdzenia nieskuteczności leczenia,
- HBeAg(-) bez marskości wątroby przynajmniej do serokonwersji w układzie HBs lub stwierdzenia nieskuteczności leczenia, a w przypadku leczenia trwającego powyżej 2 lat należy rozważyć czy stosowana terapia nadal jest odpowiednia dla danego pacjenta. [110]

Leczenia nie należy przerywać u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby lub z marskością wątroby. [110]

Działania niepożądane: u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby najczęstsze działania niepożądane to astenia, ból głowy i brzucha oraz nudności, natomiast u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby to: zwiększenie stężenia kreatyniny oraz astenia. Inne działania niepożądane to: biegunka, wymioty, dyspepsja, wzdęcia, zapalenie trzustki, wysypka, świąd, miopatia, rozmiękanie kości, zwiększenie stężenia kreatyniny, niewydolność i nieprawidłowa czynność nerek, hipofosfatemia, zespół Fanconiego, zaburzenia czynności kanalikula bliższego, a po przerwaniu podawania preparatu - zaostrzenie zapalenia wątroby. [110]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [110]

Status rejestracyjny: w dniu 6 marca 2003 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację adefowiru na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Hepsera. Pozwolenie odnowiono 6 marca 2008 roku. W dniu 14 maja 2013 wskazania dla preparatu Hepsera dotyczące populacji z wyrównaną czynnością wątroby zawężono do osób, u których niemożliwe lub niewłaściwe jest zastosowanie innego AN o wyższej barierze lekooporności, natomiast w przypadku pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby wskazania zawężono wyłącznie do terapii skojarzonej. [110, 111] W dniu 29 sierpnia 2013 roku FDA wydała zgodę na rejestrację generycznego odpowiednika produktu Hepsera. [112]

Status refundacyjny: Preparat Hepsera w leczeniu WZW B jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10, B 18.1)”. [95]

4.1.3. Entekawir (Baraclude)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05AF10, nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. [113]

Mechanizm działania: entekawir jest analogiem guanozyny, który po ufosforylowaniu do trifosforanu entekawiru konkuruje z naturalnym substratem polimerazy wirusowej, hamując trzy aktywności tego enzymu: inicjację polimerazy, odwrotną transkrypcję ujemnej nici DNA z pregenomowego RNA oraz syntezę dodatknej nici HBV DNA. Trójfosforan entekawiru wykazuje też słabą aktywność inhibicyjną względem ludzkich polimeraz α , β i δ . [113]

Wskazania do stosowania: preparat Baraclude został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B), u których stwierdzono:

- wyrównaną czynność wątroby z trwale podwyższonym poziomem ALT, czynną replikacją wirusa oraz czynnym stanem zapalnym i/lub zwłóknieniem wątroby w obrazie histologicznym,
- niewyrównaną czynność wątroby [113]

Dawkowanie i długość trwania terapii: podawany doustnie, zalecana dawka: u pacjentów nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów wynosi 0,5 mg raz na dobę przed lub po posiłku; natomiast w przypadku oporności na lamiwudynę lub u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby 1 mg raz na dobę. Lek przyjmowany 2 godziny przed lub po posiłku. U pacjentów z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min konieczna jest zmiana sposobu dawkowania. Leczenie preparatem należy prowadzić u pacjentów z:

- HBeAg(+) przynajmniej do wystąpienia serokonwersji w układzie HBeAg (zanik HBeAg i HBV DNA, obecność przeciwciał anty-HBeAg) lub do wystąpienia serokonwersji w układzie HBsAg lub stwierdzenia nieskuteczności leczenia,
- HBeAg(-) do serokonwersji w układzie HBsAg lub stwierdzenia nieskuteczności leczenia, a w przypadku leczenia trwającego powyżej 2 lat należy rozważyć czy stosowana terapia nadal jest odpowiednia dla danego pacjenta. [113]

Leczenia nie należy przerywać u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby lub z marskością wątroby. [113]

Działania niepożądane: najczęstsze działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu preparatu do obrotu to: bezsenność, bóle głowy, zawroty głowy, senność, wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja, zmęczenie, zwiększenie aktywności aminotransferaz. Inne działania niepożądane to: reakcje anafilaktoidalne, wysypka, łysienie, zwiększona aktywność amylazy

i lipazy, zmniejszenie liczby płytek krwi (poniżej 50 000/mm³), zaostrzenia zapalenia wątroby w trakcie oraz po przerwaniu podawania preparatu, a u pacjentów nie leczonych wcześniej analogami nukleozydów również możliwe zmniejszenie stężenia albumin. [113]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [113]

Status rejestracyjny: w dniu 26 czerwca 2006 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację entekawiru na terenie całej Unii Europejskiej, pod nazwą handlową Baraclude. Pozwolenie odnowiono 26 czerwca 2011 roku. [113]

Status refundacyjny: Preparat Baraclude w leczeniu WZW B jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10, B 18.1)”. [95]

4.1.4. Tenofowir (Viread)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05AF07, nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. [114]

Mechanizm działania: fumaran tenofowiru dizoproksylu jest prekursorem tenofowiru dizoproksylu, który po wchłonięciu jest przekształcany do tenofowiru. Następnie fosforylację tenofowiru do difosforanu tenofowiru przeprowadzają ulegające konstytutywnej ekspresji enzymy komórkowe. Difosforan tenofowiru poprzez konkurencję o miejsce wiązania z naturalnym substratem deoksyrybonukleotydydowym hamuje aktywność polimerazy HBV. [114]

Wskazania do stosowania: preparat Viread został zarejestrowany do leczenia przewlekłego wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B), u:

- osób dorosłych oraz młodzieży od 12 r.ż. z wyrównaną czynność wątroby z trwale podwyższonym poziomem ALT, czynną replikacją wirusa oraz czynnym stanem zapalnym i/lub zwłóknieniem w obrazie histologicznym,
 - osób dorosłych z niewyrównaną czynnością wątroby
 - osób dorosłych z obecnością opornego na leczenie lamiwudyną wirusa zapalenia wątroby typu B.
- [114]

Viread w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest również zarejestrowany do leczenia pacjentów zakażonych HIV-1. [114]

Dawkowanie i długość trwania terapii: podawany doustnie, w dawce 245 mg raz na dobę z pokarmem. Zalecana jest zmiana sposobu dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min. Leczenie preparatem należy prowadzić u pacjentów z:

- HBeAg(+) bez marskości wątroby przez przynajmniej 6–12 miesięcy od potwierdzenia serokonwersji w układzie HBe (zanik HBeAg i HBV DNA, obecność przeciwciał anti-HBeAg) lub do wystąpienia serokonwersji w układzie HBs lub stwierdzenia nieskuteczności leczenia,
- HBeAg(-) bez marskości wątroby do wystąpienia serokonwersji w układzie HBs lub stwierdzenia nieskuteczności terapii, a w przypadku leczenia trwającego powyżej 2 lat należy rozważyć czy stosowana terapia nadal jest odpowiednia dla danego pacjenta. [114]

Działania niepożądane: najczęstsze działania niepożądane raportowane w oparciu o doświadczenia z badań klinicznych na populacji pacjentów z HIV-1 i WZW B oraz po wprowadzeniu preparatu do obrotu to hipofosfatemia, zawroty głowy, bóle głowy, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzuch, wzdęcie brzucha, wzdęcia, zwiększona aktywność aminotransferaz, wysypka, astenia, zmęczenie. Inne działania niepożądane to: hipokaliemia, kwasica mleczanowa, zapalenie trzustki, stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby, obrzęk naczynioruchowy, rabdomioliza, osłabienie mięśni, rozmiękanie kości, miopatia, niewydolność nerek, zwiększone stężenie kreatyniny, ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconiego), zapalenie nerek (włącznie z ostrym śródmiąższowym zapaleniem nerek), moczówka prosta pochodzenia nerkowego. Po przerwaniu leczenia możliwe zaostrzenie zapalenia wątroby. [114]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [114]

Status rejestracyjny: W dniu 5 lutego 2002 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację tenofowiru na terenie całej Unii Europejskiej w leczeniu skojarzonym z innymi lekami antyretrowirusowymi u chorych na HIV, pod nazwą handlową Viread. Produkt został zarejestrowany przez Komisję Europejską w leczeniu przewlekłego WZW B, 23 kwietnia 2008 roku. Pozwolenie odnowiono 14 grudnia 2011 roku. W dniu 29 kwietnia 2013 roku wskazania rejestracyjne produktu Viread rozszerzono o populację dorosłych pacjentów z udowodnioną lekoopornością na lamiwudynę. [114, 115]

Status refundacyjny: Preparat Viread w leczeniu WZW B jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10, B 18.1)”. [95]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie porównania pośredniego wyników badań klinicznych metodą MTC,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki; uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

- Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z aktywnym, przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz ujemnym oznaczeniem HBeAg, u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego za pomocą AN.

Interwencja

- tenofowir w dawce 300 mg/dobę.

Komparatory

- analogi nukleotyd(z)ów:
 - refundowane u pacjentów HBeAg(-) dotychczas nieleczonych AN:

- lamiwudyna
- o nie objęte dotąd refundacją w przedmiotowym wskazaniu, natomiast refundowane aktualnie w przypadku nieskuteczności lamiwudyny:
 - adefowir
 - entekawir

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących tenofowir z poszczególnymi komparatorami. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego kryteria włączenia spełniały również wszystkie prace zaprojektowane do porównania aktywnych komparatorów między sobą lub względem placebo lub PegIFN α 2a, w celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Punkty końcowe

- odpowiedź wirusologiczna:
 - o redukcja poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji,
 - o redukcja poziomu HBV DNA o 1 log₁₀.
- odpowiedź serologiczna:
 - o utrata HBsAg,
 - o serokonwersja HBsAg
- odpowiedź biochemiczna:
 - o normalizacja poziomu ALT,
 - o wysoki poziom ALT,
- odpowiedź histologiczna:
 - o poprawa histologiczna,
- lekooporność
- bezpieczeństwo:
 - o działania niepożądane ogółem,
 - o ciężkie działania niepożądane,
 - o HCC,
 - o Zgon.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, bezpośrednio porównujące TDF względem komparatorów, w których raportowano dane z zakresu odpowiedzi wirusologicznej, serologicznej, biochemicznej oraz lekooporności,
- badania w schemacie grup równoległych.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,

- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania, w których odsetek pacjentów uprzednio leczonych AN nie przekraczał 25% (całkowitej populacji badania),
- dolna granica wieku pacjentów wynosiła 16 lat (kryterium kwalifikacji w większości odnalezionych prac),
- badania, w których obserwacją objęto ≥ 10 pacjentów w każdej z badanych grup.
- badania rekrutujące populację mieszaną pod względem oznaczenia HBeAg, pod warunkiem, iż odsetek pacjentów HBeAg(+) nie przekraczał 25% całkowitej populacji lub badania raportujące wyniki dla subpopulacji osób z HBeAg(-),
- badania RCT opublikowane w postaci pełnych tekstów,
- badania opublikowane w innej formie (np. abstrakty, raporty badań klinicznych), będące uzupełniającym źródłem danych w stosunku do publikacji pełnotekstowych,
- wszystkie badania obserwacyjne bez względu na formę publikacji, w tym: artykuły pełnotekstowe, abstrakty, raporty badań klinicznych, itp.

W związku ograniczoną liczbą dowodów naukowych dla populacji HBeAg(-) włączano również badania przeprowadzone u pacjentów HBeAg(+) lub w populacji mieszanej, wyłącznie w celu przeprowadzenia ewentualnego porównania pośredniego metodą MTC.

5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których:

- populację badaną stanowili:
 - pacjenci po przeszczepach narządów,
 - pacjenci przyjmujący terapię immunosupresyjną,
 - pacjenci z lekoopornością na początku badania,
 - bezobjawowi nosiciele HBV,
 - pacjenci poddawani chemioterapii,
 - pacjenci z koinfekcją HIV lub/i HDV,
 - pacjenci z przewlekłą zaostrzoną niewydolnością wątroby (ACLF, *ang.: acute on chronic liver failure*)
- okres leczenia był krótszy niż 12 tygodni,
- w grupie kontrolnej podawano tzw. terapię standardową, jeśli nie podano jej definicji.
- badania, które nie umożliwiały stworzenie przejść na potrzeby MTC i które porównywały oceniane interwencje z opcjami innymi niż wybrane komparatory.

5.2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

5.2.4. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji (Tabela 9). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania badań randomizowanych obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania, natomiast strategię ukierunkowaną na odnalezienie badań obserwacyjnych zawężono do badań opublikowanych od kwietnia 2008, tj. od daty pierwszego dopuszczenia do obrotu produktu Viread w leczeniu pacjentów z WZW B¹, wychodząc z założenia, że prowadzenie jakichkolwiek badań nieeksperymentalnych u pacjentów z WZW B możliwe było dopiero po rejestracji preparatu w tym wskazaniu.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym również występowania rzadkich działań niepożądanych.

W ramach niniejszego przeglądu systematycznego zastosowano dwie odrębne strategie. Pierwsza strategia została zaprojektowana w celu odnalezienia badań randomizowanych porównujących między sobą oceniane opcje terapeutyczne, a także badania, w których grupę kontrolną stanowiły PLC lub PegIFN α 2a, w celu ich potencjalnego wykorzystania w analizie MTC. Druga strategia ukierunkowana została na identyfikację badań obserwacyjnych porównujących w sposób bezpośredni TDF względem LAM, ETV i ADV.

Strategie wyszukiwania zostały zaprojektowane iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MG). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (PW). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

¹ Data pierwszego zatwierdzenia tenofowiru w leczeniu WZW B:
EMA – 23.04.2008 [116]
FDA – 11.08.2008 [117]

Tabela 9.
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania badań

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Populacja	[REDACTED]
Rodzaj interwencji	[REDACTED]
Komparatory ^a	[REDACTED]
Punkty końcowe	[REDACTED]
Metodyka ^b	[REDACTED]

a) W strategii ukierunkowanej na odnalezienie badań obserwacyjnych nie wykorzystano słów kluczowych odnoszących się do interferonów. b) w strategii ukierunkowanej na odnalezienie badań obserwacyjnych nie stosowano słów kluczowych odnoszących się do metodyki.

5.2.5. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [118] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library:
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, ISRCTN),
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, w tym CRD

- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką gastroenterologiczną (AGA, ILTS, AASLD, APASL, BSG, EASL, IASL, UEGF)
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, MHRA)
- strony producentów leków.

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 14 października 2013 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy. Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone 20 listopada 2013 roku wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

5.2.6. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (MK, EM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu, lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PW).

W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

5.2.7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie w rozdz. 2.1), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- obecności i kompletności opisu dotyczącego utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to

potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), wg której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt., a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt.), w ramach której uwagę zwraca się na:
 - reprezentatywność kohorty narażonej,
 - sposób doboru kohorty bez narażenia,
 - rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
 - występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania,
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt.),
- oceny punktów końcowych (0–3 pkt.), a w szczególności:
 - sposobu oceny punktów końcowych,
 - adekwatności długości okresu obserwacji,
 - poprawności obserwacji kohort. [119]

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania
- populacji (liczebność, wiek, płeć, wyjściowy poziom HBV DNA, wyjściowa aktywność ALT, wyjściowa ocena zwłóknienia, zmiany martwiczo-zapalne wątroby oraz odsetek pacjentów leczonych uprzednio za pomocą AN),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, okres interwencji i obserwacji, stosowane kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (odpowiedź histologiczna, wirusologiczna, biochemiczna, serologiczna, punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa, lekooporność),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp zgodnie z wytycznymi AOTM),
- źródeł finansowania badania (sponsor badania).

5.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało trzech analityków (MK, EM, PW) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczonego w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez innego analityka (SS).

5.4. Analiza statystyczna wyników

5.4.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania pomiędzy interwencjami przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W przypadku porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem podawano wartość RD/BD (bezwzględna różnica ryzyka/korzyści), a gdy różnica była istotna statystycznie, również NNT lub NNH. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0)
- xyExtract v.4.1 (2008)

W części głównej dokumentu przedstawiono wyniki metaanaliz w postaci tabelarycznego zestawienia. W Aneksie zaprezentowano tabelaryczne zestawienie wyników analizy jakościowej (wartości parametrów w poszczególnych grupach, wartość p dla różnicy między grupami) i ilościowej (parametry względne i bezwzględne) dla poszczególnych porównań.

5.4.2. Porównanie pośrednie metodą MTC

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą bayesowską (*Mixed Treatment Comparison*), która pozwala na porównanie dwóch interwencji (A i C) poprzez wspólny komparator (B), jak również uwzględnia informacje pochodzące z badań porównujących interwencje A i C z innymi komparatorami niż B.

Podstawą MTC jest model zależności statystycznych pomiędzy zmiennymi losowymi, obejmujący: ryzyko zdarzeń w grupie referencyjnej, efekt leczenia powodujący wzrost lub spadek ryzyka zdarzeń oraz wpływ zdarzeń losowych na uzyskiwane wyniki. Dla zmiennych losowych przyjmuje się rozkłady a priori odpowiadające aktualnej wiedzy na temat zdarzeń uwzględnionych w analizie. Jeśli brak jest odpowiednich danych lub ich jakość jest niska, przyjmuje się zazwyczaj równomierny rozkład zmiennych losowych lub rozkład o wysokiej wariancji (tzw. rozkład nieinformacyjny), tzn. zakładający znaczną niepewność oszacowań dokonanych *a priori*. W trakcie symulacji dane z badań włączonych do MTC wpływają na rozkład zmiennych, kształtując rozkład a posteriori.

W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogenności badań oraz wartości parametru DIC, (ang.: *Deviance*

Information Criterion) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania (wskazane jest wybieranie modeli o niższym DIC). DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. Model DIC opiera się na pojęciu entropii, w efekcie oferując miarę straty informacji podczas opisu rzeczywistości za pomocą modelu statystycznego. Można powiedzieć, że DIC opisuje kompromis pomiędzy precyzją a złożonością modelu. Jest to metoda pozwalająca wybrać najlepszy spośród możliwych modeli opisujących dane zagadnienie. Mając zestaw danych, możliwa jest estymacja kilku modeli. Ten, dla którego DIC ma najmniejszą wartość, jest uważany za najlepszy spośród wszystkich. Nie wskazano jednoznacznie na wartość różnicy, która byłaby ważna przy wyborze modelu. Przyjmuje się jednak, że różnica pomiędzy wartością DIC dla modelu stałego i losowego >10 , wyklucza model o wyższej wartości DIC, natomiast różnica w zakresie 5 - 10 jest uznawana za istotną. [89]

W analizie zastosowano algorytmy MTC zaproponowane przez Adesa, Weltona i Lu [120] i zaimplementowano do programu WinBUGS (narzędzia służącego do przeprowadzania analiz bayesowskich [121]). Wartości OR dla ocenianych interwencji uzyskano na podstawie średnich OR i ich 95% przedziałów wiarygodności, oszacowanych na podstawie 100 000-elementowej próbki wylosowanej z rozkładu *a posteriori*. Kod programu użyty w niniejszej analizie zamieszczono w Aneksie (Rozdział 4).

Ze względu na zbyt małą liczbę badań raportujących niezerową liczbę zdarzeń ocenianych punktów końcowych uznano, iż przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC może być uzasadnione jedynie dla prawdopodobieństwa redukcji HBV DNA poniżej progu detekcji w szerszej populacji obejmującej pacjentów HBeAg(-) oraz HBeAg(+). Ze względu na ograniczoną dostępność dowodów naukowych porównanie pośrednie w populacji HBeAg(-) nie było możliwe.

