



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Entekawir i tenofowir (dizoproksyl tenofowiru)**

we wskazaniu:

**profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby  
typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach  
lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie  
związane z ryzykiem reaktywacji HBV**

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

Raport nr: WS.4221.3.2022

Aneks do raportu nr OT.4320.16.2019

Data ukończenia: 22.08.2022 r.

Zastosowane skróty:

<b>AHP</b>	Acta Haematologica Polonia
<b>ALAT/ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AN</b>	analogi nukleozydów lub nukleotydów
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AVP</b>	profilaktyka przeciwwirusowa (ang. <i>antiviral prophylaxis</i> )
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>DGVS</b>	<i>Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ETV</b>	entekawir
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GFR</b>	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i> )
<b>HBIG</b>	immunoglobulina przeciw WZW typu B (ang. <i>hepatitis B immune globulin</i> )
<b>HBV</b>	zapalenie wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> )
<b>HCC</b>	rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> )
<b>HCV</b>	zapalenie wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i> )
<b>HDV</b>	zapalenie wątroby typu D (ang. <i>hepatitis D virus</i> )
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>HSCT</b>	transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>IST</b>	leczenie immunosupresyjne (ang. <i>immunosuppressive therapie</i> )
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>TAF</b>	alafenamid tenofowiru
<b>TDF</b>	fumaran dizoproksylu tenofowiru,
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>10</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	10
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	11
3.3. Badania pierwotne.....	11
3.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych.....	11
3.3.2. Wyniki badań pierwotnych .....	12
3.4. Badania wtórne .....	14
3.5. Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA .....	14
<b>4. Źródła.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>16</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	16
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	17

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy („nie dotyczy”).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem („nie dotyczy”) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2021 r. poz. 1655).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** („nie dotyczy”).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców („nie dotyczy”).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem („nie dotyczy”) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2021 r. poz. 1655).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** („nie dotyczy”).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2021 r. poz. 1598, 1641) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz.463) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu:

- nr OT.4320.16.2019, na podstawie którego została wydana opinia Rady Przejrzystości nr 308/2019, w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych 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 (ICD10: B18.0, B18.1, B18.9, B19.0, B19.9, C22.0, C82, C83, C85, C91, C92, D45, D47, D75, Z94).

Źródło: ORP 308/2019, raport: OT.4320.16.2019

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

### Zarejestrowane wskazanie

**Entekawir** wskazany jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u osób dorosłych z:

- wyrównaną czynnością wątroby, stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) i histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i (lub) zwłóknieniem wątroby;
- niewyrównaną czynnością wątroby.

Zarówno w przypadku wyrównanej czynności wątroby, jak i niewyrównanej czynności wątroby, wskazanie to opiera się na danych z badań klinicznych u pacjentów nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów z zakażeniem HBV i dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg.

**Entekawir** jest wskazany także w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV u nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat z wyrównaną czynnością wątroby, u których stwierdzono czynną replikację wirusa oraz trwale podwyższoną aktywność ALAT w surowicy lub histologicznie potwierdzony, umiarkowany do ciężkiego, stan zapalny i (lub) zwłóknienie wątroby.

**Tenofowir (dizoproksyl tenofowiru)** jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1. Jest również wskazany do leczenia młodzieży z zakażeniem HIV-1 w wieku od 12 do <18 lat, z opornością na nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.

### Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B:

Tenofowir jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych:

- z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym;
- z potwierdzoną obecnością opornego na leczenie lamiwudyną wirusa zapalenia wątroby typu B;
- z niewyrównaną czynnością wątroby.

**Tenofowir** jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa, trwale zwiększoną aktywnością ALAT w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym.

