



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezisie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości nr 308/2019 z dnia 30 września 2019 roku w sprawie substancji czynnych entecavirum i tenofovirum disoproxilum we wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne entecavirum i tenofovirum disoproxilum we wskazaniach pozarejestacyjnych: profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV (ICD 10: B18.0, B18.1, B18.9, B19.0, B19.9, C22.0, C82, C83, C85, C91, C92, D45, D47, D75, Z94".

Uzasadnienie

Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie typu B (WZW B) (ICD-10: B18.1) jest chorobą wywołaną przez wirusa HBV (Hepatitis B Virus). HBV może powodować ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby, które może doprowadzić do zwłóknienia, marskości wątroby, schyłkowej niewydolności wątroby lub raka wątrobowokomórkowego. Przewlekłe zapalenie wątroby rozwija się u 90% noworodków i niemowląt oraz u 2-5% dorosłych. Wirus HBV jest 100 razy bardziej zakaźny niż wirus HIV. Zakażenie HBV może zostać wyeliminowane lub przetrwać przez całe życie. Pacjenci z nowotworami złośliwymi poddawani chemioterapii i przeszczepieniu komórek macierzystych są bardzo narażeni na reaktywację wirusowego zapalenia wątroby.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, postępowanie w przypadku profilaktyki reaktywacji WZW B, w subpopulacjach wskazanych w ocenianym programie lekowym, opiera się o podanie analogów nukleotydów/nukleozydów (NA) (wymieniane są przede wszystkim: entekawir (ETV), dizoproksyl tenofowiru (TDV) oraz także alafenamid tenofowiru). Wśród leków z grupy NA, wytyczne praktyki klinicznej wymieniają również lamiwudynę (jednak nie jest preferowana). Alafenamid tenofowiru (Vemlidy) nie jest zarejestrowany, ani refundowany w ocenianym wskazaniu (profilaktyka reaktywacji WZW typu B). Ze względu na brak odniesień w wytycznych praktyki



klinicznej dotyczących stosowania adefowiru w profilaktyce reaktywacji WZW typu B, jako jedyną technologię alternatywną dla entekawiru i tenofowiru, należy przyjąć lamiwudynę.

Analiza skuteczności

Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETV i TDF w celu profilaktyki reaktywacji HBV. W publikacjach: Siyahian 2018, Zheng 2016, Gentile 2017, Cholongitasa 2013 analizowano stosowanie ETV i TDF w subpopulacji „pacjentów poddanych transplantacji narządu/komórek krwiotwórczych”. Autorzy badań zwracali uwagę, że pacjenci, u których planowane jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządów, powinni być poddani ocenie ryzyka reaktywacji HBV, a pacjenci wysokiego ryzyka powinni otrzymywać profilaktykę antyretrowirusową w okresie okołotransplantacyjnym, aby obniżyć poziom HBV DNA przed transplantacją i obniżyć ryzyko reaktywacji po transplantacji. Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że terapia ETV i TDF, w porównaniu do LMV, jest skuteczniejszą opcją do zastosowania w profilaktyce reaktywacji HBV u pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych oraz u pacjentów po transplantacji wątroby. Stosowanie ETV i TDF w subpopulacji „pacjentów zakwalifikowanych do leczenia biologicznego związanego z wysokim lub średnim ryzykiem reaktywacji HBV” oceniano w publikacjach: Yu 2016, Hwang 2014, Perez-Alvarez 2011, Cholongitas 2018, Yang 2016, Zhang 2016, Gentile 2017. W odnalezionych przeglądach systematycznych podkreślano, że profilaktyka antyretrowirusowa jest zalecana, niezależnie od wyjściowego poziomu HBV DNA oraz statusu anty-HBs, u wszystkich pacjentów z chorobami hematologicznymi oraz przyjmujących rytuksymab, w przypadku zarażenia HBV w historii pacjenta. U pacjentów, którym podaje się immunosupresję lub chemioterapię, często dochodzi do reaktywacji wirusa HBV, dlatego profilaktyczne leczenie antywirusowe powinno być kontynuowane po zakończeniu terapii immunosupresyjnej. Dostępne dowody wskazują, że terapia profilaktyczna ETV i TDF może być najskuteczniejszą metodą zapobieganiu reaktywacji HBV oraz zmniejszania chorobowości i umieralności związanej z HBV u pacjentów poddawanych chemioterapii. Wykazano również, że ETV jest bardziej skuteczny niż LMV w ramach profilaktyki reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów, którzy są leczeni za pomocą chemioterapii lub terapii immunosupresyjnych.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi z ChPL, w badaniach klinicznych dla entekawiru u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, najczęściej stwierdzane, niezależnie od ciężkości, działania niepożądane, których związek z leczeniem entekawirem był co najmniej możliwy, to: bóle głowy (9%),

zmęczenie (6%), zawroty głowy (4%) i nudności (3%). Obserwowano również zaostrzenia zapalenia wątroby w czasie i po zaprzestaniu leczenia entekawirem. U ok. 25 % pacjentów leczonych tenofowirem z powodu WZW typu B wystąpiły działania niepożądane, z których większość miało nasilenie łagodne. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były nudności (5,4%).

Rekomendacje kliniczne

Odnalezione wytyczne wskazują na stosowanie w ocenianych subpopulacjach entekawiru i tenofowiru w celu profilaktyki reaktywacji HBV:

- w subpopulacji „pacjentów poddanych transplantacji narządu/komórek krwiotwórczych”: ETV lub TDF są zalecane przez PASL 2018, EASL 2017, AASLD 2018 i WHO 2015,
- w subpopulacji „pacjentów zakwalifikowanych do leczenia biologicznego związanego z wysokim lub średnim ryzykiem reaktywacji HBV (m.in. leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20)”: ETV lub TDF są zalecane przez PASL 2018, EASL 2017 i AASLD 2018,
- w subpopulacji „pacjentów leczonych z powodu raka wątrobowokomórkowego”: ETV lub TDF są zalecane przez PASL 2018, skojarzenie NA (m.in. ETV i TDF) i HBIG jest zalecane przez EASL 2017, natomiast AASLD 2018 i WHO 2015 opisują konieczność monitorowania rozwoju HCC (bez odniesienia do leczenia już zdiagnozowanego HCC).

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania entekawiru i tenofowiru we wnioskowanym wskazaniu (profilaktyka reaktywacji WZW typu B). W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących entekawiru oraz 13 rekomendacji dotyczących tenofowiru we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem zarejestrowanym, tj. leczeniem przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Entekawir i tenofowir finansowane są obecnie w ramach programu lekowego B.1. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1). Aktualnie leki te nie są finansowane w ramach ocenianego wskazania off-label (profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B). Z powodu braku danych dotyczących liczebności populacji docelowej oraz długości stosowania terapii poniżej przedstawiono jedynie koszty jednego dnia terapii dla jednego pacjenta leczonego entekawirem lub tenofowirem.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.928.2019.5.MN z dnia 26.08.2019 r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnych entecavirum

i tenofovirum disoproxilumwe we wskazaniu określonym w załączonym programie lekowym „Profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV (ICD 10: B18.0, B18.1, B18.9, B19.0, B19.9, C22.0, C82, C83, C85, C91, C92, D45, D47, D75, Z94”.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr: OT.4320.16.2019 „Entekawir i tenofowir we wskazaniu: profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV”. Data ukończenia: 25.09.2019 r.