5.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, definicji punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*). W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro. [122]

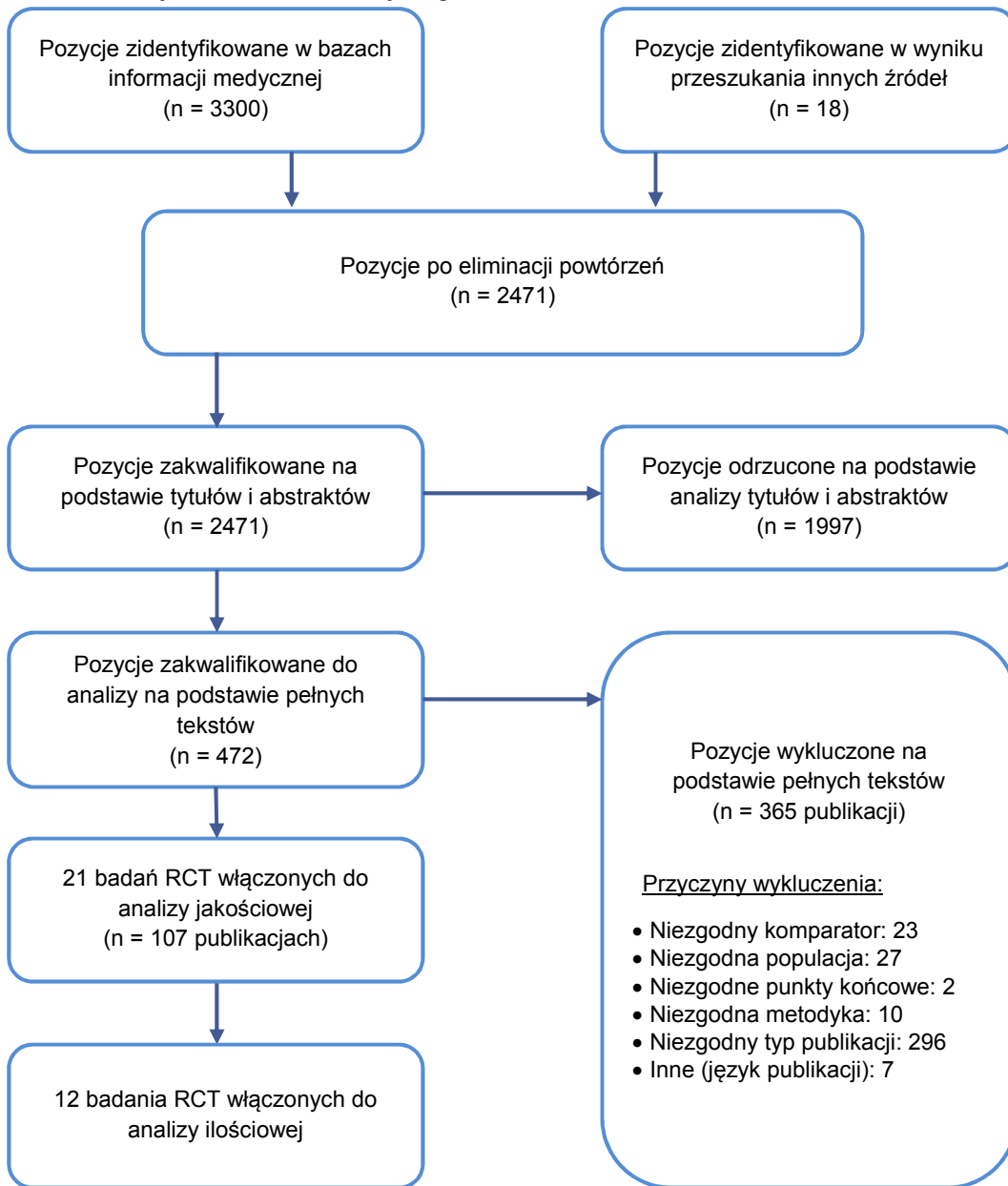
6. WYNIKI PRZESZUKIWANIA ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ

6.1. Badania randomizowane

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3300 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 472 publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 23 badania opisanych w 109 publikacjach. Wśród nich odnaleziono dwie prace, które porównywały tenofowir z adefowirem, natomiast nie odnaleziono żadnego badania oceniającego bezpośrednio tenofowir z żadnym z pozostałych komparatorów. Wobec powyższego w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono wyniki porównań bezpośrednich TDF vs. ADF, a następnie przeprowadzono porównanie pośrednie tenofowiru z pozostałymi komparatorami z wykorzystaniem metody MTC. Łącznie w analizie ilościowej w ramach porównania bezpośredniego i porównania metodą MTC wykorzystani wyniki 12 badań klinicznych.

Wszystkie badania eksperymentalne zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdziale 5.2.7. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA, będącym uaktualnioną wersją schematu QUORUM. [123]

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań randomizowanych zgodnie z PRISMA

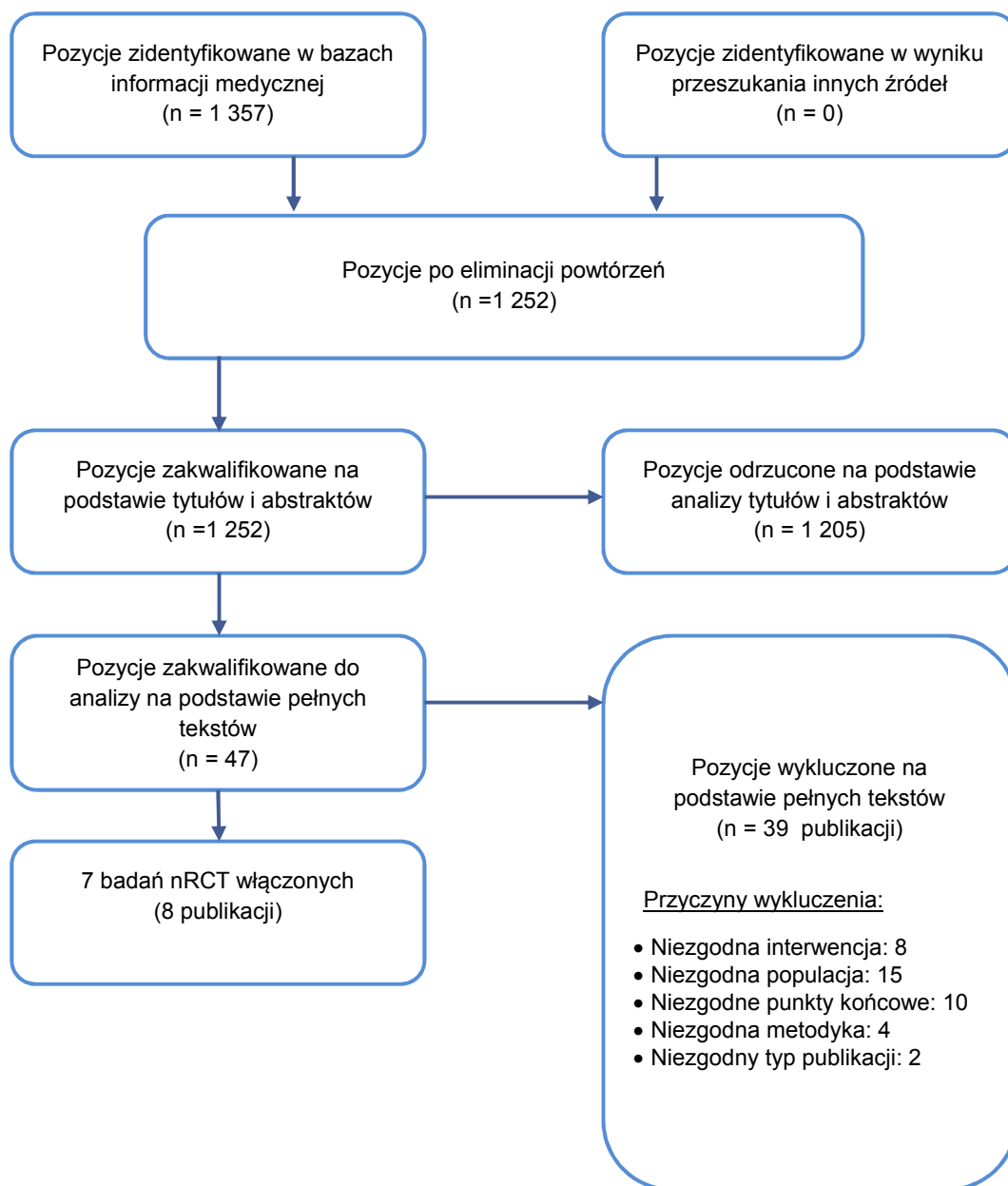


6.2. Badania obserwacyjne

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej ukierunkowanego na badania obserwacyjne 1 357 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Po eliminacji powtarzających się rekordów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów, w wyniku której do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 47 publikacji. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy spełniło 8 badań przedstawiających rzeczywista praktykę kliniczną opisanych w 8 publikacjach.

Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdziale 5.2.7. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA, będącym uaktualnioną wersją schematu QUORUM. [123]

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań obserwacyjnych zgodnie z PRISMA



6.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

6.3.1. Badania randomizowane

Po zastosowaniu strategii wyszukiwania opartej na słowach kluczowych przedstawionych w (Tabela 9) odnaleziono 21 randomizowanych prób klinicznych (opisanych w 106 publikacjach) dotyczących zastosowania preparatów z grupy AN u pacjentów z WZW B, w tym dla:

- **tenofowiru:** 2 RCT porównujące:
 - TDF vs ADV – 2 badania
- **adefowiru:** 7 badań RCT porównujących:
 - ADV vs PLC – 2 badania,
 - ADV vs ETV – 3 badanie,
 - ADV vs LAM – 2 badania,
- **entekawiru:** 6 RCT porównujących ETV vs LAM,
- **lamiwudyny:** 6 RCT porównujących LAM vs PLC.

W zamieszczonym poniżej opisie charakterystyk odnalezionych badań w przypadku prac ≥ 3 -ramnionych uwzględniano jedynie porównania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

6.3.1.1. Tenofovir vs adefowir

Odnaleziono 2 randomizowane próby kliniczne, w których tenofovir porównywano bezpośrednio z adefowirem:

- TDF-102 [124–141],
- TDF-103 [124–139, 142–145]

Obydwie prace stanowią wieloośrodkowe badania przeprowadzone w schemacie grup równoległych i przeprowadzone zostały w oparciu o identyczny protokół za wyjątkiem obszaru dotyczącego kwalifikowanej populacji badanej. W pracy TDF-102 populację docelową stanowili pacjenci z ujemnym oznaczeniem antygenu HBeAg(-), natomiast badanie TDF-103 przeprowadzono wśród pacjentów z pozytywnym oznaczeniem tego antygenu HBeAg(+). Pacjentów kwalifikowano do badania na podstawie markerów wirusologicznych, biochemicznych oraz oceny histologicznej. Ze względu na różnice populacyjne w odniesieniu do statusu HBeAg do badania TDF-102 włączano pacjentów, u których wyjściowy poziom HBV DNA przekraczał 10^5 kopii/ml, natomiast w badaniu TDF-103 wyjściowy poziom HBV DNA przekraczał 10^6 kopii/ml. Porównywane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem analizowanych parametrów wyjściowych, z wyjątkiem wyjściowego poziomu ALT w surowicy ($<0,05$). W badaniu TDF-102 uczestniczyło łącznie 382 pacjentów, natomiast w pracy TDF-103 wzięło udział 272 chorych. W odnalezionych pracach odsetek pacjentów wcześniej leczonych AN nie przekraczał 17% populacji. Tenofovir podawano w dawce 300 mg/dobę, natomiast dawka adefowiru wynosiła 10 mg/dobę. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 48 tygodni.

Obie zidentyfikowane prace charakteryzują się wysoką wiarygodnością (4 punkty na 5 możliwych w skali Jadad) i zostały opisane jako podwójnie zaślepienie wieloośrodkowe próby kliniczne w schemacie grup równoległych. Dla obu badań dostępne były dane z przedłużonej fazy badania, w której stosowano odmienny schemat podawania leczenia. Pacjenci przydzielani byli do grup terapeutycznych na drodze randomizacji komputerowej przy zastosowaniu metody permutowanych bloków. Ukrycie kodu randomizacyjnego zapewnione było dzięki zastosowaniu interaktywnego systemu głosowego. W jednym z badań podczas przydziału pacjentów do grup terapeutycznych stosowano stratyfikację ze względu na poziom ALT (TDF-103), natomiast w drugim przeprowadzono stratyfikację ze względu na wcześniejsze leczenie lamiwudyną lub emtrycytabiną (TDF-102). W obu badaniach stosowano również stratyfikację ze względu na region geograficzny. W pracach stosowano modyfikację analizy zgodnej z intencją leczenia, polegającą na uwzględnieniu wszystkich pacjentów, którzy otrzymali minimum jedną dawkę leku, przy czym w odniesieniu do niektórych punktów końcowych stosowano analizę zgodną z protokołem. W obu badaniach przedstawiono opis liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był złożony punkt końcowy zdefiniowany jako zanik HBV DNA <400 kopii/ml z jednoczesną poprawą histologiczną bez pogorszenia zwłóknienia wątroby. Natomiast drugorzędowo oceniano zanik HBV DNA, normalizację ALT, poprawę histologiczną, HBeAg/HBsAg zanik i serokonwersję oraz profil bezpieczeństwa.

Obie prace zostały zaprojektowane do wykazania przewagi (*superiority*) tenofoviru nad adefowirem w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego.

W tabeli poniżej (Tabela 10) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania tenofoviru z adefowirem. Kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 10.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania tenofoviru z adefowirem

Badanie	Markery zapalne	Status HBeAg	Wcześniejsze leczenie (%)	Średni wyjściowy poziom HBV DNA (\pm SD) [\log_{10} kopii/ml]	Liczba pacjentów/dawka leku	OI [tyg.]	J
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██

6.3.1.2. Adefowir vs placebo

Odnaleziono 2 randomizowane próby kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy:

- ADV-437 [146–149],
- ADV-438 [148–152]

Obie prace to wieloośrodkowe próby kliniczne, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Dodatkowo dla badania ADV-438 dostępne były dane z przedłużonej fazy badania, w której stosowano odmienny schemat podawania leczenia. W jednej pracy rekrutowano pacjentów HBeAg(+) (ADV-437), natomiast w drugiej uczestniczyli pacjenci HBeAg(-) (ADV-438). Pacjentów kwalifikowano do badania na podstawie markerów wirusologicznych oraz biochemicznych. Ze względu na różnice populacyjne w odniesieniu do statusu HBeAg do badania ADV-437 włączano pacjentów, u których wyjściowy poziom HBV DNA przekraczał 10^6 kopii/ml, natomiast w badaniu ADV-438 wyjściowy poziom HBV DNA przekraczał 10^5 kopii/ml. Porównywane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem analizowanych parametrów wyjściowych. W badaniu ADV-437 uczestniczyło łącznie 172 pacjentów, natomiast w pracy ADV-438 wzięło udział 123 chorych. W odnalezionych pracach odsetek pacjentów wcześniej leczonych AN nie przekraczał 8%. We wszystkich badaniach adefowir podawano w dawce 10 mg/dobę. Okres leczenia w obu badaniach wynosił 48 tygodni.

Prace charakteryzują się wysoką (4 punkty na 5 możliwych w skali Jadad; ADV-437) lub bardzo wysoką wiarygodnością (5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad; ADV-438 2003) i zostały opisane jako badania podwójnie zaślepiene. We wszystkich pracach pacjenci przydzielani byli do grup terapeutycznych na drodze randomizacji komputerowej przy zastosowaniu metody permutowanych bloków. W obu badaniach (ADV-437 i ADV-438) zastosowano stratyfikację ze względu na lokalizację geograficzną. Opis metody zaślepienia przedstawiony został jedynie w pracy (ADV-437), natomiast ukrycie kodu randomizacyjnego było prawidłowe w obu badaniach. W obu pracach stosowano modyfikację analizy zgodnej z intencją leczenia, polegającą na uwzględnieniu wszystkich pacjentów, którzy otrzymali minimum jedną dawkę leku. W obu badaniach przedstawiono opis liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach był złożony punkt końcowy zdefiniowany jako poprawa histologiczna bez pogorszenia zwłóknienia. Natomiast w ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano zanik HBV DNA, normalizację ALT, serokonwersję i zanik HBeAg (ADV-437), serokonwersję HBsAg (ADV-438) oraz profil bezpieczeństwa.

Oba badania zostały zaprojektowane do wykazania przewagi (*superiority*) adefowiru nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego.

W tabeli poniżej (Tabela 11) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla porównania adefowiru z placebo. Kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 11.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania adefowiru z placebo

Badanie	Markery zapalne	Status HBeAg	Wcześniejsze leczenie (%)	Sredni wyjściowy poziom HBV DNA (\pm SD) [\log_{10} kopii/ml]	Liczba pacjentów/dawka leku	OI [tyg.]	J
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.1.3. Adefowir vs entekawir

Odnaleziono 3 randomizowane próby kliniczne spełniającą kryteria włączenia do analizy:

- EARLY [153–156]
- Jiang 2012[157]
- Chen 2012[158]

Praca EARLY to wieloośrodkowe badanie kliniczne, natomiast badania Jiang 2012 i Chen 2012 to badania jednośrodkowe, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Dla odnalezionego badania EARLY dostępne były dodatkowo dane z przedłużonej fazy badania, w której pacjentów kwalifikowano do części obserwacyjnej lub do części z przedłużonym okresem podawania interwencji. Większość część populacji docelowych wszystkich prac stanowili pacjenci HBeAg(+), przy czym w badaniu EARLY rekrutowano wyłącznie chorych HBeAg(+), natomiast w dwóch pozostałych pracach (Jiang 2012 i Chen 2012) odsetek uczestników z HBeAg(-) wahał się od 11% do 32%. Protokoły włączonych badań pozwalały na rekrutację jedynie pacjentów dotąd nieleczonych AN, za wyjątkiem jednego badania (Chen 2012), do którego włączano także pacjentów nieleczonych >2 lat przed przystąpieniem do badania. Pacjentów do badań kwalifikowano na podstawie obecności markerów biochemicznych oraz wyjściowego poziomu HBV DNA, przy czym w jednej z prac (EARLY) włączano pacjentów ze znacznie wyższym poziomem wirerii ($\geq 10^8$ kopii/ml) niż w pozostałych badaniach, tj.: $>2 \times 10^4$ kopii/ml w pracy Chen 2012 oraz $>10^4$ kopii/ml i $>10^5$ kopii/ml, odpowiednio w przypadku pacjentów HBeAg(-) i HBeAg(+) w badaniu Jiang 2012. Porównywane grupy w badaniach Jiang 2012 i EARLY nie różniły się pod względem analizowanych parametrów wyjściowych, przy czym w pracy Chen 2012 nie podano wyników testów statystycznych dla porównania pomiędzy grupami. W badaniu EARLY uczestniczyło łącznie 69 pacjentów, w badaniu Chen 2012 do leczenia adefowirem i lamiwudyną zakwalifikowano 37 pacjentów a w badaniu Jiang 2012 łącznie zakwalifikowano 141 pacjentów. Adefowir oraz entekawir we wszystkich pracach podawano odpowiednio w dawkach 10 mg/dobę oraz 0,5 mg/dobę. Okres leczenia w badaniu EARLY wynosił 52 tyg. a w dwóch pozostałych badaniach 96 tyg.

Odnalezione badania charakteryzują się niską (2 punkty na 5 możliwych w skali Jadad, EARLY, Chen 2012), lub umiarkowaną wiarygodnością (3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad, Jiang 2012). We wszystkich odnalezionych badaniach zastosowano metodę otwartej próby. W badaniu Jiang 2012

przeprowadzono randomizację metodą komputerową, natomiast w pracach EARLY i Chen 2012 nie przedstawiono metody randomizacji. W badaniu EARLY podano, iż jeden z pacjentów randomizowanych do adefowiru otrzymywał leczenie entekawirem, przy czym osoba ta została wykluczona z analizy skuteczności. We wszystkich pracach opisano liczbę pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn.

W badaniu EARLY analizę skuteczności oparto na zmodyfikowanej populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów przyjmujących przydzielone leczenie przez co najmniej 12 tygodni, u których wykonano pomiary HBV DNA w momencie rozpoczęcia badania i po 12 tyg. Analiza bezpieczeństwa oparta została na wszystkich zrandomizowanych pacjentach, przy czym osoba, która zamiast adefowiru otrzymywała entekawir została uwzględniona w grupie entekawiru. W badaniu Jiang 2012 z analizy statystycznej wykluczono 3 pacjentów, u których przed zakończeniem badania doszło do rozwoju HCC, natomiast w badaniu Chen 2012 wszyscy pacjenci ukończyli badanie zgodnie z protokołem i zostali włączeni do analizy ITT.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w dwóch odnalezionych badaniach była odpowiedź wirusologiczna definiowana jako redukcja poziomu HBV DNA w surowicy o $>1 \log_{10}$ (Jiang 2012) lub średnia redukcja poziomu wirusowego DNA (EARLY), przy czym w publikacji dotyczącej badania Jiang 2012 nie raportowano wyników dla tak zdefiniowanego punktu końcowego. W trzeciej z prac (Chen 2012) nie zdefiniowano pierwszorzędowego punktu końcowego, przy czym analizowano odpowiedź wirusologiczną, serologiczną oraz reakcje układu odpornościowego na infekcję wirusa WZW B.

Badanie EARLY zostało zaprojektowane do wykazania przewagi (*superiority*) ETV nad ADV w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego. W pozostałych pracach nie przedstawiono informacji dotyczących typu analizy statystycznej, jednak zastosowane testy statystyczne pozwalają na wnioskowanie, iż ich celem było wykazanie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

W tabeli poniżej (Tabela 12) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla porównania adefowiru z entekawirem. Kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 12.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania adefowiru z entekawirem

Badanie	Markery zapalne	Status HBsAg	Wcześniej ze leczenia (%)	Średni wyjściowy poziom HBV DNA (\pm SE) [\log_{10} kopii/ml]	Liczba pacjentów/dawka leku	OI [tyg.]	J
██████	██████	██████	██████	██████████	██████████	██	██

Badanie	Markery zapalne	Status HBeAg	Wcześniej ze leczenie (%)	Średni wyjściowy poziom HBV DNA (\pm SE) [\log_{10} kopii/ml]	Liczba pacjentów/dawka leku	OI [tyg.]	J

a) Mediana (rozstęp kwartylny) [IU/ml].

6.3.1.4. Adefowir vs lamiwudyna

Odnotowano 2 randomizowane próby kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy:

- Kumar 2011 [159]
- He 2012[160]

Obie prace zostały przeprowadzone są w schemacie grup równoległych, przy czym jedna z nich (Kumar 2011) to jednośrodkowa próba kliniczna, natomiast druga (He 2012) to wielośrodkowe badanie kliniczne. W badaniu Kumar 2011 rekrutowano chorych bez względu na status HBeAg, z czego 13% stanowili pacjenci HBeAg(-). W badaniu He 2012 wszyscy pacjenci mieli pozytywny wynik oznaczenia HBeAg. Pacjentów kwalifikowano do badania na podstawie markerów wirusologicznych i biochemicznych (w badaniu Kumar 2011 także oceny histologicznej). W obu pracach pacjenci spełniali kryteria włączenia jeśli wyjściowy poziom HBV DNA przekraczał 10^5 kopii/ml. Porównane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem analizowanych parametrów wyjściowych, z wyjątkiem wyjściowego poziomu HBV DNA ($<0,001$) oraz wyjściowego poziomu ALT ($p<0,0001$) jednego z badań (Kumar 2011). W badaniu Kumar 2011 uczestniczyło łącznie 30 pacjentów. Badanie He 2012 stanowiło trójramienną próbę kliniczną, przy czym w dwóch ramionach spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (ADV oraz ETV) włączono łącznie 100 pacjentów. W jednej z prac (He 2012) rekrutowano wyłącznie osoby niepoddane wcześniejszemu leczeniu AN, podczas gdy w pracy Kumar 2011 pacjenci nie mogli stosować terapii antywirusowej 24 tygodnie przed włączeniem do badania. W obu pracach adefowir podawano w dawce 10 mg/dobę, natomiast dawka lamiwudyny wynosiła 100 mg/dobę. Okres leczenia wynosił 24 tygodnie (Kumar 2011) i 96 tyg. (He 2012).