Źródło: ChPL Baraclude (entecavir), Entecavir Aurovitas (entecavir), Entecavir Polpharma (entecavir), Entekavir Adamed (entecavir), Entecavir Accord (entecavir), Entecavir Zentiva (entecavir), Viread (tenofovir disoproxil), Tenofovir disoproxil Zentiva (tenofovir disoproxil), Tenofovir disoproxil Accord (tenofovir disoproxil), Tenofovir disoproxil Aurovitas (tenofovir disoproxil), Tenofovir disoproxil Mylan (tenofovir disoproxil), Tenofovir Polpharma (tenofovir disoproxil), Tenofovir Synoptis (tenofovir disoproxil)

Obecnie, leki zawierające substancje czynne entekawir lub tenofowir (dizoproksyl tenofowiru) w przedmiotowym wskazaniu pozarejestryjnym (profilaktyka reaktywacji WZW B) są finansowane w ramach programu lekowego B.106 „*Profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV (ICD-10 B-18.0, B-18.1, B 18.9, B-19.0, B-19.9, C-22.0, C-82, C-83, C85, C91, C92, D45, D47, D75, Z-94)*”, do którego kwalifikowani są pacjenci, u których wykrywa się obecność HBsAg i/lub przeciwciał anty-HBc przy wykrywalnym lub niewykrywalnym HBV DNA:

- **poddani transplantacji narządu/komórek krwiotwórczych** lub
- zakwalifikowani do **leczenia biologicznego związanego z wysokim lub średnim ryzykiem reaktywacji HBV** (leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20, chemioterapią systemową, glikokortykosteroidami w dużych dawkach ( $\geq 20$  mg dz. > 4 tygodnie) inhibitorami kinaz tyrozynowych, inhibitorami cytokin, inhibitorami immunofilin, inhibitorami TNF-alfa oraz inhibitorami proteasomów) lub
- **leczeni z powodu raka wątrobowokomórkowego.**



## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 12.08.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych klinicznych w zakresie profilaktyki reaktywacji WZW B, opisanych w raporcie Agencji OT.4320.16.2019 z 25 września 2019 r.

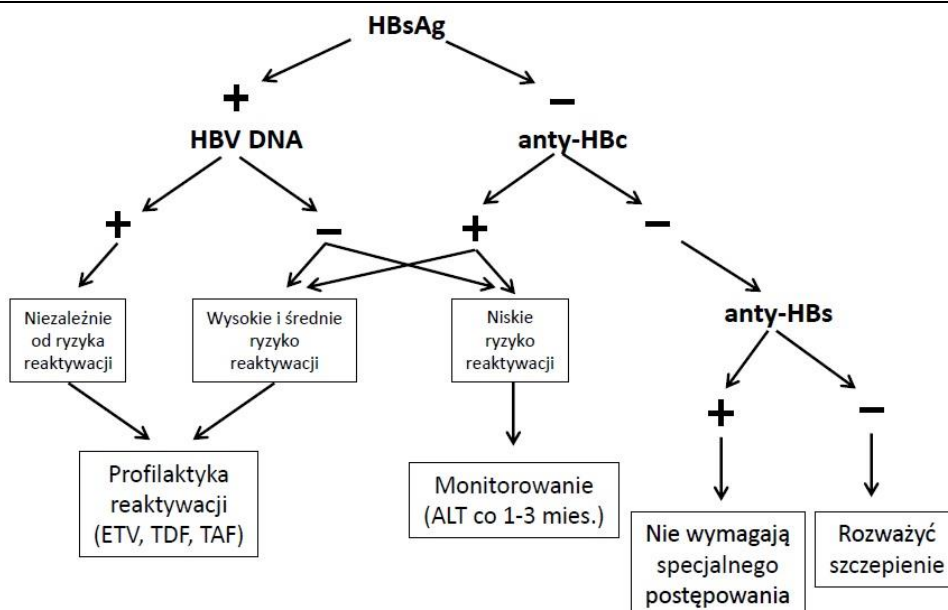
Przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network, (<https://guidelines.ebmportal.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)),
- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PASL, Polish Association for the Study of the Liver), <http://www.pasl.pl>.