Badanie włączone do analizy charakteryzuje się niską wiarygodnością (2 punkty na 5 możliwych w skali Jadad, Kumar 2011) lub umiarkowaną wiarygodnością (3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad, He 2012). W obu pracach zastosowano metodę otwartej próby. Prawidłowy opis metody randomizacji przedstawiono w jednej z prac (He 2012). W jednym z badań (Kumar 2011) wszyscy pacjenci poddani randomizacji, ukończyli badanie, natomiast w drugiej z prac (He 2012) 8 pacjentów nie ukończyło badania (trzech pacjentów leczonych lamiwudyną i pięciu leczonych adefowirem). W obu odnotowanych badaniach zastosowano analizę zgodną z intencją leczenia.

W żadnej z prac nie podano definicji pierwszorzędowego punktu końcowego, przy czym w obu badaniach oceniano odpowiedź wirusologiczną, biochemiczną i serologiczną zastosowanego leczenia.

We włączonych pracach nie przedstawiono informacji dotyczących typu analizy statystycznej, jednak zastosowane testy statystyczne pozwalają na wnioskowanie, iż ich celem było wykazanie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

W tabeli poniżej (Tabela 13) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla porównania adefowiru z lamiwudyną. Kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Rozdział 6).

Tabela 13.
Charakterystyka badania klinicznego włączonego do analizy dla porównania adefowiru z lamiwudyną

Badanie	Markery zapalne	Status HBeAg	Wcześniej ze leczenia (%)	Średni wyjściowy poziom HBV DNA (\pm SD) [kopii/ml]	Liczba pacjentów/ dawka leku	OI [tyg.]	J
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a) [zakres];
b) [\log_{10} kopii/ml].

6.3.1.5. Entekawir vs lamiwudyna

Odnaleziono 6 randomizowanych prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy:

- ETV-022 [161–168],
- ETV-023 [169–172],
- ETV-027 [167, 168, 173, 174],
- ETV-047 [175–178],
- Lai 2002 [179],
- Ren 2007 [180].

Wszystkie prace stanowiły wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne, z wyjątkiem jednego badania (Ren 2007), które przeprowadzone zostało przez pojedynczy ośrodek. Odnalezione badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Dla trzech badań (ETV-022; ETV-023, ETV-047) dostępne były dane z przedłużonej fazy badania, w której uczestniczyli wybrani pacjenci. W jednej z prac (ETV-027) rekrutowano wyłącznie pacjentów HBeAg(-), w trzech kolejnych badaniach (ETV-047, ETV-023 oraz Lai 2002) analizowano populację mieszaną pod względem obecności antygenu HBe, przy czym w publikacji jednej z prac (ETV-023) zaprezentowano zarówno odrębną

charakterystykę wyjściową, jak i osobne wyniki dla chorych z HBeAg(-). W dwóch pozostałych pracach (ETV-022 oraz Ren 2007) populację stanowili pacjenci HBeAg(+). Pacjentów kwalifikowano do badania na podstawie markerów wirusologicznych, biochemicznych, a w niektórych pracach dodatkowo na podstawie markerów histologicznych. Kryterium włączenia dotyczące wyjściowego poziomu HBV DNA było zróżnicowane w poszczególnych badaniach i wahało się od $>0,7$ MEq/ml (ETV-027) do >40 MEq/ml (Lai 2002), przy czym we wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci, u których była wykrywalna wiremia. Porównywane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem analizowanych parametrów wyjściowych. W odnalezionych badaniach uczestniczyło od 42 (Ren 2007) do 648 pacjentów (ETV-027). W odsetek pacjentów leczonych AN wahał się od 0% (ETV-023, ETV-047, Ren 2007) do 3% (ETV-022, ETV-027), natomiast wcześniej leczonych IFN od 0% (ETV-047) do 22% (Lai 2002). Entekawir podawano pacjentom w dawkach 0,5 mg, natomiast lamiwudynę stosowano w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia we włączonych badaniach wahał się od 24 do 52 tyg.

Wiarygodność dwóch spośród włączonych prac oceniono jako niską (2 punkty na 5 możliwych w skali Jadad; Ren 2007, ETV-027), jednej pracy jako umiarkowaną (3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad; Lai 2002), natomiast pozostałe trzy badania charakteryzowały się wysoką wiarygodnością (4 punkty na 5 możliwych w skali Jadad; ETV-022 ETV-023 oraz ETV-047). Poprawna metoda randomizacji została opisana w trzech pracach (ETV-022, ETV-023 oraz Lai 2002), natomiast w pozostałych publikacjach nie podano metody przydziału pacjentów do grup. W dwóch badaniach (ETV-023 oraz Lai 2002) przeprowadzono stratyfikację ze względu na status HBeAg oraz ośrodek badawczy. Prawidłowa metoda zaślepienia opisana została w 3 badaniach (ETV-022, ETV-023 oraz ETV-047), w dwóch kolejnych (ETV-027, Lai 2002) nie opisano metody zaślepienia, natomiast w jednym badaniu (Ren 2007) nie określono czy pacjenci zostali zaślepieni. Analizę zgodną z intencją leczenia wykonano w jednej pracy (Ren 2007) oraz w innym badaniu (ETV-047) dla analizy bezpieczeństwa. W pozostałych przypadkach analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o modyfikację populacji zgodnej z intencją leczenia, czyli pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Analiza skuteczności wykonana została w oparciu o zmodyfikowaną populację ITT (ETV-022, ETV-023, ETV-027), jak również populację zgodną z przewidzianym protokołem (ETV-047). W jednym z badań (Lai 2002) w analizie punktów końcowych stosowano analizę mITT lub PP.

W badaniu Ren 2007 nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego, natomiast w pozostałych odnalezionych badaniach analizowano następujące pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Złożony punkt końcowy zdefiniowany jako poprawa histologiczna bez pogorszenia zwłóknienia (ETV-022; ETV-027)
- Złożony punkt końcowy zdefiniowany jako zanik HBV DNA $<0,7$ MEq/ml i ALT $<1,25$ xULN (ETV-023)
- Średnia zmiana poziomu HBV DNA w 22 tyg. leczenia (ETV-047)
- Średnia log₁₀kopii/ml HBV DNA po 22 tyg. terapii (Lai 2002)

Drugorzędowo w odnalezionych badaniach oceniano zanik HBV DNA, normalizację ALT, serokonwersję i utratę HBeAg/HBsAg, poprawę histologiczną oraz profil bezpieczeństwa.

W dwóch badaniach (ETV-022 2006 oraz ETV-027 2006) zaplanowano dwuetapowy przebieg analiz, gdzie najpierw przeprowadzono próby typu *noninferiority*, a następnie, po spełnieniu ich założeń, przeprowadzano analizę typu *superiority*. Pozostałe badania zaprojektowano na wykazanie przewagi (*superiority*).

W tabeli poniżej (Tabela 14) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla porównania entekawiru z lamiwudyną. Kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Rozdział 6).

Tabela 14.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania entekawiru z lamiwudyną

Badanie	Markery zapalne	Status HBeAg	Wcześniejsze leczenie (%)	Średni wyjściowy poziom HBV DNA (\pm SD) [\log_{10} kopii/ml]	Liczba pacjentów/dawka leku	OI [tyg.]	J
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a) [zakres]; b) (\pm SE).

6.3.1.6. Lamiwudyna vs placebo

Odnaleziono 6 randomizowanych prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy:

- CALM [181, 182],
- Dienstag 1999 [183–185],
- Lai 1998 [184–191],
- Yao 2009a [192–197],
- Chan 2007 [198],
- Tassopoulos 1999 [199–201].

Wszystkie prace stanowiły wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne, przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Dodatkowo dla trzech prac uwzględnionych w analizie (Lai 1998, Tassopoulos 1999, Yao 2009) dostępne były wyniki z przedłużonej fazy badania, w których brała udział jedynie wybrana grupa pacjentów. W dwóch pracach (Chan 2007, Tassopoulos 1999) rekrutowano pacjentów HBeAg(-), w badaniu CALM analizowano populację mieszaną pod względem obecności antygeny HBe, z czego 42% stanowili pacjenci HBeAg(-), natomiast w czterech pozostałych pracach (Dienstag 1999, Lai 1998, Yao 2009a) populację stanowili pacjenci HBeAg(+). W większości badań pacjentów kwalifikowano na podstawie markerów wirusologicznych i biochemicznych, natomiast w badaniu Dienstag 1999 oraz CALM uwzględniano dodatkowo marker histologiczny. Kryterium włączenia dotyczące wyjściowego poziomu HBV DNA było zróżnicowane w poszczególnych badaniach i wahało się od $>2,5$ pg/ml (Tassopoulos 1999) do 5 pg/ml (Lai 1998), przy czym we wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci, u których była wykrywalna wiremia. W odnalezionych badaniach porównywane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem analizowanych parametrów wyjściowych, z wyjątkiem poziomu wyjściowego HBV DNA w pracy Dienstag 1999. W badaniach uczestniczyło od 125 (Tassopoulos 1999) do 651 pacjentów (CALM). We wszystkich pracach lamiwudyna podawana była w dawce 100 mg na dobę. Okres leczenia we włączonych badaniach wahał się od 12 do 140 tygodni.

Wiarygodność badań włączonych do analizy była zróżnicowana. Jedno z badań uzyskało niską ocenę wiarygodności (2 punkty na 5 możliwych w skali Jadad; Yao 2009a), trzy kolejne prace oceniono jako umiarkowanie wiarygodne (3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad; CALM, Dienstag 1999, Lai 1998), jedno badanie uzyskało wysoką ocenę (4 punkty na 5 możliwych w skali Jadad; Tassopoulos 1999), natomiast jedno badanie charakteryzowało się bardzo wysoką wiarygodnością (5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad; Chan 2007). Poprawna metoda randomizacji została opisana w trzech pracach (Chan 2007, Lai 1998, Tassopoulos 1999), natomiast w pozostałych publikacjach nie opisano metody przydziału pacjentów do grup. Prawidłowa metoda zaślepienia została opisana w trzech badaniach (Chan 2007, Dienstag 1999, Tassopoulos 1999), natomiast w trzech kolejnych (CALM, Lai 1998, Yao 2009a) nie opisano metody zaślepienia. W jednej pracy (Chan 2007) raportowano informację odnośnie liczby pacjentów utraconych z badań wraz z podaniem przyczyn, natomiast w pozostałych nie zamieszczono opisu lub opis przyczyn utraty z badania był niepełny. Analizę zgodną z intencją leczenia wykonano w jednej pracy (CALM) oraz wykorzystano ją do opisu części punktów końcowych w innej pracy (Tassopoulos 1999). W pięciu badaniach główna analiza oparta została o zmodyfikowaną populację zgodną z intencją leczenia (Chan 2007, Dienstag 1999, Lai 1998, Yao 2009a oraz Tassopoulos 1999), w której wykluczono część pacjentów niespełniających kryteriów włączenia po randomizacji.

Pierwszorzędowym punktami końcowymi były:

- Czas do progresji choroby (CALM)
- Złożony punkt końcowy zdefiniowany jako zanik HBV DNA i normalizacja ALT (Chan 2007, Tassopoulos 1999)

- Poprawa histologiczna zdefiniowana jako poprawa ≥ 2 pkt. w skali HAI (Dienstag 1999)
- Poprawa histologiczna zdefiniowana jako poprawa ≥ 2 pkt. w skali Knodell dotyczącej zmian martwiczo-zapalnych (Lai 1998)
- Obniżenie poziomu HBV DNA (Yao 2009).

Drugorzędowo w odnalezionych badaniach oceniano zanik HBV DNA, normalizację ALT, serokonwersję i utratę HBeAg/HBsAg, poprawę histologiczną oraz profil bezpieczeństwa

Odnalezione badania zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*).

W tabeli poniżej (Tabela 15) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla porównania lamiwudyny z placebo. Kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie (Rozdział 6).

Tabela 15.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamiwudyny z placebo

Badanie	Markery zapalne	Status HBeAg	Wcześniej sze leczenie (%)	Średni wyjściowy poziom HBV DNA (\pm SD) [\log_{10} kopii/ml]	Liczba pacjentów/dawka leku	OI [tyg.]	J
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) mediana \pm [zakres];
 b) mEq/ml;
 c) mediana;
 d) pg/ml;
 e) wyniki raportowano dla 24 tyg.

6.3.2. Ocena homogeniczności badań randomizowanych

Badania RCT odnalezione w ramach przeszukania systematycznego pozwalają na bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej jedynie pomiędzy TDF oraz ADF. W związku z brakiem odpowiednich dowodów naukowych porównanie TDF względem ETV oraz LAM możliwe jest jedynie za pomocą wnioskowania pośredniego. Dostępne badania nie pozwoliły na identyfikację jednego wspólnego komparatora dla wszystkich ocenianych interwencji, co wykluczało zastosowanie metody

Buchera dla porównania pośredniego. Wstępna analiza doniesień wykazała jednak możliwość wykonania analizy porównawczej poprzez sieć porównań z wykorzystaniem analizy MTC.

Odnalezione dowody naukowe dla populacji HBeAg(-) nie pozwalają na utworzenie kompletnej sieci połączeń pomiędzy interwencjami, co wyklucza możliwość przeprowadzenia wnioskowania pośredniego w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych, m.in.: zaniku HBV DNA, serokonwersji w układzie HBsAg, normalizacji poziomu ALT oraz poprawy histologicznej. Wynikało to z braku badań porównujących LAM vs PLC, które w dalszej kolejności umożliwiłoby porównanie TDF z LAM oraz ETV. W związku z tym rozważano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wszystkich dostępnych dowodów naukowych w populacji łącznej obejmującej zarówno pacjentów HBeAg(-) oraz HBeAg(+).

Porównanie pośrednie poprzedzono wnikliwą analizą homogeniczności włączonych badań, której celem była identyfikacja czynników różnicujących badania o potencjalnym wpływie na uzyskiwane wyniki. Stwierdzenie heterogeniczności w kluczowych obszarach badań klinicznych dotyczących metodologii, populacji badanej, definicji punktów końcowych w znaczący ogranicza wiarygodność wyników porównania pośredniego i w skrajnych przypadkach może prowadzić do błędnych wniosków.

W ramach analizy homogeniczności w pierwszej kolejności sprawdzano czy badania różnią się od siebie znacząco w obszarze metodyki badania oraz populacji, a następnie sprawdzano zgodność w zakresie długości okresu interwencji, prognozy detekcji wirusowego DNA oraz uzyskanych efektów w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania niewykrywalnego poziomu HBV DNA.

6.3.2.1. Populacja

Populację docelową we wszystkich włączonych do analizy badaniach stanowili pacjenci z wyrównaną funkcją wątroby. We wszystkich pracach podano informację na temat obecności antygenu HBe:

- siedem spośród odnalezionych prac została przeprowadzona w populacji pacjentów o mieszanym statusie HBeAg (CALM, Chen 2012, ETV-023, ETV-047, He 2012, Jiang 2012, Kumar 2011, Lai 2002),
- pięć w populacji HBeAg(-) (ADV-438, Chan 2007; ETV-027, Tassopoulos 1999, TDF-102) natomiast
- pozostałych dziewięć w populacji HBeAg(+).

Protokół znacznej części badań dopuszczał kwalifikowanie pacjentów od 16. r.ż., przy czym średni wiek populacji docelowej odnalezionych prac był zbliżony i wahał się od 26 do 46 r.ż. Wielkość próby wahała się od 30 (Kumar 2011) do 709 pacjentów (ETV-022). Odsetek osób wcześniej leczonych AN wahał się od 0% do 17% i był najwyższy w pracach rekrutujących pacjentów HBeAg(-) (3-17%) przy czym w 9 badaniach nie podano informacji odnośnie wcześniejszego leczenia. Wyjściowy średni poziom HBV DNA był zbliżony pomiędzy poszczególnymi pracami, co oznacza, że obciążenie

chorobą było porównywalne pomiędzy populacjami. W żadnym z odnalezionych badań nie podano średniego czasu trwania choroby (Tabela 16).

Tabela 16.
Zestawienie odnalezionych badań w odniesieniu do charakterystyki populacji

a) mediana; c) mEq/ml; c) pg/ml; d) kopii/ml; e) log₁₀ pg/ml.; f) x10⁹IU/ml

6.3.2.2. Metodyka

Wszystkie odnalezione prace zaprojektowane zostały jako randomizowane próby kliniczne w schemacie grup równoległych. W większości z nich (tj. 15 RCT), zastosowano metodę podwójnego zaślepienia, natomiast w pozostałych badaniach rodzaj otrzymywanej interwencji nie podległ zaślepieniu lub w publikacji nie zamieszczono informacji na ten temat (6 RCT). Wiarygodność odnalezionych badań wg oceny w skali Jadad wahała się w większości przypadków od umiarkowanej do bardzo dobrej (od 3 do 5 pkt. na 5 możliwych w skali Jadad), natomiast 6 badań cechowało się niską oceną wiarygodności (2 punkty na 5 możliwych w skali Jadad), wynikającą z braku zaślepienia i/lub braku informacji odnośnie metody zaślepienia oraz randomizacji.

W przeważającej większości prac dane analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Modyfikacja ITT polegała najczęściej na objęciu analizą pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i/lub dla których dostępny był co najmniej jeden pomiar ocenianego parametru. Jedynie w dwóch pracach skuteczność terapii analizowano wyłącznie w populacji leczonej zgodnie z wymogami protokołu (analiza PP). Wszystkie badania, za wyjątkiem dwóch, ukierunkowano na wykazanie przewagi ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (*superiority*) lub stosowano analizę statystyczną ukierunkowaną na wykazanie różnic pomiędzy interwencjami. W dwóch pozostałych pracach (ETV-022 oraz ETV-027) wyjściowo zakładano hipotezę typu *noninferiority*, a po jej spełnieniu dopuszczano również analizę typu *superiority*.

W 11 RCT, ocena efektywności klinicznej przeprowadzona została w 48-52 tyg. horyzoncie czasowym. W pozostałych badaniach okres interwencji był krótszy i wynosił 12-26 tyg. (5 RCT: Kumar 2011; ETV-047; Lai 2002; Tassopoulos 1999; Yao 2009a) lub dłuższy i wynosił 24–32,4 mies. (5 RCT: CALM, Chan 2007, Chen 2012, He 2012, Jiang 2012). W większości badań grupę referencyjną stanowiła aktywna terapia, a w pozostałych 9 pracach placebo.

Najważniejsze informacje z zakresu metodyki poszczególnych badań włączonych do analizy klinicznej podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Zestawienie odnalezionych badań w odniesieniu do metodyki badania

Badanie	Porównanie	RCT	Zaślepienie	Analiza wyników		OI	Testowana hipoteza	J
				Sk	Bp			

[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

a) wyniki badania raportowano po 48 tygodniach leczenia; b) wyniki badania dotyczące skuteczności raportowano po 24 tygodniach leczenia; c) po spełnieniu założeń noninferiority testowano superiority. Sk – analiza skuteczności; Bp – analiza bezpieczeństwa.

6.3.2.3. Definicje punktów końcowych

Porównanie pośrednie przeprowadzono w odniesieniu do redukcji poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji. Parametr ten wybrano ze względu na jego wysoką istotność kliniczną, gdyż służy on do podejmowania decyzji odnośnie kontynuacji oraz ewentualnego przerwania lub zmiany postępowania terapeutycznego. Ponadto, parametr ten był oceniany we większości odnalezionych badań klinicznych, a częstość raportowanych zdarzeń wydaje się być wystarczająca do przeprowadzenia wiarygodnej analizy statystycznej.

Istotnym ograniczeniem porównania pośredniego na populacji łącznej jest różnica efektywności klinicznej poszczególnych leków w populacjach HBeAg(-) oraz HBeAg(+). Przykładowo, w przypadku TDF odsetek pacjentów HBeAg(-) uzyskujących niewykrywalny poziom HBV DNA wynosił 53%, 84% oraz 93%, odpowiednio po 12, 24 i 48 tygodniach leczenia, podczas gdy w analogicznym okresie jedynie 12%, 49% oraz 76% chorych z HBeAg(+) uzyskiwało odpowiedź wirusologiczną. Różnice w efektywności terapii pomiędzy subpopulacjami ze względu na obecność antygenu HBe można również zaobserwować w przypadku ADV oraz ETV (Tabela 18).

Analiza homogeniczności wszystkich badań wykazała znaczące rozbieżności pomiędzy pracami w odniesieniu do definicji zaniku HBV DNA, co spowodowane było różną czułością oznaczeń zastosowanych w poszczególnych badaniach klinicznych. Ogółem 14 badań raportowało wyniki dla zaniku HBV DNA z czego 6 przedstawiło wyniki po 12 tygodniach leczenia, 10 prac po 24 tygodniach oraz 11 badań po 48 tygodniach. We większości prac do ilościowego oznaczania wirusowego DNA stosowano wysoce czułe metod PCR pozwalające na wykrycie ≤ 1000 kopii wirusowego DNA w 1 ml surowicy. Niemniej jednak w trzech pracach, w tym jednym badaniu dla populacji HBeAg(-) (Tassopoulos 1999) oraz dwóch dla populacji HBeAg(+) (Dienstag 1999 i Yao 2009) zastosowano znacznie mniej czułe testy, nie gwarantujące wykrycia DNA o stężeniu poniżej $4,5-7,1 \times 10^5$ kopii. Użycie mniej czułych metod wiąże się z większym ryzykiem wyniku fałszywie negatywnego i skutkuje wyższym odsetkiem osób uzyskujących niewykrywalny poziom DNA. Odzwierciedleniem tych różnic są rozbieżności dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi wirusologicznej pomiędzy poszczególnymi badaniami, co najbardziej uwidacznia się w przypadku grupy otrzymującej placebo. W dwóch pracach (ADV-437 oraz ADV-438), w których zastosowano metody wysokiej czułości u żadnego z pacjentów otrzymujących PLC nie stwierdzono uzyskania zaniku HBV DNA po 48 tyg., podczas gdy oznaczenia za pomocą testów o niskiej czułości wykazały odpowiedź u 6% do 14% osób po okresie od 12 tyg. oraz 16% do 27% po 24-52 tygodni leczenia (Tabela 18).

Mając na uwadze, iż PLC stanowi istotny element łączący oceniane interwencje w obrębie sieci MTC, różnice w definicji ocenianego punktu końcowego oraz ich wpływ na uzyskiwane wartości stanowią poważny czynnik ograniczający wiarygodność porównania MTC. Dlatego też wydaje się konieczne przeprowadzenie analizy wrażliwości dla porównania pośredniego z wykluczeniem badań, w których metody użyte do oznaczenia HBV DNA nie pozwalały na detekcję ≥ 1000 kopii/ml.

Tabela 18.
Zestawienie odnalezionych badań w odniesieniu do definicji zaniku HBV DNA oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi wirusologicznej w kolejnych punktach czasowych

			[Redacted]													
			[Redacted]													
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]											[Redacted]				
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]											[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]								[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

a) mediana; c) mEq/ml; c) pg/ml; d) kopii/ml; e) log₁₀ pg/ml.

6.3.2.4. Podsumowanie

Analiza dostępnych badań wykazała, iż ze względu na brak możliwości stworzenia sieci połączeń nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy tenofowirem a entekawirem oraz lamiwudyną w populacji HBeAg(-). Wnioskowanie pośrednie jest możliwe jedynie z wykorzystaniem dodatkowych danych uwzględniających badania na populacji łącznej obejmującej wszystkich chorych bez względu na obecność HBeAg. Takie podejście posiada jednak szereg istotnych ograniczeń wynikających z różnic w efektywności klinicznej poszczególnych terapii pomiędzy subpopulacjami pacjentów z i bez antygeny HBe. Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w populacji ogólnej powinny być więc interpretowane z należytą ostrożnością.

6.3.3. Badania obserwacyjne

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono siedem nierandomizowanych badań przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej i spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, z których pięć (Dogan 2011, Gao 2013, Guzelbulut 2012, Horner 2012 oraz Tabak 2013) porównywało TDF vs ETV, natomiast dwie kolejne prace (Altinbas 2012 oraz Koklu 2013) pozwalały na równoczesne porównanie interwencji badanej z ETV oraz LAM. Nie zidentyfikowano natomiast dowodów naukowych pozwalających na porównanie TDF vs ADV w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wszystkie prace stanowiły retrospektywne próby kliniczne, przy czym w żadnej z nich nie opisano sposobu doboru próby badanej (konsekwentny, losowy, etc.). Okres obserwacji i raportowania danych wahał się od 12 mies. (Dogan 2012, Guzelbulut 2012) do 30 miesięcy (Gao 2013, Horner 2012), przy czym w niektórych publikacjach dostępne były dane cząstkowe, po krótszych okresach.

We wszystkich pracach uwzględniono chorych na przewlekłe WZW B z wyrównaną czynnością wątroby, za wyjątkiem jednego badania (Koklu 2013), do którego włączano pacjentów z marskością wątroby, w tym również osoby z niewyrównaną funkcją wątroby. We wszystkich pracach uczestniczyli pacjenci dotychczas nie leczeni AN, przy czym kryteria włączenia dopuszczały zarówno pacjentów HBeAg(-), jak również HBeAg(+), a odsetek tych pierwszych wahał się od 35% do 85,7%, w zależności od badania. Łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło 1060 pacjentów, przy czym dokładna liczba pacjentów HBeAg(-) nie jest możliwa do określenia ze względu na niepełne raportowanie w części prac.

Średni wiek pacjentów w poszczególnych grupach wahał się od 38 do 57 lat, natomiast odsetek mężczyzn mieścił się w granicach od 58% do 78%. Przeciętny poziom wirerii na początku badania był zróżnicowany pomiędzy poszczególnymi pracami i wahał się do 4,7 kopii/ml do 9,34 kopii/ml, przy czym w większości prac był porównywalny pomiędzy ocenianymi grupami za wyjątkiem jednego badania (Koklu 2013), w którym średnie wyjściowe stężenie w grupie otrzymującej LAM było o około 1 log₁₀ niższe niż w ramionach leczonych TDF oraz ETV. Średni wyjściowy poziom ALT wynosił od 53

do 143 IU/L, przy czym w dwóch pracach (Gao 2013 oraz Guzelbulut 2012) był porównywalny w obu badanych grupach, natomiast w jednym badaniu (Koklu 2013) u pacjentów leczonych TDF był wyższy niż w innych grupach. Trzy pozostałe prace nie raportowały wyjściowego poziomu ALT. Najważniejsze informacje podsumowujące charakterystykę populacji odnalezionych badań przedstawiono poniżej (Tabela 19).

Wiarygodność metodologiczna odnalezionych opracowań wahała się od średniej do wysokiej, wg skali NOS. Do głównych przyczyn obniżenia oceny wiarygodności należały brak lub niepełne raportowanie informacji dotyczących porównywalności grup badanych w zakresie czynników zakłócających, brak szczegółowych kryteriów kwalifikacji pacjentów do badania, a także brak danych na temat utraty pacjentów z badania. Trzy spośród odnalezionych opracowań (Gao 2013, Horner 2012 oraz Tabak 2013) zostało opublikowanych wyłącznie w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych, co ze względu na ograniczoną objętość tego typu prac, nie pozwalało na przedstawienie odpowiednich informacji niezbędnych do właściwej oceny wiarygodności. Informacje o źródle finansowania badania przedstawiono jedynie w jednym z badań (Horner 2012), które sponsorowały firmy produkujące oceniane interwencje (Tabela 19).

Tabela 19.
Charakterystyka metodyki badań NRCT oceniających ETV względem komparatorów

	Tenofovir (Viread)		Tenofovir (Viread) + lamudyna		Tenofovir (Viread) + lamudyna + emtryna		Tenofovir (Viread) + lamudyna + emtryna + tenofovir (Viread)	
1. Liczba pacjentów	100	100	100	100	100	100	100	100
2. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg	100	100	100	100	100	100	100	100
3. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
4. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
5. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
6. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
7. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
8. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
9. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
10. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
11. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
12. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
13. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
14. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
15. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
16. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
17. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
18. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
19. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100
20. Liczba pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa i bezobjawową replikacją wirusa	100	100	100	100	100	100	100	100

a) mediana (zakres)
b) wartość dla całej populacji pacjentów, w tym przydzielonych do grup nie analizowanych w niniejszym opracowaniu

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. Wyniki porównania bezpośredniego na podstawie badań RCT

7.1.1. Analiza skuteczności

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne zaprojektowane w celu oceny efektywności klinicznej tenofowiru w porównaniu z adefowirem w populacji HBeAg(-). W badaniu tym wykazano znamienne statystycznie przewagę TDF nad ADV w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności, który został zdefiniowany jako prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej (obniżenie poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji, tj. <400 kopii/ml) przy jednoczesnej poprawie histologicznej (poprawa ≥ 2 pkt. w skali Knodel'a bez pogorszenia zwłóknienia) w 48. tygodniu leczenia (RR = 1,45 [1,19; 1,77]). Ponadto, TDF w znamiennej statystycznie sposób zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej mierzonej odpowiednio po 12 tygodniach (RR = 1,90 [1,40; 2,58]), 24. tygodniach (RR = 1,71 [1,42; 2,06]) oraz 48 tygodniach leczenia (RR = 1,47 [1,28; 1,69]). Nie wykazano natomiast znamienych statystycznie różnic pod względem odpowiedzi biochemicznej (RR = 0,99 [0,88; 1,12]) oraz poprawy histologicznej (RR = 1,05 [0,91; 1,21]). W ciągu 48 tygodni badania w żadnej z grup nie stwierdzono żadnego przypadku serokonwersji w układzie HBs (Tabela 20).

Tabela 20.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TDF względem ADV w populacji HBeAg(-)

Wzrost	Wiek	Grupa	Wzrost	Wiek	Grupa	Wzrost	Wiek	Grupa
█	█	█	█	█	█	█	█	█
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████								
█	█	█	█	█	█	█	█	█
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████								
█	█	█	█	█	█	█	█	█
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████								
█	█	█	█	█	█	█	█	█
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████								
█	█	█	█	█	█	█	█	█
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████								
█	█	█	█	█	█	█	█	█
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████								
█	█	█	█	█	█	█	█	█
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████								

Gr – ocena siły dowodów naukowych wg skali GRADE: W – wysoka, N – niska wiarygodność; pogrubioną czcionką oznaczono wyniki istotne statystycznie

7.1.2. Analiza bezpieczeństwa

W odnalezionym badaniu profil bezpieczeństwa TDF przedstawiono na podstawie skumulowanych wyników dwóch badań RCT, spośród których jedno dotyczyło populacji HBeAg(-) (TDF-102), a drugie HBeAg(+) (TDF-103).

W ciągu 48 tygodni terapii TDF prezentował porównywalny profil bezpieczeństwa z ADV. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 1,01 [0,92; 1,12]), jak również zdarzeń o ciężkim nasileniu (RR = 0,97 [0,52; 1,82]) oraz przedwczesnego przerwaniu udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 0,84 [0,20; 3,49]). W żadnej z grup nie stwierdzono również zgonów w trakcie trwania badań. W obu grupach u 2% pacjentów stwierdzono ciężkie działania niepożądane o potencjalnym związku z przyjmowaną interwencją (RR = 0,71 [0,23; 2,20]), do których najczęściej należały skoki poziomu ALT (Tabela 21).

Ryzyko poszczególnych działań niepożądanych, w tym zdarzeń odnoszących się do dolegliwości żołądkowo-jelitowych, dolegliwości bólowych oraz infekcji, było porównywalne pomiędzy grupami, za wyjątkiem nudności, które częściej występowały w grupie TDF (RR = 3,36 [1,45; 7,81]). Ryzyko skoków ALT, w tym zdarzeń stopnia 3 oraz stopnia 4, było nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tabela 21).

Tabela 21.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania TDF względem ADV

Gr – ocena siły dowodów naukowych wg skali GRADE: W – wysoka, N – niska wiarygodność; pogrubioną czcionką oznaczono wyniki istotne statystycznie

7.2. Wyniki porównania pośredniego

7.2.1. Porównanie ilościowe metodą MTC

Ze względu na ograniczoną dostępność dowodów naukowych a także rzadki charakter niektórych zdarzeń (np. serokonwersji w układzie HBsAg) porównanie pośrednie metodą MTC uznano za uzasadnione jedynie w odniesieniu do najczęściej raportowanego punktu końcowego, tj. zaniku HBV DNA poniżej progu detekcji po 48-52 tygodniach. Dostępne dowody naukowe dla populacji HBeAg(-) nie były wystarczające do utworzenia sieci połączeń umożliwiających przeprowadzenie porównania MTC. W związku z tym porównanie pośrednie metodą MTC wykonano wykorzystując wszystkie odnalezione badania RCT przeprowadzone w populacji osób nieleczonych AN bez względu na status HBeAg i spełniające pozostałe kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Spośród 12 prac raportujących zanik HBV DNA w okresie od 48-52 tygodni, w 10 badaniach próg detekcji wirusowego DNA nie przekraczał 1000 kopii/ml, podczas gdy w pozostałych dwóch był on znacznie wyższy i wynosił $4,6 \times 10^5$ kopii/ml (1,6 pg/ml), co potencjalnie mogło zaburzać uzyskane wyniki. Z tego też względu w ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono dodatkowe obliczenia uwzględniając tylko badania, w których metody oznaczenia wirusowego DNA pozwalały na osiągnięcie progu detekcji <1000 kopii/ml.

Wyniki analizy głównej metodą MTC (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych dowodów bez względu na definicję punktu końcowego) wskazują, że szansa uzyskania zaniku HBV DNA po 48 tygodniach leczenia w grupie TDF była wyższa niż w przypadku adefowiru (OR = 13,21 [1,94; 89,89]),

ETV (OR = 2,99 [0,20; 43,61]) oraz LAM (OR = 12,59 [0,94; 168,35]), przy czym w dwóch ostatnich porównania tj. z ETV oraz LAM nie uzyskano istotności statystycznej pomiędzy grupami (Tabela 22).

Prawdopodobieństwo, iż oceniana interwencja jest opcją o najwyższej efektywności w odniesieniu do zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. było najwyższe w przypadku TDF (82%), natomiast przyjmowało niższe wartości dla pozostałych interwencji, tj. ETV (64%), LAM (34%), ADV (31%).

Tabela 22.
Wyniki porównań pośrednich w odniesieniu do zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. leczenia

Porównanie	Analiza główna		Analiza wrażliwości	
	OR [95% CI]	GRADE	OR [95% CI]	GRADE
TDF vs ADV	13,21 [1,94; 89,89]	średni	13,03 [5,15; 32,93]	średni
TDF vs ETV	2,99 [0,20; 43,61]	bardzo niski	0,76 [0,17; 3,38]	bardzo niski
TDF vs LAM	12,59 [0,94; 168,35]	bardzo niski	2,63 [0,61; 11,39]	bardzo niski

7.2.2. Porównanie pośrednie metodą jakościową

Wyniki porównania pośredniego metodą MTC cechują się ograniczoną wiarygodnością ze względu na heterogeniczność pomiędzy włączonymi badaniami, a także w związku z niską precyzją uzyskanych wyników. Z tego powodu przeprowadzono również porównanie pośrednie metodą jakościową (bez dostosowania), w ramach którego wyznaczono odsetek osób uzyskujących zanik HBV DNA po 12, 24 oraz 48-52 tygodniach w zależności od rodzaju zastosowanej terapii. Ze względu na różnice w definicjach odpowiedzi wirusologicznej w ramach analizy wykonano obliczenia dla dwóch wariantów. W pierwszym uwzględniono wszystkie odnalezione dowody naukowe (analiza główna), natomiast w drugim (analiza wrażliwości) jedynie badania wykorzystujące wysoce czułe metody detekcji DNA wirusowego, pozwalające na wykrycie HBV DNA w stężeniu ≥ 1000 kopii/ml.

Wyniki porównania bez dostosowania w populacji HBeAg(-) wskazują na wysoka efektywność kliniczną TDF oraz ETV, które po 48 tygodniach leczenia pozwalały na osiągnięcie niewykrywalnego poziomu HBV DNA odpowiednio u 93% oraz 91% pacjentów. W tym samym czasie uśredniony odsetek osób z niewykrywalnym poziomem DNA w grupie 72% w grupie LAM oraz 57% u pacjentów leczonych ADV. Analiza odpowiedzi wirusologicznej w krótszych okresach interwencji wykazała wysoki odsetek osób z odpowiedzią wirusologiczną już po 24 tygodniach w grupie TDF, co sugeruje iż lek ten może mieć szczególnie korzystny profil efektywności w odniesieniu do czasu uzyskania zaniku HBV DNA. Wyniki analiza wrażliwości, w której uwzględniono badania oceniające zanik HBV DNA przy progu detekcji ≥ 1000 kopii/ml, były porównywalne z rezultatami analizy głównej (Tabela 23).

Wyniki przeprowadzone w populacji łącznej obejmującej pacjentów HBeAg(+) oraz HBeAg(-) wskazują, iż TDF w porównaniu z innymi interwencjami stanowi opcję o szczególnie wysokiej

efektywności klinicznej. Pozwala uzyskać odpowiedź wirusologiczną u 86,1% pacjentów, podczas gdy ETV u 76,7% chorych, ADT u 35,6%, a LAM u 53,5% (Tabela 23).

Tabela 23.
Zestawienie wyników badań RCT w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi wirusologicznej

[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7.3. Wyniki analizy lekooporności

Analizę wystąpień mutacji genu odwrotnej transkryptazy, warunkujących lekooporność na przyjmowane leczenie przedstawiono w 16 badaniach RCT zidentyfikowanych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznej i spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy (Rozdział 5.2). W niniejszej analizie poza wynikami uzyskanymi w fazach randomizowanych badań klinicznych wykorzystano również długookresowe dane uzyskane z faz przedłużonych prób RCT. Podejście to ma swoje uzasadnienie w związku z etiologią powstawania lekooporności, której ryzyko zwiększa się wraz z długością okresu przyjmowanego leczenia. W większości zidentyfikowanych badań RCT okres interwencji nie przekraczał 1 roku, co może stanowić zbyt krótki okres dla wystąpienia i właściwej oceny ryzyka lekooporności. Zebrane dane pozwoliły na określenie prawdopodobieństwa wystąpienia mutacji w okresie od 6 miesięcy do 6 lat trwania leczenia.

W analizie uwzględniano wyniki wszystkich dostępnych badań klinicznych rekrutujących pacjentów z WZW B niezależnie od statusu HBeAg. Takie podejście wymuszone było brakiem długookresowych dowodów naukowych dla lekooporności w populacji badanej, tzn. u pacjentów HBeAg(-). Do faz przedłużonych niejednokrotnie bowiem włączano pacjentów, którzy ukończyli kilka różnych badań RCT i różnili się charakterystyką wyjściową, w tym również statusem HBeAg. Łącznie do analizy wykorzystano wyniki 29 doniesień naukowych opisujących badania RCT oraz ich fazy przedłużone.

Analizę danych uzyskanych z odnalezionych opracowań przeprowadzono w rocznych przedziałach czasowych, a dane prezentowano w postaci średniej ważonej skumulowanego ryzyka wystąpienia lekooporności.

Ryzyko wystąpienia lekooporności podczas stosowania TDF raportowano w 2 RCT włączonych do niniejszej analizy oraz ich kontynuacji, w ramach której chorzy leczeni byli TDF przed okres do 6 lat. W tym czasie u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano wystąpienia lekooporności na tenofowir. Z kolei dane dotyczące pozostałych interwencji wykazały, iż w przypadku każdego z komparatorów do wystąpienia mutacji lekoopornych doszło już w pierwszym roku od rozpoczęcia terapii. Najwyższe prawdopodobieństwo rozwoju mutacji lekoopornych stwierdzono w przypadku ADV oraz LAM, które osiągnęło odpowiednio 0,8% oraz 14,3% w przeciągu pierwszego roku i wzrosło do odpowiednio 29,0% oraz 70,8% po pięciu latach leczenia. Doniesienia dotyczące ETV raportują wystąpienie mutacji lekoopornych w ciągu pierwszego roku leczenia u 1 osoby spośród 211 chorych z HBeAg(-), co stanowi ryzyko na poziomie 0,5% w populacji HBeAg(-) oraz 0,18% w populacji łącznej pod względem antygenu HBe. W drugim roku leczenia doszło do rozwoju kolejnych dwóch przypadków lekooporności, po czym w dalszym okresie nie stwierdzono już kolejnych przypadków lekooporności (Tabela 24).

Szczegółowe zestawienie danych, ze wskazaniem wyników z poszczególnych prac oraz źródłem informacji, zamieszczone zostało w Aneksie, stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 24.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia lekooporności w trakcie stosowania AN

	[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

a) W Badaniu ETV-047 skumulowane prawdopodobieństwo wyznaczone na podstawie 1 zdarzenia w grupie ETV po 120 tyg. leczenia wynosiło 1,7%.

7.4. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

7.4.1. Porównanie TDF vs ETV

Analiza skuteczności

Odpowiedź wirusologiczna wyrażoną odsetkiem osób z redukcją stężenia HBV DNA poniżej progu detekcji raportowano we wszystkich siedmiu badaniach porównujących TDF z ETV. W większości prac stosowano wysoce czułe metody oznaczania DNA wirusowego, pozwalające na detekcję ≥ 400 kopii/ml, przy czym w jednym z badań (Tabak 2013) nie podano informacji pozwalających na definicję zaniku HBV DNA. W pięciu pracach w sposób precyzyjny raportowano wyniki dla poszczególnych okresów leczenia, natomiast w pozostałych dwóch pracach nie podano okresu przyjmowania terapii (Gao 2013) lub był od różny dla poszczególnych ramion (Tabak 2013).

W żadnym z odnalezionych badań obserwacyjnych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy TDF oraz ETV w odniesieniu do Zaniku HBV DNA. Analiza skumulowany wykazała porównywalną efektywność kliniczną obu interwencji w odniesieniu do zaniku HBV DNA po 3 miesiącach (2 nRCT; RR = 1,05 [0,60; 1,82]), 6 miesiącach (2 nRCT; RR = 1,04 [0,88; 1,22]), po roku (5 nRCT; RR = 1,00 [0,91; 1,10]) oraz po 2 latach leczenia (1 nRCT; RR = 1,10 [0,80; 1,51]). W jednej z prac w obu grupach wykazano również porównywalny odsetek osób uzyskujących redukcję wirerii o $\geq 1 \log_{10}$ kopii/ml (RR = 1,01 [0,93; 1,10]) (Tabela 25).

W żadnym z odnalezionych opracowań nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do odpowiedzi biochemicznej. Metaanaliza dwóch badań wykazała porównywalną efektywność kliniczną obu interwencji w odniesieniu do normalizacji poziomu ALT po 12 miesiącach leczenia (RR = 0,98 [0,85; 1,15]) (Tabela 25).

W dwóch badaniach (Altinbas 2012 oraz Koklu 2013) raportowano pojedyncze przypadki serokonwersji w układzie HBsAg, które wystąpiły odpowiednio u pacjentów leczonych ETV oraz TDF,

przy czym w przypadku pacjenta z ramienia ETV po 2 miesiącach przerwanej terapii doszło do ponownego pojawienia się antygenu HBs (Tabela 25). Utratę HBsAg oceniano w dwóch badaniach, przy czym w żadnym z nich nie doszło do wystąpienia zdarzenia.

W przypadku większości prac analizę statystyczną wyników przeprowadzono w oparciu o wszystkich pacjentów włączonych do badania lub w oparciu o subpopulację osób z HBeAg(-). W jednym z badań (Koklu 2013) wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej oraz biochemicznej po poszczególnych okresach leczenia nie były dostępne dla wszystkich pacjentów, co mogło mieć wpływ na uzyskiwane rezultaty. W celu minimalizacji ryzyka błędu statystycznego poza analizą główną, w której prawdopodobieństwo zdarzenia oceniano na podstawie populacji wyjściowej (analiza główna) przeprowadzono również analizę wrażliwości w populacji pacjentów, dla których dostępne były wyniki odpowiednich pomiarów (analiza wrażliwości). W analogiczny sposób analizę wrażliwości przeprowadzono również w przypadku meta-analiz uwzględniających badanie Koklu 2013, przy czym w żadnym z porównań wyniki analizy wrażliwości nie prowadziły do zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą główną. Szczegółowe wyniki analizy efektywności klinicznej na podstawie badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej zostały przedstawione w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 25.
Wyniki analizy porównania tenofowiru z entekawirem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

		ETV		TDF	
		n		n	
Wirusowa obciążenie					
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie < 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100
Wirusowa obciążenie > 10 ⁵ IU/ml	1	100	100	100	100

a) po osiągnięciu poprawy pacjent zrezygnował z terapii na okres 2 miesięcy, po którym nastąpiło ponowne pojawienie się HBsAg.

Analiza bezpieczeństwa

W dwóch badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy zaprezentowano dane porównujące bezpieczeństwo terapii TDF i ETV w populacji HBeAg(-).

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania Koklu 2013 oceniającego pacjentów z marskością wątroby wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z działań niepożądanych związanych z przyjmowanym leczeniem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wystąpień krwawień z żyłaków przełyku, rozwoju encefalopatii wątrobowej czy ryzyka rozwoju HCC. Zgony raportowano w obu grupach z podobną częstością (RR = 1,34 [0,37; 4,78]) (Tabela 26).

U dwóch pacjentów przyjmujących TDF konieczna była zmiana terapii na ETV z powodu wystąpienia działań niepożądanych. U jednego z nich w trakcie terapii TDF obserwowano znaczne podwyższenia aktywności kinazy keratynowej w surowicy (CK) skutkujące ostrą niewydolnością nerek, natomiast u drugiego pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna. W grupie przyjmującej ETV, w odpowiedzi na przełom wirusologiczny jaki wystąpił u 2 chorych (odpowiednio w 24 i 40 miesiącu leczenia), doszło do zmiany leku na TDF. Dodatkowo, u jednego pacjenta przyjmującego TDF rozwinęła się przejściowa hipofosfatemia, zaś pojedynczy pacjenci z ramienia ETV raportowali bóle głowy oraz zwiększenie poziomu kinazy keratynowej.

Tabela 26.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania tenofowiru z entekawirem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie badania Koklu 2013 [210]

W drugim z badań (Dogan 2011), w trakcie 12 miesięcznej terapii, oba leki były dobrze tolerowane i w żadnej z grup nie doszło do wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych. [202]

7.4.2. Porównanie TDF vs LAM

Analiza skuteczności

Odpowiedź wirusologiczna wyrażoną odsetkiem osób z redukcją stężenia HBV DNA poniżej progu detekcji raportowano w obu badaniach porównujących TDF z LAM. W pracach tych stosowano metody oznaczania DNA wirusowego o wysokiej czułości.

W jednym z badań (Koklu 2013) wykazano wyższą efektywność kliniczną TDF w porównaniu z LAM w odniesieniu do zaniku HBV DNA po 12 miesiącach leczenia (RR = 1,52 [1,20; 1,92]). Dodatkowo, analiza wrażliwości w oparciu o populację pacjentów badania Koklu 2013, dla których dostępne były wyniki pomiarów HBV DNA wykazała przewagę TDF nad LAM odnośnie redukcji HBV DNA poniżej progu detekcji również po 3 miesiącach terapii (RR = 1,74 [1,08; 2,78]). Metaanaliza obu badań wykazała wyższą efektywność kliniczną TDF w porównaniu z LAM po 12 miesiącach leczenia (RR = 1,45 [1,20; 1,75]), a wyniki analizy wrażliwości uwzględniającej wyniki badania Koklu 2013 uzyskane w oparciu o populację osób z dostępnymi pomiarami HBV DNA, były spójne z analizą główną.

Wyniki badania oceniającego odpowiedź biochemiczną wykazały wyższą efektywność TDF w porównaniu z LAM w odniesieniu do normalizacji poziomu ALT po 12 miesiącach leczenia (RR = 1,44 [1,13; 1,84]), natomiast dla krótszych okresów leczenia skuteczność obu interwencji była porównywalna (Tabela 27).

Prawdopodobieństwo serokonwersji w układzie HBsAg oceniano w dwóch pracach włączonych do analizy, przy czym w jednej z nich (Altinbas 2012) nie zaobserwowano zdarzeń w przeciągu 12 miesięcy leczenia, natomiast w drugim z badań (Koklu 2013) serokonwersją stwierdzono u jednego pacjenta w każdej z grup (Tabela 27).

Tabela 27.
Szczegółowe wyniki analizy efektywności dla porównania tenofowiru z lamiwudyną w rzeczywistej praktyce klinicznej

		TDF		LAM	
...
...
...					
...
...
...
...					
...
...

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa dla porównania TDF względem LAM w populacji HBeAg(-) raportowano tylko w jednym odnalezionym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w populacji pacjentów z marskością wątroby.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z działań niepożądanych związanych z przyjmowanym leczeniem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wystąpień krwawień z żyłaków przełyku, rozwoju encefalopatii wątrobowej czy ryzyka rozwoju HCC. Zgony raportowano w obu grupach z podobną częstością (RR = 0,86 [0,27; 2,68] (Tabela 28).

W badaniu Koklu 2013, u dwóch pacjentów przyjmujących TDF w wyniku wystąpienia działań niepożądanych doszło do zmiany leku na ETV. W grupie przyjmującej LAM 24 pacjentów (32,4%) wymagało zmiany terapii z powodu wystąpienia przełomu wirusologicznego, przy czym u 21 chorych zastosowano TDF, natomiast u pozostałych trzech ETV. Analiza statystyczna wykazała, że ryzyko zmiany terapii z powodu działań niepożądanych było istotnie statystycznie wyższe w grupie LAM (RR = 0,10 [0,02; 0,40]) niż w grupie TDF (Tabela 26).

Tabela 28.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania tenofowiru z lamiwudyną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie badania Koklu 2013 [210]

		TDF		LAM	
...
...
...
...
...

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych towarzyszących terapii poszczególnymi lekami, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego, dokonano również poszerzonej oceny ich profilu bezpieczeństwa. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków (MHRA),
- Australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (TGA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWBMiPB).

8.1. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa terapii

Tenofovir

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji i urzędów odnaleziono:

- ostrzeżenia dotyczące **stosowania tenofowiru z innymi lekami** w tym:
 - dokument FDA z 2008 roku, dotyczący terapii pacjentów z koinfekcją HIV i HBV, w którym agencja zaleca stosowanie tenofowiru jedynie jako elementu terapii skojarzonej ze względu na możliwość wystąpienia lekooporności wirusa HIV oraz jednocześnie nie zaleca stosowania tenofowiru w terapii skojarzonej z adefowirem, ze względu na możliwe zaburzenia funkcjonowania nerek (zmiana treści ulotki), [117]
 - dokument MHRA z 2008 roku, w którym nie zaleca się stosowania tenofowiru w terapii skojarzonej z preparatami zawierającymi substancję czynną tenofowir (Truvada®, Atripla®) oraz z preparatem Takrolimus, ze względu na możliwe zaburzenia funkcjonowania nerek, [211]
 - ostrzeżenie EMA z 2005 roku o występowaniu rzadkich działań niepożądanych, których następstwem był zgon – kwasicy mleczanowej oraz zapalenia trzustki zdiagnozowanych u pacjentów stosujących równocześnie tenofowir z didanozynę w ramach terapii antywirusowej, [212]
 - ostrzeżenie z 2003 roku, w którym firma Gilead nie zaleca stosowania tenofowiru w terapii skojarzonej z didanozyną i lamiwudyną u pacjentów z infekcją HIV ze względu na częste niepowodzenie terapii oraz rozwój lekooporności związanej z wystąpieniem mutacji wirusa HIV. [213]
 - ostrzeżenie z 2003 roku, w którym firma GlaxoSmithKline nie zaleca stosowania tenofowiru w terapii skojarzonej z abakawirem i lamiwudyną ze względu na częste niepowodzenie terapii [214]

Dodatkowo odnaleziono informacje o zmianach treści ulotki informacyjnej zaaprobowanych przez FDA:

- W 2008 roku do ulotki informacyjnej zostały dodane ostrzeżenia o możliwości wystąpienia:
 - poważnego i ostrego **nasilenia objawów zapalenia wątroby** po zaprzestaniu terapii tenofowirem [117]
 - **nadmiernego gromadzenia lub redystrybucji tkanki tłuszczowej** w populacji pacjentów z infekcją HIV leczonych skojarzoną terapią antyretrowirusową uwzględniającą tenofowir, [117]
 - **kwasicy mleczanowej i ciężkiej hepatomegalii** ze stłuszczeniem, również śmiertelnej, u pacjentów leczonych analogami nukleotydów, w tym tenofowirem, [215]
 - **rozmiękania kości**, związanego z zaburzeniami czynności kanalika bliższego. [215]
- W 2009 roku wydano zalecenia monitorowania klirensu kreatyniny u pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia nerkowe podczas terapii adefowirem. [216]
- W 2011 roku dodano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia chorób autoimmunologicznych, które mogą pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia:
 - choroba Gravesa,
 - zapalenie wielomięśniowe,
 - zespół Guillain-Barre. [217]
- W 2012 roku wydano zalecenia kontroli gęstości mineralnej kości zarówno u dorosłych oraz dzieci, u których w przeszłości występowały patologiczne złamania kości lub występują dodatkowe czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy lub utraty tkanki kostnej. [218]
- W 2013 roku dodano ostrzeżenie, w którym nie zaleca się stosowania terapii skojarzonej z preparatem Stribild, zawierającym substancję czynną tenofowir. [219]

Adefowir

Odnaleziono 3 ostrzeżenia zamieszczone na stronach FDA, dotyczące **stosowania adefowiru z innymi lekami**, których zapisy uwzględniono w treści ulotki informacyjnej:

- dokument z 2008 roku, w którym FDA zaleca stosowanie terapii skojarzonej, tj. adefowiru z lamiwudyną u pacjentów z infekcją HBV, u których wystąpiła lekooporność na lamiwudynę w celu obniżenia ryzyka wystąpienia lekooporności na adefowir [220]
- dokumenty z 2009 oraz 2012 roku, w którym FDA nie zaleca równoczesnego stosowania adefowiru z preparatami zawierającymi tenofowir. [221, 222]
- ostrzeżenia FDA o zmianach treści ulotki informacyjnej w 2012 roku dotyczące możliwości wystąpienia zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej tj. miopatii, rozmiękczenia kości objawiającego się bólem kości i zwiększoną podatnością na złamania. [222]

Entekawir

Odnaleziono następujące ostrzeżenia wydane przez EMA, MHRA i FDA, spośród których jedno wydane przez FDA stanowiło podstawę do zmiany treści ulotki informacyjnej:

- ostrzeżenia z 2007 roku, w których wszystkie wspomniane wyżej instytucje nie zalecają stosowania entekawiru bez równoczesnej wysokoaktywnej terapii antyretrowirusowej u pacjentów z koinfekcją HIV/HBV ze względu na możliwość wystąpienia lekoopornych mutacji wirusa HIV, [223–225]
- dokumenty z 2008 i 2010 roku, w których FDA informuje o uzupełnieniu treści ulotki informacyjnej o ostrzeżenia dotyczące możliwości wystąpienia **kwasy mleczanowej i ciężkiej hepatomegalii** ze sftuszczeniem, których następstwem może być zgon. Przypadki wystąpienia opisanych wyżej działań niepożądanych raportowano u pacjentów stosujących AN w monoterapii jak i w skojarzeniu z lekami antyretrowirusowymi. [226] Kwasyca mleczanowa była często raportowana wraz z dekompensacją czynności wątroby, innymi poważnymi schorzeniami lub ekspozycją na leki. [227]

Lamiwudyna

Odnaleziono następujące ostrzeżenia wydane przez FDA, MHRA związane ze **stosowaniem lamiwudyny w połączeniu z innymi lekami**:

- dokument z 1999 roku, w którym MHRA informuje o wystąpieniu chorób mitochondrialnych u noworodków, których matki zakażone wirusem HIV stosowały zidowudynę w skojarzeniu z lamiwudyną. Nie stwierdzono jednak związku pomiędzy stosowaną terapią i występowaniem zaburzeń mitochondrialnych u noworodków. [228]
- ostrzeżenia z 2003 roku, w których firmy Gilead i GlaxoSmithKline nie zalecają stosowania lamiwudyny w terapii skojarzonej z tenofowirem i abakawirem/didanozyną u pacjentów z koinfekcją HIV/HBV (opisane poprzednio). [213, 214].

Dodatkowo w ramach przeszukania doniesień dotyczących bezpieczeństwa odnaleziono komunikat Komitetu Doradczego ds. Szkodliwych Reakcji Leków (ADRAC) z 2008 roku wydany przez TGA, ostrzegający przed ryzykiem wystąpienia ostrej niewydolności wątroby, na skutek zatrzymania terapii tenofowirem, adefowirem, entekawirem, lamiwudyną oraz telbiwudyną. Zgodnie z informacjami podanymi przez ADRAC, u takich pacjentów występuje wysokie prawdopodobieństwo konieczności transplantacji narządu. [229]

9. WNIOSKI KOŃCOWE

Porównanie bezpośrednie: TDF vs ADV

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których nie stwierdzono lekooporności, tenofovir jest lekiem skuteczniejszym niż adefowir, a różnicę w sile interwencji pomiędzy preparatami należy uznać za istotną klinicznie. W populacji HBeAg(-) tenofovir w porównaniu z adefowirem zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi wirusologicznej (zanik HBV DNA poniżej progu detekcji), jak również szansę uzyskania poprawy histologicznej z jednoczesną redukcją poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji (I-rzędowy punkt końcowy). Obie interwencje wykazały natomiast porównywalną skuteczność w odniesieniu do odpowiedzi biochemicznej oraz poprawy histologicznej.

Dostępne dowody naukowe wskazują, iż tenofovir w 6-letnim okresie obserwacji jako jedyna opcja terapeutyczna, dostępna w leczeniu przewlekłego WZW B, nie prowadzi do wystąpienia mutacji lekoopornych.

Tenofovir oraz adefowir posiadają porównywalny profil bezpieczeństwa. W obu grupach stwierdzono zbliżone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, jak również zdarzeń o ciężkim nasileniu oraz przedwczesnego przerwaniu udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W żadnej z grup nie stwierdzono zgonów w trakcie trwania badań. Zdarzenia odnoszące się do dolegliwości żołądkowo-jelitowych, dolegliwości bólowych oraz infekcji, występowały z porównywalną częstością w obu ramionach, za wyjątkiem nudności, które częściej występowały w grupie TDF.

Porównanie pośrednie: TDF vs pozostałe komparatory

Dane z badań randomizowanych wskazują na wysoką efektywność kliniczną TDF w populacji HBeAg(-). Odsetek osób uzyskujących odpowiedź wirusologiczną (niewykrywalny poziom HBV DNA) w grupie leczonej TDF wynosił 93% po 48 tygodniach leczenia. Porównywalne efekty terapeutyczne uzyskiwano jedynie w trakcie terapii ETV (90,5%), podczas gdy zdecydowanie niższe odsetki pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA odnotowywano w trakcie terapii LAM (72%) oraz ADV (57%).

Korzyści ze stosowania TDV oraz ETV w porównaniu do pozostałych opcji są szczególnie widoczne w dłuższym horyzoncie czasowym, gdyż preparaty te cechują się wysoką barierą lekooporności. Dotychczas nie stwierdzono przypadków wystąpienia lekooporności w trakcie terapii TDF. Podczas stosowania ETV odnotowano trzy przypadki mutacji lekoopornych (<0,5%). Ryzyko wystąpienia lekooporności w przypadku LAM po roku leczenia wynosiło niespełna 15%, po czym gwałtownie wzrastało, przekraczając wartość 70% po 5 latach. W przypadku ADV ryzyko lekooporności po roku

leczenia było stosunkowo niskie (<1%), natomiast gwałtownie wzrastało w kolejnych latach do niespełna 30% po 5 latach obserwacji.

Wyniki porównania pośredniego za pomocą metody MTC w populacji łącznej obejmującej pacjentów z HBeAg(-) oraz HBeAg(+) wskazują, iż prawdopodobieństwo z jakim dana interwencja posiada najwyższą efektywność w odniesieniu do zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. w przypadku TDF wynosiło 82% i było wyższe od wartości dla pozostałych interwencji, tj. ETV (64%), LAM (34%), ADV (31%). W analizie porównawczej po 48-52 tygodniach leczenia dla TDF uzyskano wyższy iloraz szans uzyskania odpowiedzi wirusologicznej niż dla komparatorów (ADV, ETV, LAM), przy czym w dwóch ostatnich porównaniach tj. z ETV oraz LAM różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Porównanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: TDF vs pozostałe komparatory

Badania obserwacyjne przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej wśród pacjentów HBeAg(-) wskazują, iż tenofowir jest opcją skuteczniejszą niż lamiwudyna pod względem odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź wirusologiczną oraz biochemiczną. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy tenofowirem a entekawirem w zakresie odpowiedzi wirusologicznej, biochemicznej oraz serologicznej.

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, iż TDF posiada porównywalny profil bezpieczeństwa względem ETV oraz LAM w odniesieniu do działań niepożądanych związanych z przyjmowanym leczeniem, a także krwawień z żyłaków przełyku, rozwoju encefalopatii wątrobowej czy ryzyka rozwoju HCC oraz zgonów. Z kolei pacjenci leczeni LAM blisko dziesięciokrotnie częściej wymagali zmiany terapii z powodu działań niepożądanych.

10. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku uzupełniającego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 5 przeglądów systematyczne dla porównania efektywności klinicznej tenofowiru z innymi opcjami terapeutycznymi:

- Dakin 2010 [230]
- Singal 2012 [231]
- Singal 2013 [232]
- Woo 2010 [233]
- Wiens 2013 [234]

Wszystkie odnalezione opracowania włączały natomiast doniesienia dotyczące populacji łącznej bez względu na obecność antygenu HBe, przy czym w jednym z odnalezionych opracowań przeprowadzono porównanie pośrednie w populacji chorych z HBeAg(-), w którym wykazano iż TDF z najwyższym prawdopodobieństwem (94%) stanowi najskuteczniejszą opcję terapeutyczną w odniesieniu do zaniku HBV DNA oraz poprawy histologicznej (65%) po pierwszym roku terapii. [233]

W pozostałych opracowaniach wykazano, iż TDF stanowi opcję o wysokiej efektywności klinicznej w leczeniu WZW B w populacji łącznej pod względem HBeAg oraz w subpopulacji osób z dodatnim oznaczeniem antygenu HBe (Tabela 29). Jeden z przeglądów systematycznych dotyczył specyficznej populacji pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. [231]

Szczegółową charakterystykę odnalezionych opracowań wtórnych zaprezentowano w Aneksie stanowiącym załącznik do niniejszego opracowania.

Tabela 29.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Rok	Liczba pacjentów	Wnioski
[230]	2010	[redacted]	[redacted]
[231]	2012	[redacted]	[redacted]
[232]	2013	[redacted]	[redacted]
[233]	2010	[redacted]	[redacted]
[234]	2013	[redacted]	[redacted]

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

11. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza kliniczna miała za zadanie ocenę skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa tenofowiru w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz ujemnym oznaczeniem HBeAg, którzy nie byli dotąd poddani terapii za pomocą AN. Wyboru komparatorów dla tenofowiru dokonano, zgodnie z wytycznymi AOTM, kierując się dostępnością poszczególnych preparatów w warunkach polskich, a także uwzględniając wytyczne towarzystw naukowych odnośnie terapii o najwyższej efektywności. Leczenie przewlekłego WZW-B w Polsce jest finansowane w ramach programu lekowego, który pozwala na wdrożenie AN u chorych po nieskuteczności wcześniejszej terapii interferonami lub u osób z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów, przy czym w przedmiotowym wskazaniu, tj. populacji HBeAg(-), terapię pierwszego rzutu stanowi lamiwudyna. Praktyka ta wydaje się stać w sprzeczności ze stanowiskiem EMA oraz Komisji Europejskiej, które zezwoliły na stosowanie LAM pod warunkiem braku dostępności lub niemożności stosowania innego preparatu o wyższej barierze genetycznej wystąpienia lekooporności. [107, 108] Mając na uwadze wskazania rejestracyjne oraz zalecenia towarzystw naukowych Rady Przejrzystości przy AOTM zaleciła ujednoczenie dostępności terapii AN u chorych z HBeAg(-) oraz HBeAg(+). Z tego powodu w niniejszej analizie przeprowadzono porównanie TDF ze wszystkimi dostępnymi obecnie w programie lekowym preparatami z grupy AN, tj.: LAM, ADV oraz ETV, mając jednocześnie na względzie fakt, że w przypadku refundacji TDF będzie on zastępował LAM, konkurując jednocześnie z ETV, podczas gdy ADV raczej nie będzie stosowany w tym wskazaniu ze względu na wskazanie rejestracyjne, które plasuje ADV w analogiczny sposób jak LAM, tj. w sytuacji, gdy inne preparaty nie mogą być stosowane lub do terapii skojarzonej. [110]

W wyniku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT porównujące TDF bezpośrednio z ADV w populacji HBeAg(-). Nie odnaleziono natomiast danych pozwalających na bezpośrednie porównanie TDV z LAM oraz ETV. Ponadto, zidentyfikowane prace nie pozwoliły na porównanie wszystkich ocenianych opcji względem wspólnego komparatora, jak również nie było możliwe utworzenie sieci połączeń niezbędnych do porównania MTC w populacji docelowej. W związku z powyższym uznano za zasadne przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem dowodów naukowych dla populacji szerszej, obejmującej poza osobami z ujemnym odczytem antygenu HBe, również pacjentów HBeAg(+). W sumie w ramach przeszukania systematycznego zidentyfikowano 21 badań z randomizacją, obejmujących łącznie 5 301 pacjentów z dodatnim (3420 osób) lub ujemnym oznaczeniem antygenu HBe (1881 osób). Wiarygodność odnalezionych badań wg skali Jadad wahała się od niskiej (2 na 5 punktów) do wysokiej (5 na 5 punktów). Ocenę wiarygodności obniżano za brak zaślepienia oraz brak opisu metody wygenerowana kodu randomizacyjnego i/lub sposobu zaślepienia interwencji. W części prac pacjentów kwalifikowano od 16 roku życia, a średni wiek populacji docelowej wahał się od 28 do 46 lat. W większości prac analizowano przede wszystkim pacjentów nie leczonych uprzednio AN i w

żadnym przypadku odsetek pacjentów wcześniej leczonych nie przekroczył 17% łącznej populacji badania.

Dostępne wyniki porównania bezpośredniego wskazują, że TDF w populacji HBeAg(-) jest lekiem skuteczniejszym niż ADV pod względem odpowiedzi wirusologicznej, jak również odnośnie złożonego punktu końcowego, oceniającego zarówno replikację wirusa oraz zmiany histologiczne w wątrobie. Skuteczność kliniczna TDV wygląda szczególnie korzystnie również na tle wyników doniesień naukowych dla pozostałych interwencji. Odsetek osób uzyskujących redukcję poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji po rocznej terapii w przypadku TDF przekraczał 93%. Spośród ocenianych opcji jedynie ETV prowadził do zaniku HBV DNA na porównywalnym poziomie (90,5%) po roku leczenia, jednakże dynamika tego procesu wydaje się przemawiać na korzyść TDF, który indukował odpowiedź wirusologiczną u 85% chorych już w 24. tygodniu leczenia, podczas gdy w analogicznym okresie czasu w ramieniu ETV zanik HBV DNA potwierdzono jedynie u 48,5% chorych. Porównanie pośrednie w populacji łącznej obejmującej pacjentów HBeAg(-) oraz HBeAg(+) wskazało, iż TDF z prawdopodobieństwem sięgającym 82% stanowi opcję dominującą względem pozostałych AN pod względem potencjału antywirusowego. Wnioskowanie bezpośrednie dla porównania efektywności TDF względem ETV oraz LAM u pacjentów HBeAg(-) możliwe było na podstawie zidentyfikowanych badań obserwacyjnych. Wnioski uzyskane na podstawie prac przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej są spójne z wynikami porównań pośrednich i wskazują, iż w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej TDF charakteryzuje się wyższą skutecznością względem LAM oraz porównywalną w stosunku do ETV. Ponadto w populacji pacjentów z marskością wątroby, zarówno z wyrównaną oraz niewyrównaną funkcją, TDF w porównaniu z LAM zwiększa prawdopodobieństwo redukcji stanu zapalnego wątroby wyrażonej poprzez normalizację poziomu ALT.

Uzyskane w ramach niniejszej analizy wyniki dotyczące głównego punktu końcowego, jakim jest odpowiedź wirusologiczna są spójne z wynikami przeglądu systematycznego opublikowanego przez Woo i wsp. w 2010 roku, w którym stwierdzono, że TDF stanowi najskuteczniejszą opcję terapeutyczną w populacji HBeAg(-). [233] Wyniki pozostałych zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wskazują na przewagę TDF nad pozostałymi AN również w populacji łącznej pod względem HBeAg, a także w subpopulacji pacjentów HBeAg(+). Porównanie pośrednie MTC opublikowane przez Wiens i wsp. 2013 wskazuje, iż w populacji łącznej TDF posiada znamienne statystycznie wyższą aktywność przeciwwirusową w porównaniu z wszystkimi dostępnymi AN i posiada blisko 100% prawdopodobieństwo bycia najefektywniejszą opcją terapeutyczną pod względem redukcji HBV DNA poniżej progu detekcji. [234] Również wyniki przeglądu systematycznego opublikowanego przez Dakin i wsp. w 2010 roku opisują analogiczne rezultaty dla populacji HBeAg-dodatniej, jednakże w pracy tej uwzględniano wyłącznie terapię AN. [230]

Ze względu na niewielką liczbę badań opisującą zanik HBV DNA po 48-52 tygodniach terapii w populacji HBeAg(-), a także stosowanie w części badań metod o znacznie niższej czułości detekcji wirusowego DNA w ramach niniejszej analizy nie można było przeprowadzić porównania pośredniego metodą MTC w populacji docelowej. Autorzy wspomnianej pracy Woo 2010 przeprowadzili wprawdzie

porównanie pośrednie w populacji HBeAg-ujemnej, wykazując iż TDF jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w tej subpopulacji, jednakże zamieszczony opis wykonanego porównania jest nieprecyzyjny. Analiza włączonych do przeglądu Woo 2010 badań opisujących wyniki w populacji HBeAg(-) wskazuje na brak przejść tworzących sieć pomiędzy poszczególnymi interwencjami, a zatem brak możliwości przeprowadzenia obliczeń metodą MTC, co nie zostało przedyskutowane przez autorów cytowanego opracowania. Wobec braku możliwości przeprowadzenia wnioskowania pośredniego w populacji HBeAg(-) w ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównanie pośrednie bez dostosowania a także porównano interwencje w sposób ilościowy w szerszej populacji obejmującej pacjentów z WZW-B bez względu na status HBe. Wiarygodność obu analiz porównawczych jest ograniczona, a ich wyniki powinny być interpretowane z należytą ostrożnością. Porównanie bez dostosowania nie pozwala, bowiem na kontrolę czynników zakłócających o potencjalnym wpływie na uzyskiwane wyniki, do których zaliczyć można m.in. wiek pacjenta, czas trwania choroby, nasilenie zmian histologicznych, poziom HBV DNA, genotyp wirusa. [80] W związku z tym wyniki porównania surowego mogą ulec zafałszowaniu w przypadku obecności znacznej heterogeniczności pomiędzy ocenianymi pracami. Z kolei wyniki analizy ilościowej uzyskane na populacji łącznej posiadają ograniczoną wiarygodność zewnętrzną w odniesieniu do populacji HBeAg(-). Istnieją, bowiem doniesienia naukowe mówiące o różnicach w skuteczności AN w zależności od statusu HBeAg pacjentów. [22, 80] W przeprowadzonej analizie MTC wyniki dla porównania TDF względem ADF oraz ETV były spójne z wynikami badań randomizowanych (dla TDF vs ADV) oraz obserwacyjnych (TDF vs ETV). Z kolei w analizie pośredniej nie wykazano różnic pomiędzy TDF oraz LAM, co stoi w sprzeczności zarówno z wynikami porównania jakościowego na podstawie danych surowych z badań RCT, jak również z wnioskami z badań obserwacyjnych, które jednoznacznie wskazują TDF, jako terapię dominującą. Przyczyną tych rozbieżności mogą być opisane ograniczenia wiarygodności przeprowadzonego porównania pośredniego, wynikające z niewielkiej liczby dowodów naukowych, a także stosunkowo niedużej liczebności niektórych badań co prowadziło do uzyskania oszacowań o niskiej precyzji wyrażonej bardzo szerokim przedziałem ufności (OR = 12,59 [0,94; 168,35]). Należy przy tym podkreślić, iż w obu analizach: głównej oraz analizie wrażliwości miara efektu wskazywała na przewagę TDF. Mając na uwadze opisane ograniczenia porównania pośredniego należy przyjąć, iż odnalezione obserwacyjne badania porównawcze stanowią najbardziej wiarygodne źródło informacji klinicznej i umożliwiają wnioskowanie na temat wzajemnej efektywności TDF względem ETV oraz LAM.

We wszystkich włączonych pracach skuteczność interwencji oceniona została w oparciu o zastępcze punkty końcowe, opisujące zmianę parametrów wirusologicznych, serologicznych oraz biochemicznych, do których najczęściej zaliczały się obniżenie poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji, zanik oraz serokonwersja HBsAg, normalizacja ALT. Parametry te mają znaczenie kliniczne, gdyż odzwierciedlają aktywność czynnika etiologicznego w organizmie oraz wydolność i stopień uszkodzenia wątroby. Ponadto, istnieją dowody naukowe potwierdzające związek pomiędzy podwyższonym poziomem HBV DNA oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych powikłań, w tym dekompensacji funkcji wątroby, rozwoju marskości oraz raka

wątrobowokomórkowego. [68, 73, 80] Oceniane surogaty od szeregu lat adoptowane są przez międzynarodowe wytyczne do oceny efektywności terapeutycznej leków stosowanych w WZW-B i służą w praktyce klinicznej do podejmowania decyzji odnośnie dalszego sposobu postępowania z pacjentem, w związku z czym uznano za w pełni zasadne wykorzystanie ich do przeprowadzenia wnioskowania w ramach niniejszej analizy. Ze względu na istotność opisanych surogatów, zdecydowano się nie obniżać oceny siły dowodów naukowych wg GRADE analizujących zastępcze punkty końcowe z powodu ich pośredniego charakteru.

Stosowanie większości preparatów AN związane jest z ryzykiem wystąpienia lekooporności, przy czym rośnie ono wraz z czasem stosowania terapii. W przypadku LAM już w pierwszym roku leczenia można zaobserwować pojawienie się mutacji warunkujących oporność na terapię, jednakże dla pozostałych dostępnych terapii okres ten wydaje się być zbyt krótki, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski. Wobec powyższego w ramach oceny tego zjawiska korzystano zarówno z wyników badań RCT, jak również z długoterminowych kontynuacji tych prac. Wiarygodność wyników uzyskanych dla lekooporności jest ograniczona również poprzez fakt, że włączone prace różniły się znacznie pod względem metodyki, a także były reprezentatywne dla populacji łącznej pod względem HBeAg. W części badań leczenie było prowadzone zgodnie z wynikiem pierwotnej randomizacji, w innych pacjenci byli ponownie przydzielani losowo do grup, natomiast w jeszcze innych ocenianą interwencję stosowano bez względu na wynik pierwotnej randomizacji. Przykładowo, długookresową lekooporność na TDF analizowano na populacji łącznej pacjentów z dwóch badań (TDF-102 oraz TDF-103), którym po okresie 48 tygodni randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazy podawano TDF w ramach otwartej próby. W innym przypadku długookresowe badanie włączone do analizy lekooporności stanowiło kontynuację 2 prób klinicznych, z których jedna nie spełniała kryteriów włączenia do analizy podstawowej, gdyż dotyczyła porównania dwóch różnych dawek ETV. [177] Wydaje się jednak, iż w przypadku oceny lekooporności różnice metodyczne pomiędzy pracami nie wpływają w sposób istotny na uzyskiwane wyniki. W tym przypadku dużo bardziej istotne są bowiem takie aspekty jak okres interwencji oraz kompletność obserwacji, dlatego, pomimo istotnej heterogeniczności w obszarze metodyki, przedstawione wyniki dotyczące lekooporności cechują się dużą wiarygodnością oraz generalnie są spójne z rezultatami przedstawionymi w ramach wytycznych postępowania klinicznego, opublikowanych przez Australijskie Towarzystwo Gastroenterologiczne GESA [35]. Wyniki analizy lekooporności przeprowadzonej w niniejszej analizie klinicznej, a także opisanej w dokumencie opracowanym przez GESA wskazują na niskie prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji w trakcie terapii entekawirem i brak lekooporności na tenofowir w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwwirusowo. [35, 48]

Pewnym ograniczeniem analizy wydaje się być roczny horyzont czasowy, w którym analizowano skuteczność interwencji. Przyjęty 12-miesięczny okres leczenia ograniczony został długością trwania badania porównującego TDV z ADV, które stanowiło dowód naukowy o najwyższej dostępnej wiarygodności świadczący o skuteczności TDV. Ponadto większość badań dla pozostałych leków również nie wykraczała poza roczny horyzont czasowy leczenia, w związku z czym analiza

porównawcza na podstawie badań RCT w dłuższym okresie czasowym nie byłaby możliwa. Niektóre z porównawczych badań obserwacyjnych oceniały nieco dłuższe okresy leczenia, przy czym jedynie w pojedynczych pracach zaprezentowano wyniki skuteczności w okresie do 24 miesięcy. Z powodu tego ograniczenia wnioskowanie o skuteczność tenofowiru w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi w dłuższym okresie czasu obarczona jest niepewnością. Z drugiej jednak strony uzyskane w badaniach rezultaty odnoszące się do zaniku HBV DNA po 3, 6 i 12 miesiącach pokazują, iż skuteczność tenofowiru manifestuje się u chorych stosunkowo szybko i w większości przypadków utrzymuje się, a nawet narasta w czasie. Dodatkowo wyniki dostępnych badań obserwacyjnych wskazują, iż TDF niemal u wszystkich pacjentów pozwala na uzyskanie oraz utrzymanie odpowiedzi wirusologicznej nawet w 3,5-letnim horyzoncie czasowym. [208, 235, 236]

Analiza bezpieczeństwa TDF przeprowadzona została na podstawie skumulowanych wyników pochodzących z dwóch siostrzanych badań, z których jedno przeprowadzono w populacji HBeAg(-), a drugie w populacji HBeAg(+). Podejście takie uwarunkowane było zarówno dostępnością danych, jak również przesłankami merytorycznymi, gdyż profil bezpieczeństwa terapii nie zależy od obecności HBeAg, natomiast zwiększenie liczebności próby poprawia precyzję oszacowania i zwiększa wiarygodność analizy. Wyniki badań RCT wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TDF a ADV odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W badaniach obserwacyjnych również nie wykazano różnic pomiędzy TDF a pozostałymi komparatorami (ETV, LAM) odnośnie odsetka pacjentów doświadczających działań niepożądanych, natomiast w grupie LAM zamiennie częściej dochodziło do zmiany terapii ze względu na wystąpienie przełomu wirusowego.

Podsumowując, TDF w populacji HBeAg(-) stanowi opcję o wyższym potencjale przeciwwirusowym oraz zdecydowanie wyższej barierze lekooporności w porównaniu z ADV oraz LAM oraz prezentuje porównywalną skuteczność względem ETV. Profil bezpieczeństwa TDF nie różni się istotnie statystycznie od ADV, ETV i LAM, przy czym lek ten, jako jedyny spośród dostępnych preparatów AN nie powodował lekooporności w 6-letnim horyzoncie czasowym.

12. OGRANICZENIA

Na etapie analizy klinicznej natrafiono na ograniczenia wynikające z obiektywnych przyczyn, które mogą wpływać na wyniki analizy:

1. Odnalezione badanie dla TDF pozwalało jedynie na przeprowadzenie wnioskowania bezpośredniego względem ADV, natomiast wnioskowanie odnośnie względnej skuteczności w porównaniu z pozostałymi komparatorami było możliwe wyłącznie w oparciu o porównanie pośrednie oraz badania niższej wiarygodności,
2. Ze względu na niewystarczającą liczbę badań raportujących zanik HBV DNA po 48-52 tygodniach terapii nie możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego w populacji HBeAg(-), stąd zdecydowano się na porównanie pośrednie w populacji szerszej, obejmującej pacjentów HBeAg(+) oraz HBeAg(-).
3. Analiza skuteczności leczenia została oparta jedynie na zastępczych punktach końcowych (zanik HBV DNA, serokonwersja w układzie HBsAg, zanik HBsAg, poprawa histologiczna, normalizacja ALT).
4. W poszczególnych badaniach przyjęto odmienne definicje punktów końcowych, tj. zanik HBV DNA, poprawa histologiczna, normalizacja aktywności ALT. Przykładowo, w zależności od zastosowanej metody detekcji, próg wykrywalności wirusowego DNA w badaniach randomizowanych wahał się od 100 do $7,1 \times 10^5$ kopii/ml. Najczęściej jednak wynosił on 300 lub 400 kopii/ml.
5. Ograniczenia analizy wynikają z zastrzeżeń metodycznych do niektórych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia. Podczas, gdy część badań klinicznych włączonych do analizy została oceniona na poziomie wysokim (4-5 na 5 punktów w skali Jadad), wiarygodność innych była umiarkowana (3 punkty w skali Jadad) lub niska (2 punkty w skali Jadad). Ograniczenia wiarygodności wynikały głównie z braku zaślepienia lub jego opisu, a także braku opisu metod randomizacji oraz liczby pacjentów utraconych z badania.
6. Badania różniły się w obszarze analizy statystycznej. W części prac efekt terapeutyczny podawano w odniesieniu do populacji ITT, w innych natomiast w odniesieniu do zmodyfikowanej ITT lub PP. W części badań podano jedynie odsetki zdarzeń bez odniesienia się do analizowanej populacji, co wymagało przyjęcia *a priori*, iż dotyczyły one populacji ITT.
7. Okres leczenia w randomizowanych badaniach klinicznych był zbyt krótki, by na ich podstawie określić ryzyko wystąpienia istotnych dla pacjentów punktów końcowych, takich jak marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy.
8. Odsetek pacjentów z mutacją warunkującą lekooporność, zwłaszcza w długim okresie czasu, raportowano w odniesieniu do populacji ITT lub PP. W części badań tylko niewielki odsetek pacjentów poddawano badaniu na obecność mutacji (np. pacjenci, u których doszło do wznowy wirusologicznej), co mogło mieć istotny wpływ na uzyskiwane wartości ryzyka.

Zgodnie z przyjętymi przez firmę HTA Consulting zasadami numerowania kolejnych wersji analiz efektywności i raportów HTA, numer 1.0 uzyskuje ostateczna wersja analizy przed dokonaniem ewentualnych recenzji przez zewnętrznych audytorów. Wersja ostateczna, poddana recenzjom przez ekspertów „zewnętrznych”, uzyskuje numer 2.0.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Juszczak J. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B Andrzej Szczekliak (ed). *Choroby wewnętrzne* Tom 1. Kraków 2005.
2. Juszczak J. (2005) Hepatitis B: to co najważniejsze. *Przewodnik lekarza* (1):70–76.
3. Lok ASF, McMahon BJ. (2009) Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 50(3):661–662.
4. Jones J, Shepherd J, Baxter L, Gospodarevskaya E, Hartwell D, Harris P, Price A. (2009) Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis B: an updated systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 13(35):1–172, iii.
5. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, Mele A, Paumgartner G, Pietrangelo A, Rodés J, Rosenberg W, Valla D. (2003) EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J. Hepatol* 39 Suppl 1:S3–25.
6. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. (2004) Global epidemiology of hepatitis B virus. *J. Clin. Gastroenterol* 38(10 Suppl 3):S158–168.
7. (2009) Informator o WZW B. Stowarzyszenie Prometeusze available at: http://www.prometeusze.pl/19V/Informator_WZW.pdf.
8. Rosińska M, Czarkowski MP. (2009) Wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2007 roku. *Przegląd epidemiologiczny* (63):245–250.
9. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Główny Inspektorat Sanitarny. (2009) Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2008 roku. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2008/Ch_2008.pdf.
10. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Główny Inspektorat Sanitarny. (2010) Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/Ch_2009.pdf.
11. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Główny Inspektorat Sanitarny. (2011) Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2010/Ch_2010.pdf.
12. Choroby zakaźne 1.01-30.09.2013 - INF_13_09B.pdf. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF_13_09B.pdf (30.10.2013).
13. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. Dane wstępne.
14. Czarkowski, Rosi MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku.
15. Magdzik W, Czarkowski MP. (2006) Sytuacja epidemiologiczna wirusowego zapalenia wątroby typu B w Polsce w latach 1979-2004. *Przegląd epidemiologiczny* (60):471–480.
16. Kuszewski K, Czarkowski MP. (2003) Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2001 roku. *Przegląd epidemiologiczny* (57):117–23.
17. Czarkowski MP, Rosińska M. (2007) Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2005 roku. *Przegląd epidemiologiczny* (61):273–279.
18. Magdzik W, Czarkowski MP. (2006) Niespodziewany wzrost liczby zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu B i typu C w 2005 roku w Polsce. *Przegląd epidemiologiczny* (60):545–554.
19. Stępień M, Czarkowski MP. (2010) Wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2008 roku. *Przegląd epidemiologiczny* (64):239–244.
20. Stępień M, Czarkowski MP. (2013) Hepatitis B in Poland in 2011. *Przegląd Epidemiologiczny* 67(2):239–247.
21. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. (2011) Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 30 listopada 2011 r. oraz w porównywalnym okresie 2010 r. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/INF_11_11B.pdf.
22. Kołakowska-Rzadzka A, Berak H, Stańczak J, Dyda T, Horban A. (2010) Better outcome of HBe Ag (-) than HBe Ag (+) lamivudine treatment of HBV chronically infected patients. *Przegl Epidemiol* 64(1):69–71.
23. Grabarczyk P, Garmiri P, Liszewski G, Doucet D, Sulkowska E, Brojer E, Allain J-P, Polish Blood Transfusion Centres Viral Study Group. (2010) Molecular and serological characterization of hepatitis B virus genotype A and D infected blood donors in Poland. *J. Viral Hepat.* 17(6):444–452.
24. Ślusarczyk J, Białkowska J, Bucholc B. (2006) Genotypy u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z terenu centralnej Polski. *Przegląd epidemiologiczny* (60):555–561.
25. Wojewódzki Szpital Zakaźny Warszawa. Wstępna serologiczna i wirusologiczna ocena skuteczności 48-tygodniowej terapii lamiwudyną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. available at: <http://www.prometeusze.pl/lamivudyna.php> (21.11.2013).




26. Kuszewski K, Czarkowski MP. (2004) Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2002 roku. *Przegląd epidemiologiczny* (58):123–9.
27. Kuszewski K. (2005) Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2003 roku. *Przegląd epidemiologiczny* (59):297–301.
28. Czarkowski MP, Bobel D. (2008) Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2006 roku. *Przegląd epidemiologiczny* (62):317–324.
29. Kuszewski K, Świdorska H. (2002) Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2000 roku. *Przegląd epidemiologiczny* (56):319–23.
30. Stępień. (2012) Przegląd epidemiologiczny stan na 2011. available at: http://www.pzh.gov.pl/przegląd_epimed/65/Przeg%20epidem%202-2011.pdf.
31. Locarnini S. (2004) Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin. Liver Dis* 24 Suppl 1:3–10.
32. WHO. (2002) Hepatitis B. available at: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index2.html> (12.1.2010).
33. Block TM, Guo H, Guo J-T. (2007) Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis* 11(4):685–706, vii.
34. Kay A, Zoulim F. (2007) Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Res* 127(2):164–176.
35. GESA. (2010) Wytyczne GESA, Chronic hepatitis B (CHB) Recommendations. *Digestive health foundation* 1–60.
36. Lu X, Block T. (2004) Study of the early steps of the Hepatitis B Virus life cycle. *Int J Med Sci* 1(1):21–33.
37. Caruntu FA, Molagic V. (2005) CccDNA Persistence during Natural evolution of Chronic VHB Infection. *Romanian Journal of Gastroenterology* 14(4):373–377.
38. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. (2005) Hepatitis B virus: inactive carriers. *Viol. J* 2:82.
39. Craxi A, Tine F, Vinci M, Almasio P, Camma C, Garofalo G, Pagliaro L. (1991) Transmission of Hepatitis B and Hepatitis Delta Viruses in the Households of Chronic Hepatitis B Surface Antigen Carriers: A Regression Analysis of Indicators of Risk. *Am. J. Epidemiol.* 134(6):641–650.
40. Bell SJ, Lau A, Thompson A, Watson KJR, Demediuk B, Shaw G, Chen RY, Ayres A, Yuen L, Bartholomeusz A, Locarnini SA, Desmond PV. (2005) Chronic hepatitis B: recommendations for therapy based on the natural history of disease in Australian patients. *J. Clin. Virol* 32(2):122–127.
41. Pan CQ, Zhang JX. (2005) Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci* 2(1):36–40.
42. Balistreri WF. Precore and core promoter mutations in Hepatitis B virus infection. available at: www.medscape.com.
43. Łoch T, Pawińska-Zdziebłowska A, Fic MH. (2001) Polimeraza DNA wirusa zapalenia wątroby typu B. *Przegląd epidemiologiczny* (55):471–474.
44. Lai C-L, Dienstag J, Schiff E, Leung NWY, Atkins M, Hunt C, Brown N, Woessner M, Boehme R, Condreay L. (2003) Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin. Infect. Dis* 36(6):687–696.
45. EMEA. Zeffix (lamivudyna) - charakterystyka produktu leczniczego. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf.
46. EMA. (2009) Charakterystyka produktu leczniczego - Hepsera (Adefowir). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000485/WC500048079.pdf.
47. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, Plym M, Pokornowski K, Yu CF, Angus P, Ayres A, Bartholomeusz A, Sievert W, Thompson G, Warner N, et al. (2004) Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob. Agents Chemother* 48(9):3498–3507.
48. Zoulim F, Locarnini S. (2009) Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 137(5):1593–1608.e1–2.
49. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, Borroto-Esoda K, Miller MD. (2013) No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*.
50. McMahon BJ. (2006) Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. *Am. J. Gastroenterol* 101 Suppl 1:S7–12.
51. Digestive Health Foundation. (2008) Australian and New Zealand Chronic Hepatitis B (CHB) Recommendations. available at: <http://www.gesa.org.au/pdf/booklets/HepBClinical.pdf>.
52. EASL. (2009) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* (50):227–242.

53. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. (2008) Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J. Hepatol* 48(2):335–352.
54. Lavanchy D. (2004) Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral Hepat* 11(2):97–107.
55. Hsu Y-S, Chien R-N, Yeh C-T, Sheen I-S, Chiou H-Y, Chu C-M, Liaw Y-F. (2002) Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 35(6):1522–1527.
56. Manno M, Cammà C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, Miselli F, Grotola A, Ferretti I, Vecchi C, De Palma M, Villa E. (2004) Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 127(3):756–763.
57. Wong JB, Koff RS, Tinè F, Pauker SG. (1995) Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann. Intern. Med* 122(9):664–675.
58. Krawczyk M. Rak wątrobowokomórkowy *Choroby wewnętrzne* Tom 1. Kraków 2005.
59. Di Marco V, Lo Iacono O, Cammà C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G, Fuschi P, Almasio PL, Craxi A. (1999) The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 30(1):257–264.
60. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. (2001) The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J. Hepatol* 34(2):306–313.
61. Tong MJ, Blatt LM, Kao J-H, Cheng JT, Corey WG. (2006) Precore/basal core promoter mutants and hepatitis B viral DNA levels as predictors for liver deaths and hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol* 12(41):6620–6626.
62. Mazzella G, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A, Novelli V, Cipolla A, Fabbri C, Pezzoli A, Roda E. (1996) Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J. Hepatol* 24(2):141–147.
63. Benvenuto L, Chemello L, Noventa F, Fattovich G, Pontisso P, Alberti A. (1998) Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis. *Cancer* 83(5):901–909.
64. Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, Lobello S, Farinati F, Naccarato R. (1999) Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 85(10):2132–2137.
65. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. (2002) Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am. J. Gastroenterol* 97(11):2886–2895.
66. Fattovich G. (2003) Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin. Liver Dis* 23(1):47–58.
67. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. (1990) Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch. Intern. Med* 150(5):1051–1054.
68. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. (2002) Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J. Hepatol* 36(2):263–270.
69. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Chen TJ, Pao CC. (1986) Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology* 90(2):263–267.
70. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Fukuda M, Chayama K, Murashima N, Kumada H. (1998) Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J. Hepatol* 28(6):930–938.
71. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Pontisso P, Giustina G, Realdi G. (1988) Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. *Hepatology* 8(6):1651–1654.
72. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, Christensen E, Krogsgaard K, Degos F, Carneiro de Moura M. (1995) Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 21(1):77–82.
73. Hui AY, Chan HL, Leung NW, Hung LC, Chan FK, Sung JJ. (2002) Survival and prognostic indicators in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis after onset of hepatic decompensation. *J. Clin. Gastroenterol* 34(5):569–572.
74. Gładysz A, Inglot M. (2003) Interferon alfa w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby. *Przew Lek* 5:48–52.
75. Lau G, Marcellin P, Peters M. (2007) Chronic hepatitis B: a global health problem requiring coherent worldwide treatment strategies. *Hepatol Int* 1(2):316–325.
76. MZ. (2011) Terapeutyczny Program Zdrowotny - Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)-2011.
77. Juszczak J. HCV Prometeusze - ALTERNATYWA LECZENIA PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY C: NATURALNY INTERFERON alfa. available at: http://www.prometeusze.pl/alternatywa_leczenia_alfaferon.php (13.1.2010).

78. Sherman M, Shafran S, Burak K. (2007) Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma. *The Canadian Journal of Gastroenterology* (21 Supl C):5C–24C.
79. Feld JJ, Wong DKH, Heathcote EJ. (2009) Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology* 49(5 Suppl):S96–S102.
80. Wilt T, Shamlivan T, Taylor B, MacDonald R. (2008) Management of Chronic Hepatitis B. Evidence Report/Technology Assessment No. 174 (prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.). AHRQ.
81. Lai C-L, Yuen M-F. (2008) Chronic hepatitis B--new goals, new treatment. *N. Engl. J. Med* 359(23):2488–2491.
82. Yuen M-F, Wong DK-H, Fung J, Ip P, But D, Hung I, Lau K, Yuen JC-H, Lai C-L. (2008) HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 135(4):1192–1199.
83. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. (2001) Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 34(4 Pt 1):785–791.
84. Janis and Friends Hepatitis C Web Site. Biopsies. available at: <http://www.janis7hepc.com/biopsies.htm> (28.1.2010).
85. Schlichting P, Hølund B, Poulsen H. (1983) Liver biopsy in chronic aggressive hepatitis. Diagnostic reproducibility in relation to size of specimen. *Scand. J. Gastroenterol* 18(1):27–32.
86. Juszczak J, Boron-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Gładysz A, Halota W, Kryczka W, Malkowski P, Pawłowska M, Simon K. (2013) Zalecenia terapeutyczne na rok 2013: leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Przegląd Epidemiologiczny* (67):383–391.
87. NICE. (2013) Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. *National Institute for Health and Care Excellence* (CG165):1–45.
88. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen, I.F., Grem JL, Inadomi, J.M. (2009) Wytyczne NIH, Management of Hepatitis B. *Annals of Internal Medicine* 150(2):104–112.
89. Lok ASF, McMahon BJ. (2009) Wytyczne AASLD. Chronic hepatitis B update 2009. *Hepatology* 50(3):1–36.
90. (2010) Wytyczne GESA, Chronic Hepatitis B (CHB) Recommendations. *Digestive health foundation*1–60.
91. (2012) Wytyczne EASL, Management of chronic hepatitis B virus infection. *Jurnal of Hepatology*.
92. Liaw Y-F, Leung N, Piratvisuth T. (2012) Wytyczne APSAL. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int*.
93. Wiersma ST, McMahon B, Pawlotsky JM, Thio CL. (2011) Wytyczne WHO, Treatment of chronic hepatitis B virus infection in resource-constrained settings: expert panel consensus (ISSN 1478-3223). *Liver International* 755–761.
94. Coffin CS, Fung S, Mangahas M. (2012) Wytyczne CASL, Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol* 26:911–937.
95. (2013) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Minister Zdrowia available at: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_26082013.pdf.
96. (2011) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania Tenofowiru. available at: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-56-2011-tenofowir/R_45_2011_Tenofovir_wzw_B.pdf.
97. (2009) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania Tenofowiru. available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Viread-HBV_March-18-2009.pdf.
98. (2009) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Tenofowiru. available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/viread_ct_6313.pdf.
99. (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Tenofowiru. available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/viread_ct_9449.pdf.
100. (2012) Wytyczne NICE, Tenofovir disoproxil for the treatment of chronic hepatitis B (173). *National Institute for Health and Clinical Excellence*.
101. Rekomendacja NHS w sprawie finansowania Tenofowiru. available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tenofovir_disoproxil_Viread_FINAL_August_2011_amended_020211_for_website.pdf (11.1.2013).
102. (2008) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania Tenofowiru. available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/tenofovir_disoproxil_as_fumarate_Viread_FINAL_JUNE_2008_for_website.pdf.
103. (2008) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania Tenofowiru. available at: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EF57BA49355CE1CA25756D001DD1C7/\\$File/pbac-psd-tenofovir-nov08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/EF57BA49355CE1CA25756D001DD1C7/$File/pbac-psd-tenofovir-nov08.pdf).

104. (2009) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania Tenofowiru. available at: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/58EC58F6DC748992CA25765300826D65/\\$File/Completed%20Tenofovir%20VIREAD%20Gilead%20PBAC%20PSD%207-5%202009-07%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/58EC58F6DC748992CA25765300826D65/$File/Completed%20Tenofovir%20VIREAD%20Gilead%20PBAC%20PSD%207-5%202009-07%20FINAL.pdf).
105. (2013) Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-lipiec 2013). Narodowy Fundusz Zdrowia available at: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5710>.
106. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009.
107. EMA. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Zeffix (Lamiwudyna). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000242/WC500048387.pdf.
108. EMA. (2011) Charakterystyka produktu leczniczego - Lamivudine Teva (Lamiwudyna). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf.
109. Komunikat - 28 posiedzenie Rady Przejrzystości | AOTM. available at: http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=760&searched=entekawir&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1 (18.11.2013).
110. EMA. (2013) Charakterystyka produktu leczniczego - Hepsera (Adefowir dipiwoksyli). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000485/WC500048079.pdf.
111. EMA. (2013) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Hepsera. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000485/WC500048072.pdf.
112. ANDA (Generic) Drug Approvals > First-Time Generic Drug Approvals - August 2013. available at: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/drugandbiologicsapprovalreports/andagenericdrugapprovals/ucm367237.htm> (13.11.2013).
113. EMA. (2012) Charakterystyka produktu leczniczego - Baraclude (Entekawir). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000623/WC500051984.pdf.
114. EMA. (2013) Charakterystyka produktu leczniczego - Viread (Tenofowir). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf.
115. EMA. (2013) Viread_EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000419/WC500051736.pdf.
116. European Commission Approves Viread(R) for Chronic Hepatitis B | Gilead. available at: <http://www.gilead.com/news/press-releases/2008/4/european-commission-approves-vireadr-for-chronic-hepatitis-b> (20.11.2013).
117. Commissioner O of the. Drug Safety Labeling Changes - Viread (tenofowir disoproxil fumarate) Tablets August 2008. WebContent, available at: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm123269.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=adefovir&utm_content=4 (5.6.2012).
118. AOTM; Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA); Warszawa kwiecień 2009. available at: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (2.2.2010).
119. Wells GA, Shea B, Peterson J, Welch V. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (8.2.2013).
120. University of Bristol. Community Based Medicine: Mixed Treatment Comparisons. available at: <http://www.bris.ac.uk/cobm/research/mpes/mtc.html>.
121. The BUGS Project. Bayesian inference Using Gibbs Sampling. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>.
122. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. *GRADEpro*.
123. PRISMA - Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. available at: <http://www.prisma-statement.org/history.htm>.
124. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weibert F, et al. (2008) Tenofowir disoproxil fumarate versus adefowir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med* 359(23):2442–2455.
125. Rizzetto M, Marcellin P, Heathcote EJ, Sorbel J, Mondou E, Anderson J, Rousseau F. (2010) Three years of tenofowir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative and positive patients with chronic hepatitis B (study 102 and study 103). *Dig.Liver Dis.* 42:S8–S9.

126. Roberts SK, Gane EJ, Weillert F, Sievert W, George J, Strasser SI, Kronborg I, Heathcote EJ, Marcellin P, Sorbel J, Rousseau F. (2009) Safety and efficacy in lamivudine (LAM) experienced chronic hepatitis B (CHB) patients treated for 2 years with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Journal of gastroenterology and hepatology* 24:A299.
127. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Krastev Z, Jacobson IM, De Man RA, Dusheiko GM, Zeuzem S, Barnes CN, Lou L. (2011) Characterization of HBSAG kinetics and hbsag seroconversion in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Hepatology* 54:1036A.
128. Gane EJ, Marcellin P, Sievert W, Trinh HN, Shiffman ML, Washington MK, Barnes CN, Bornstein JD, Flaherty JF, Heathcote EJ. (2011) Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection in asian patients is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 54:1038A–1039A.
129. Marcellin P, Jenny Heathcote E, Corsa A, Liu Y, Miller MD, Kitrinis KM. (2011) No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg-chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 54:480A.
130. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, De Man RA, Gurel S, Borroto-Esoda K, Coombs DH, Mondou E, Anderson J. (2011) 4 year efficacy and safety of tenofovir df treatment in hbeag-negative and HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology International* 5(1):128.
131. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, De Man RA, Germanidis G, Manns M, Weillert F, Kaldas OO, Gurel S, Snow-Lampart A, Anderson J, Sorbel J, Rousseau F. (2010) Long term (3 year) efficacy, safety and resistance of Tenofovir Disoproxil Dumarate (TDF) treatment in HBeAg positive and negative patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International* 4(1):17.
132. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, Kitrinis K, Svarovskaia ES, Miller MD, Sorbel J, Heathcote J, Marcellin P, Borroto-Esoda K. (2011) No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology* 53(3):763–773.
133. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weillert F, et al. (2011) Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 140(1):132–143.
134. Gane E, Weillert F, Sievert W, George J, Strasser SI, Heathcote EJ, Marcellin P, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. (2010) Three years efficacy and safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in asians with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B, preliminary analysis. *Hepatology International* 4(1):18.
135. Elsome AM, Marcellin P, Snow-Lampart A, Chappell B, Myrick F, Schawalder J, Sorbel J, Borroto-Esoda K, Miller M. (2010) Evaluation of potential virologic resistance in HBV polymerase among subjects with persistent viremia following up to 144 weeks of therapy with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Journal of gastroenterology and hepatology* 25:A126–A127.
136. Gane EJ, Lee SS, Heathcote EJ, Sievert W, Trinh HN, Kaita KD, Younossi ZM, George J, Marcellin P, Coombs DH, Anderson J, Mondou E. (2010) Four years efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in Asians with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB), preliminary analysis. *Hepatology* 52:559A.
137. Manns M, Jeffers L, Dalekos G, Berg T, Trepo C, Roberts S, Prieto M, Rizzetto M, Marcellin P, Heathcote EJ, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Rousseau F. (2009) Safety and efficacy of 96 weeks of tenofovir disoproxil fumarate therapy in lamivudine experienced patients. *Journal of Hepatology* 50:S335.
138. Manns MP, Jeffers L, Dalekos GN, Berg T, Trepo C, Roberts SK, Prieto M, Rizzetto M, Marcellin P, Heathcote J, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Rousseau F. (2009) Safety and efficacy of 96 weeks of tenofovir disoproxil fumarate therapy in lamivudine experienced patients. *Gastroenterology* 136(5):A799.
139. Snow-Lampart A, Kitrinis KM, Chappell BJ, Myrick FT, Schawalder JC, Heathcote EJ, Marcellin P, Borroto-Esoda K. (2010) No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following up to 192 weeks of treatment in subjects monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology* 52:977A.
140. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Gurel S, Di Bisceglie AM, Odin JA, Dusheiko GM, Heathcote EJ, Borroto-Esoda K, Coombs DH, Mondou E, Anderson J. (2010) Continued efficacy and safety through 4 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (STUDY 102): Preliminary analysis. *Hepatology* 52:555A–556A.
141. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Germanidis G, Kaita KD, Kotzev I, Buggisch P, Weillert F, Trinh HN, Gurel S, Heathcote E, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Rousseau F. (2009) Three years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (Study 102); preliminary analysis. *Hepatology* 50:532A–533A.
142. Heathcote J, Gane EJ, DeMan RA, Chan S, George J, Tsai NCSC, Marcellin P, Snow-Lampart A, Coombs DH, Mondou E, Anderson J. (2010) Long term (4 year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAG-positive patients (HBeAG+) with chronic hepatitis B (study 103): Preliminary analysis e. *Hepatology* 52:556A–557A.

143. George J, Gane EJ, Sievert WS, Desmond PA, Crawford D, Roberts SK, Strasser SI, Heathcote EJ, Marcellin P, Sorbel J, Rousseau F. (2010) HBsAg kinetics of decay and baseline characteristics of HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B following 3 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology* 25:A126.
144. Gane E, Heathcote EJ, Marcellin P, Dusheiko G, Jacobson I, De Man R, Zeuzem S, Nikolaidis P, Sorbel J, Mondou E, Anderson J, Rousseau F. (2010) HBsAg kinetics of decay and baseline characteristics of HBsAg-positive patients with chronic hepatitis B following 3 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment. *Journal of Hepatology* 52:S388.
145. Heathcote E, Gane EJ, De-Man RA, Lee SS, Flisiak R, Manns MP, Tchernev KG, Kurdas   , Shiffman ML, Marcellin P, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Rousseau F. (2009) Three years of tenofovir disoproxil (TDF) treatment in HBEAG-positive patients (HBEAG +) with chronic hepatitis B (Study 103), preliminary analysis. *Hepatology* 50:533A–534A.
146. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. (2003) Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med* 348(9):808–816.
147. Marcellin P, Chang TT, Lim S, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Xiong S, Brosgart CL, Currie G. (2004) Long term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) 10 MG in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients: increasing serologic, virologic and biochemical response over time. *Hepatology* 40:655A.
148. Yang H, Westland C, Delaney W, Gibbs C, Miller M, -FryJ, Brosgart C, Xiong S. (2002) Lack of emerging resistance mutations in 467 HBeAg-and HBeAg+ patients with chronic hepatitis B receiving adefovir dipivoxil for 48 weeks [abstract]. *Journal of Hepatology* 36:137.
149. Raport FDA. Medical Review. - Adefowir. available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-449_Hepsera.cfm.
150. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. (2003) Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med* 348(9):800–807.
151. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Arterburn S, Xiong S, Currie G, Brosgart CL. (2005) Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med* 352(26):2673–2681.
152. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Brosgart CL, Borroto-Esoda K, Arterburn S, Chuck SL. (2006) Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 131(6):1743–1751.
153. Leung N, Peng C-Y, Hann H-W, Sollano J, Lao-Tan J, Hsu C-W, Lesmana L, Yuen M-F, Jeffers L, Sherman M, Min A, Mencarini K, Diva U, Cross A, Wilber R, et al. (2009) Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 49(1):72–79.
154. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI 463079. A randomized, open-label, comparative study to evaluate early viral load reductions and exploratory viral kinetics following administration of entecavir or adefovir in nucleoside-naive adults with chronic hepatitis B infection. available at: <http://ctr.bms.com/pdf//AI463079.pdf>.
155. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI463079 - Addendum 2. A randomized, open-label, comparative study to evaluate early load reductions and viral kinetics of HBV following of enetecavir or adefowir in nucleoside-naive adults with chronic hepatitis B infection. available at: <http://ctr.bms.com/pdf//AI463079Addend02.pdf>.
156. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI463079 Addendum 1-24 week. A randomized, open-label, comparative study to evaluate early viral load reductions and viral kinetics following administration of entecavir or adefovir in nucleoside-naive adults with HBeAg-antigen positive chronic hepatitis B infection. available at: <http://ctr.bms.com/pdf//AI463079Addend01.pdf>.
157. Jiang YF, He B, Ma J, Li NP, Gong GZ, Cheng D. (2012) Comparison of the antiviral effects of entecavir and adefovir dipivoxil in chronic HBV infection: a randomized control trial. *Acta Gastroenterol. Belg.* 75(0001-5644 (Print)):316–321.
158. Chen LY, Zhu LY, Yang BS, Bi MR, Yan BZ, Wang W, Ma YJ. (2012) Regulatory T-Cell Responses in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Nucleos(t)ide Analogs Compared with Healthy Subjects and Untreated Infected Individuals. *Hepatogastroenterology* 59(0172-6390 (Print)):
159. Pradeep KS, Medhi S, Asim M, Das BC, Gondal R, Kar P. (2011) Evaluation of adefovir & lamivudine in chronic hepatitis B: correlation with HBV viral kinetic, hepatic-necro inflammation & fibrosis. *Indian J Med.Res.* 133(0971-5916 (Print)):50–56.
160. He Z, Wang J, Liu K, Huang H, Du Y, Lin Z, Cai M, Feng X. (2012) Randomized trial of lamivudine, adefovir, and the combination in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 36(6):592–597.

161. Chang T-T, Lai C-L, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HSM, Carrilho FJ, Poordad F, Halota W, Horsmans Y, Tsai N, Zhang H, Tenney DJ, Tamez R, Iloeje U. (2010) Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 51(2):422–430.
162. Chang T-T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, Lok AS, Han K-H, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonno R, Apelian D. (2006) A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med* 354(10):1001–1010.
163. Gish RG, Chang T-T, Lai C-L, de Man R, Gadano A, Poordad F, Yang J, Brett-Smith H, Tamez R. (2010) Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J. Viral Hepat* 17(1):16–22.
164. Chang T-T, Chao Y-C, Gorbakov VV, Han K, Gish RG, de Man R, Cheinquer H, Bessone F, Brett-Smith H, Tamez R. (2009) Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J. Viral Hepat* 16(11):784–789.
165. Gish RG, Lok AS, Chang T-T, de Man RA, Gadano A, Sollano J, Han K-H, Chao Y-C, Lee S-D, Harris M, Yang J, Colonno R, Brett-Smith H. (2007) Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 133(5):1437–1444.
166. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI463022. A phase 3 study of the safety and antiviral activity of entecavir vs lamivudine in adults with chronic hepatitis B infection who are positive for hepatitis B e antigen. available at: <http://ctr.bms.com/pdf/AI463022.pdf>.
167. Raport FDA. Medical Review - Entekawir. available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/21797_BARACLUDE_medr.PDF.
168. Raport FDA. Statistical review(s) - Entekawir. available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/21797_BARACLUDE_medr.PDF.
169. Yao G, Chen C, Lu W, Ren H, Tan D, Wang Y, Xu D, Jiang Z, Liu J, Xu D, Macdonald L. (2007) Efficacy and safety of entecavir compared to lamivudine in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind trial in China. *Hepatol Int* 1(3):365–372.
170. Yao G, Chen C, Lu W, Ren H, Tan D, Wang Y, Xu D, Liu J, Xu D, Llamoso C. (2008) Virologic, serologic, and biochemical outcomes through 2 years of treatment with entecavir and lamivudine in nucleoside-naïve Chinese patients with chronic hepatitis B: a randomized, multicenter study. *Hepatol Int* 2(4):486–493.
171. Yao GB, Ren H, Xu DZ, Zhou XQ, Jia JD, Wang YM, Chen CW. (2010) Virological, serological and biochemical outcomes through 3 years of entecavir treatment in nucleoside-naïve chinese chronic hepatitis B patients. *J. Viral Hepatitis* 17(SUPPL. 1):51–58.
172. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI463023. A phase 3 study in China of the safety and antiviral activity of entecavir vs lamivudine in adults with chronic hepatitis B infection. available at: <http://ctr.bms.com/pdf/AI463023.pdf>.
173. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L. (2006) Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med* 354(10):1011–1020.
174. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI 463027. 52-week efficacy and cumulative safety through 16-Apr-2004. available at: <http://ctr.bms.com/pdf/AI463027.pdf>.
175. Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. (2009) Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatol Int*.
176. Tsuge M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsuhashi H, Sata M, Yokosuka O, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. (2009) Evaluation of long-term entecavir (ETV) treatment in chronic hepatitis B (CHB) patients switched from 24 weeks lamivudine (LVD) therapy. *Hepat* 3(1):131.
177. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, Hayashi N, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M. (2010) Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 52(6):791–799.
178. Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsuhashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. (2010) Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. *Hepatol.Int*. 4(3):594–600.
179. Lai C-L, Rosmawati M, Lao J, Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, Dehertogh D. (2002) Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 123(6):1831–1838.
180. Ren F-Y, Piao D-M, Piao X-X. (2007) A one-year trial of entecavir treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *World J. Gastroenterol* 13(31):4264–4267.

181. Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, Tanwandee T, Tao Q-M, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J. (2004) Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N. Engl. J. Med* 351(15):1521–1531.
182. Raport GlaxoSmithKline. Raport GlaxoSmithKline: A double-blind placebo controlled clinical end-points trial of lamivudine in patients with hepatitis B related cirrhosis. available at: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=NUCB4006&studyId=6505C78E-8EEF-4E50-8DC0-1B2BC98CD8B7&compound=lamivudine.
183. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA. (1999) Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N. Engl. J. Med* 341(17):1256–1263.
184. Raport FDA. Medical Review(s) - Lamivudyna. available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/21003_Epivir-HBV_medr_P1.pdf.
185. Raport FDA. Statistical Review(s) - Lamivudyna.
186. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condreay LD, Chien RN. (2001) Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 33(6):1527–1532.
187. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Chien RN, Dent J, Roman L, Edmundson S, Lai CL. (2000) Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 119(1):172–180.
188. Chang T-T, Lai C-L, Chien R-N, Guan R, Lim S-G, Lee C-M, Ng K-Y, Nicholls GJ, Dent JC, Leung NW. (2004) Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol. Hepatol* 19(11):1276–1282.
189. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. (1998) A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N. Engl. J. Med* 339(2):61–68.
190. C.L. Lai, Liaw YF, Leung NWY, -The-Asia-Hepatitis-Lamivudine-Study-Group-, Deslauriers M, Barnard J, Sanathanan L, Gray DF, Condreay LD. (1997) Genotypic resistance to lamivudine in a prospective, placebo-controlled multicentre study in Asia of lamivudine therapy for chronic hepatitis B infection: incidence, kinetics of emergence, and correlation with disease parameters [abstract]. *Hepatology* 26:259A.
191. Raport GlaxoSmithKline. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of Two Dosage Regimens of Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. available at: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=NUCB3009&studyId=7F8CA87E-1C05-44B3-B112-47B236EFF8BA&compound=lamivudine&type=Compound&letterrange=L-P.
192. Yao GB, Zhu M, Cui ZY, Wang BE, Yao JL, Zeng MD. (2009) A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China. *J Dig Dis* 10(2):131–137.
193. Yao GB. (2000) Management of hepatitis B in China. *J. Med. Virol* 61(3):392–397.
194. Yao G, Cui Z, Wang B, Yao J, Zeng M. (2002) An extended two-year trial of lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Chin. Med. J* 115(12):1814–1818.
195. Yao G-B, Cui Z-Y, Wang B-E, Yao J-L, Zeng M-D. (2004) A 3-year clinical trial of lamivudine in treatment of patients with chronic hepatitis B. *HBPD INT* 3(2):188–193.
196. Yao G, Wang B, Cui Z, Yao J, Zeng M. (1999) A randomized double-blind placebo-controlled study of lamivudine in the treatment of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Chin. Med. J* 112(5):387–391.
197. Raport GlaxoSmithKline. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of Lamivudine In Subjects In China With Chronic Hepatitis B Infection Followed By Long-Term (5 Years) Lamivudine Treatment. available at: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=NUCB3026&studyId=FB60B8AE-6119-46F8-8F57-11C6F229E9A3&compound=lamivudine&type=Compound&letterrange=L-P.
198. Chan HL-Y, Wang H, Niu J, Chim AM-L, Sung JJ-Y. (2007) Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir. Ther. (Lond.)* 12(3):345–353.
199. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, Hawley S, Barber J, Condreay L, Gray DF. (1999) Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 29(3):889–896.
200. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, Esteban R, Santantonio T, Heathcote EJ, Lagget M, Taak NK, Woessner MA, Gardner SD. (2005) Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J. Hepatol* 42(2):173–179.
201. Raport GlaxoSmithKline. A Study of Lamivudine in Patients With HBeAb Positive Chronic Hepatitis B Infection; Week 52 (End of Treatment) Analysis. available at: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=NUCB3014&studyId=6B777CFE-2DDF-4B45-B329-9A824B9E4B26&compound=lamivudine&type=Compound&letterrange=L-P.

202. Dogan UB, Kara B, Gumurdulu Y, Soylu A, Akin MS. (2011) Comparison of the efficiency of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International* 5(1):135.
203. Gao L, Trinh HN, Li J, Wong R, Nguyen M. (2013) Tenofovir is more effective than entecavir for achieving rapid viral suppression in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV DNA levels. *Gastroenterology* 144(5):s971.
204. Güzelbulut F, Ovünç AOK, Oetinkaya ZA, Senates E, Gökden Y, Saltürk AGD, Sezikli M, Ozkara S, Cetinkaya F. (2012) Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 59(114):477–480.
205. Horner M, Bruce MJ, Knighton S, Al-Freah M, Joshi D, Hughes S, Suddle A, Harrison PM, Agarwal K, Carey I. (2012) PMO-157 HBSAG plasma levels decline helps to predict HBEAG loss but is similar in different NUCLEOS(T)IDE analogues regimens. *Gut* 61(Suppl 2):A137–A137.
206. Burce M, Horner M, Knighton S, Joshi D, Harris P, Agarwal K, Carey I. (2012) Strong decline in HBsAg levels after virological response in a large monocentric therapy cohort: potential to select HBeAg positive chronic hepatitis B patients for finite duration? *Hepatology* 56(4):439A.
207. Mete B, Ceylan B, Ozgunes N, Gunduz A, Karaosmanoglu HK, Cagatay A, Gokturk K, Erdem L, Kocak F, Gorenek L, Aslan T, Senates E, Ozaras R, Colak O, Tabak F. (2012) Entecavir versus tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: Real-world data from the realistnull study. *Hepatology* 56:356A.
208. Tabak F, Mete B, Ceylan B, Ozgunes N, Gunduz A, Karaosmanoglu H, Cagatay A, Gokturk K, Erdem L, Kocak F, Gorenek L, Aslan T, Senates E, Ozaras R, Colak O. (2013) Entecavir versus tenofovir in treatment-naïve Chronic Hepatitis B patients: THIRD YEAR results of a Real-world Study. IDWeek Poster Abstract Session: Prevention and Treatment of Viral Infections available at: <https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper39360.html>.
209. Altinbas A, Aktas B, Basar O, Yüksel O, Ekiz F, Yılmaz B, Coban S. (2012) Is there an association between the measurement of qualitative HBsAg and virologic response in chronic HBV infection? *Ann Hepatol* 11(3):320–325.
210. Koklu S, Tuna Y, Gulsen MT, Demir M, Koksall AS, Kockar MC, Aygun C, Coban S, Ozdil K, Ataseven H, Akin E, Purnak T, Yuksel I, Ataseven H, Ibis M, et al. (2013) Long-term Efficacy and Safety of Lamivudine, Entecavir, and Tenofovir for Treatment of Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(1542-7714 (Electronic)):88–94.
211. (2008) Important renal safety information regarding the use of Viread. MHRA available at: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con025682.pdf>.
212. EMA. (2005) Efficacy and Safety concerns regarding the co-administration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF, Viread) and didanosine (ddl, Videx). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500014809.pdf.
213. FDA. (2003) High Rate of Virologic Failure in Patients with HIV Infection Treated With a Once-Daily Triple NRTI Regimen containing Didanosine, Lamivudine, and Tenofovir. available at: http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM169505.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=lamivudine&utm_content=8.
214. FDA. (2003) Early Virologic Non-Response in Patients with HIV Infection Treated With Lamivudine, Abacavir and Tenofovir. available at: http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM169506.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=lamivudine&utm_content=14.
215. Research C for DE and. Drug Safety Labeling Changes - Viread (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets November 2008. WebContent, available at: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm121082.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=viread&utm_content=4 (5.6.2012).
216. Safety Information > Viread (tenofovir disoproxil fumarate) tablets 2009. available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm190464.htm> (30.10.2013).
217. Commissioner O of the. (2011) Safety Information - Immune Reconstitution Syndrome. WebContent, available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm283152.htm> (16.1.2013).
218. Commissioner O of the. (2012) Safety Information - Viread (Tenofovir Disoproxil Fumarate) Tablets and Powder. WebContent, available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319017.htm> (16.1.2013).
219. Safety Information > Viread (Tenofovir Disoproxil Fumarate) Tablets and Oral Powder - April 2013. available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm351431.htm> (30.10.2013).
220. Commissioner O of the. Drug Safety Labeling Changes - Hepsera (adefovir dipivoxil) Tablets - May 2008. WebContent, available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety->

- RelatedDrugLabelingChanges/ucm119289.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=adefovir&utm_content=2 (5.6.2012).
221. Hepsera (adefovir dipivoxil) Tablets. available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm119289.htm> (8.7.2010).
 222. Safety Information > Hepsera (adefovir dipivoxil) tablets 30.10.2013. available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm296121.htm> (30.10.2013).
 223. EMA. (2007) PUBLIC STATEMENT BARACLUDE (entecavir) Occurrence of a resistant HIV variant in a patient co-infected with HIV and HBV.
 224. FDA. (2007) IMPORTANT DRUG WARNING - BARACLUDE. available at: http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM153959.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=entecavir&utm_content=6.
 225. MHRA. (2007) Direct Healthcare Professional Communication on the Association of BARACLUDE (entecavir) with Selection of an HIV Variant in a Patient Co-infected with HIV and HBV. available at: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2030645.pdf>.
 226. Commissioner O of the. Drug Safety Labeling Changes - Baraclude (entecavir) Tablets and Oral Solution July 2008. WebContent, available at: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm121834.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=entecavir&utm_content=5 (5.6.2012).
 227. Commissioner O of the. Drug Safety Labeling Changes - Baraclude (entecavir) Tablets and Oral Solution – December 2010. WebContent, available at: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm122819.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=entecavir&utm_content=2 (5.6.2012).
 228. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). (1999) Antiretroviral Drugs to Reduce Vertical Transmission of HIV infection. available at: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON019571> (5.6.2012).
 229. TGA. (2008) Risks of fulminant liver failure when stopping drugs for the management of hepatitis B. *Australian adverse drug reactions bulletin* 26(6):23.
 230. Dakin H, Fidler C, Harper C. (2010) Mixed treatment comparison meta-analysis evaluating the relative efficacy of nucleos(t)ides for treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Value Health* 13(8):934–945.
 231. Singal AK, Fontana RJ. (2012) Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 35(6):674–689.
 232. Singal AK, Salameh H, Kuo Y-F, Fontana RJ. (2013) Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 38(2):98–106.
 233. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DKH, Pham B, Ungar WJ, Einarson TR, Heathcote EJ, Krahn M. (2010) Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology* 139(4):1218–1229.
 234. Wiens A, Lenzi L, Venson R, Correr CJ, Rotta I, Pedrosa ML, Pontarolo R. (2013) Comparative efficacy of oral nucleoside or nucleotide analog monotherapy used in chronic hepatitis B: a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy* 33(2):144–151.
 235. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV, Margariti K, Buti M, Esteban R, Zaltron S, Vavassori A, Minola E, Vinci M, Pinzello G, Giorgini AM, et al. (2012) Tenofovir monotherapy suppressed viral suppression in most field practice, treatment-naïve patients with chronic hepatitis B followed for 3 years in a multicenter European study. *Hepatology* 56:389A.
 236. Baran B, Soyer OM, Ormeci AC, Gokturk S, Evirgen S, Bozbey HU, Akyuz F, Karaca C, Demir K, Besisik F, Onel D, Gulluoglu M, Badur S, Kaymakoglu S. (2013) Efficacy of tenofovir in patients with Lamivudine failure is not different from that in nucleoside/nucleotide analogue-naïve patients with chronic hepatitis B. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57(4):1790–1796.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
Tabela 2.	Liczba zgonów w Polsce z powodu WZW B ogółem oraz przewlekłego WZW B w latach 2001-2011	19
Tabela 3.	Występowanie geograficzne genotypów HBV [41]	22
Tabela 4.	Rodzaje odpowiedzi na leczenie	29
Tabela 5.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w przewlekłym WZW B	33
Tabela 6.	Rekomendacje wydane przez agencje HTA dotyczące stosowania leku Viread®	41
Tabela 7.	Koszty terapii lekami refundowanymi w WZW B w ramach Programu Lekowego [95]	42
Tabela 8.	Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych z PL dotyczącego leczenia przewlekłego WZW B (styczeń - lipiec 2013) [105]	43
Tabela 9.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania badań.....	57
Tabela 10.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania tenofowiru z adefowirem.....	67
Tabela 11.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania adefowiru z placebo.....	69
Tabela 12.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania adefowiru z entekawirem.....	70
Tabela 13.	Charakterystyka badania klinicznego włączonego do analizy dla porównania adefowiru z lamiwudyną	72
Tabela 14.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania entekawiru z lamiwudyną	74
Tabela 15.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy dla porównania lamiwudyny z placebo.....	76
Tabela 16.	Zestawienie odnalezionych badań w odniesieniu do charakterystyki populacji	78
Tabela 17.	Zestawienie odnalezionych badań w odniesieniu do metodyki badania	79
Tabela 18.	Zestawienie odnalezionych badań w odniesieniu do definicji zaniku HBV DNA oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi wirusologicznej w kolejnych punktach czasowych.....	82
Tabela 19.	Charakterystyka metodyki badań NRCT oceniających ETV względem komparatorów	86
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TDF względem ADV w populacji HBeAg(-)	87
Tabela 21.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania TDF względem ADV.....	88
Tabela 22.	Wyniki porównań pośrednich w odniesieniu do zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. leczenia	90
Tabela 23.	Zestawienie wyników badań RCT w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi wirusologicznej.....	92
Tabela 24.	Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia lekooporności w trakcie stosowania AN	94
Tabela 25.	Wyniki analizy porównania tenofowiru z entekawirem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.....	96
Tabela 26.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania tenofowiru z entekawirem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie badania Koklu 2013 [210]	97
Tabela 27.	Szczegółowe wyniki analizy efektywności dla porównania tenofowiru z lamiwudyną w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	98
Tabela 28.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania tenofowiru z lamiwudyną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie badania Koklu 2013 [210]	99
Tabela 29.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych	106

15. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego w przewlekłym WZW B, na podstawie polskich wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez PGE.....	
Rysunek 2. Schemat selekcji badań randomizowanych zgodnie z PRISMA.....	64
Rysunek 3. Schemat selekcji badań obserwacyjnych zgodnie z PRISMA	65