Odnaleziono 2 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej odnoszące się do zagadnienia profilaktyki reaktywacji WZW B: polskie wytyczne AHP (Acta Haematologica Polonia) z 2019 r. oraz niemieckie wytyczne DGVS (Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten) z 2021 r.

Tabela 1. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>AHP 2019 Acta Haematologica Polonia  Polska  <u>Metodyka:</u> Konsensus ekspertki</p>	<p>W profilaktyce reaktywacji HBV i w leczeniu ujawnionego w trakcie immunosupresji zakażenia HBV zalecane jest stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych (AN) o silnym działaniu. Do grupy tej należą: entekawir (ETV), dizoproksyl tenofowiru (TDF) oraz alafenamid tenofowiru (TAF). Ze względu na słabsze działanie przeciwwirusowe i ryzyko selekcji szczepów opornych, lamiwudyna oraz inne AN (adefowir, telbivudyna) nie są rekomendowane, ale mogą być stosowane w sytuacji braku możliwości zastosowania ETV, TDF lub TAF.</p> <p>U wszystkich potencjalnych kandydatów do terapii zwiększających ryzyko reaktywacji należy oznaczyć HBsAg, anty-HBc-total, anty-HBs, a w przypadku wykrywalnego HBsAg dodatkowo HBV DNA. Dalsze postępowanie jest zależne od wyników wymienionych powyżej badań.</p> <p><b>Osoby HBsAg-dodatnie w przypadku wykrycia HBV DNA powinny otrzymywać profilaktycznie AN niezależnie od poziomu ryzyka reaktywacji HBV.</b> Stosowanie AN należy rozpocząć jak najwcześniej przed włączeniem terapii immunosupresyjnej, której optymalnym czasem rozpoczęcia jest moment niewykrywalności HBV DNA. Jednak uzyskanie niewykrywalności HBV DNA nie może być powodem odroczenia terapii immunosupresyjnej. W trakcie terapii immunosupresyjnej należy oznaczać HBV DNA w odstępach nie dłuższych niż 3 miesiące. Profilaktyka z zastosowaniem AN powinna być kontynuowana przez cały okres leczenia, a następnie przez przynajmniej 18 miesięcy po jego zakończeniu. Przez kolejne 12 miesięcy po zakończeniu profilaktyki reaktywacji HBV chorzy powinni być monitorowani poprzez ocenę stężenia HBV DNA w odstępach maksymalnie 3-miesięcznych.</p> <p>Chorzy HBsAg-dodatni bez wykrywalnego HBV DNA oraz HBsAg-ujemni/anty-HBc-dodatni, u których planowana jest terapia lekiem/lekami o wysokim lub średnim ryzyku reaktywacji, powinni również rozpocząć stosowanie profilaktyki reaktywacji HBV z wykorzystaniem AN według zasad przedstawionych powyżej.</p> <p>U chorych niewymagających profilaktyki reaktywacji HBV (HBsAg-dodatni bez wykrywalnego HBV DNA oraz HBsAg-ujemni/anty-HBc-dodatni leczeni preparatami o niskim ryzyku reaktywacji) w trakcie terapii immunosupresyjnej należy monitorować aktywność ALT co 1-3 miesiące. W przypadku stwierdzenia wzrostu aktywności ALT należy wykonać oznaczenie HBV DNA, a następnie jak najszybciej wdrożyć leczenie AN o szybkim działaniu (ETV, TDF, TAF). W przypadku spodziewanego dłuższego czasu oczekiwania na wynik badania HBV DNA można rozważyć włączenie AN wkrótce po stwierdzeniu wzrostu aktywności ALT.</p>



Ryc. 1. Postępowanie w zależności od ryzyka reaktywacji i statusu serologiczno-wirusologicznego

Aktualne rekomendacje międzynarodowe dotyczące chorych poddawanych autologicznej lub allogenicznej HSCT są następujące:

- Pacjenci HBsAg-dodatni, niezależnie od poziomu wirerii HBV powinni otrzymać leczenie **entekawirem** lub lamiwudyną. Leczenie należy rozpocząć co najmniej tydzień przed procedurą transplantacyjną i kontynuować przez co najmniej 1 rok po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego. Decyzja o czasie trwania leczenia powinna być podejmowana indywidualnie, a u chorych po allo-HSCT może nawet trwać bezterminowo.
- Pacjenci anti-HBc-dodatni powinni otrzymać profilaktykę przeciwwirusową przez co najmniej 18 miesięcy po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego. Zaleca się kontynuację profilaktyki do czasu rekonstrukcji immunologicznej ( $CD4^+ > 200-400$  komórek/mm<sup>3</sup>). W przypadku zakończenia profilaktyki zaleca się monitorowanie wirerii HBV przewlekłe.
- Pacjenci poddawani allo-HSCT od dawcy anti-HBc-dodatniego powinni otrzymać przewlekłe profilaktykę przeciwwirusową.
- Chorzy poddawani HSCT powinni być szczepieni przeciwko WZW typu B, a stężenie przeciwciał anti-HBs powinno być monitorowane po przeszczepieniu. Stosuje się szczepionkę rekombinowaną od 6. miesiąca po przeszczepieniu. Obowiązuje podanie 3 dawek w schemacie 0-1-2 miesięcy oraz w razie konieczności (miano anti-HBs  $< 10$  IU/ml) dawki przypominającej 20  $\mu$ g lub 40  $\mu$ g 18 miesięcy po HSCT (12 miesięcy po pierwszej dawce) z kontrolą miana po podaniu 4. dawki.
- Zaleca się szczepienie dawców w przypadku HBV-dodatniego biorcy.
- Czas trwania profilaktyki i leczenia przeciwwirusowego u chorych po HSCT nie jest jednoznacznie zdefiniowany, ponieważ zależy od stosowania leków immunosupresyjnych i od jakości rekonstrukcji immunologicznej, jednak powinien wynosić ponad 12 miesięcy.

#### DGVS 2021\*

*Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*

#### Niemcy

Metodyka: przegląd systematyczny dowodów naukowych i konsensus ekspertów

Profilaktyczne leczenie AN u pacjentów HBsAg-dodatnich leczonych lekami immunosupresyjnymi jest zalecane w celu zapobiegania reaktywacji HBV.

Leczenie profilaktyczne AN może być również konieczne u pacjentów z dodatnim wynikiem jedynie anti-HBc, a także w niektórych przypadkach u osób anti-HBs-dodatnich.

W profilaktyce reaktywacji HBV należy uwzględnić wyniki badań serologicznych (HBsAg+/anti-HBc+ lub HBsAg-/Anti-HBc+) i planowaną terapię farmakologiczną (stopień ryzyka).

- Pacjentów HBsAg-dodatnich wysokiego ryzyka (wskaźnik reaktywacji  $> 10\%$ ) oraz umiarkowanego ryzyka (wskaźnik reaktywacji 1–10%) należy leczyć przeciwwirusowo analogami nukleotydów.
- U pacjentów HBsAg-dodatnich z niskim ryzykiem ( $< 1\%$ ) powinno się przeprowadzać kontrolę co 8 tygodni, a w razie potrzeby można zastosować leczenie profilaktyczne lekami przeciwwirusowymi.
- Pacjenci HBsAg-ujemni i anti-HBc-dodatni, z planowaną agresywną terapią immunosupresyjną lub przeszczepem komórek macierzystych/szp ku kostnego powinni być leczeni przeciwwirusowo. W trakcie terapii immunosupresyjnej pacjentów z umiarkowanym lub niskim ryzykiem reaktywacji należy ściśle monitorować lub można zastosować u nich profilaktyczną terapię przeciwwirusową.
- Pacjenci HBsAg-ujemni i anti-HBc-dodatni, z planowaną miejscową terapią HCC powinni przyjmować terapię przeciwwirusową, aby zapobiegać reaktywacji HBV.

W profilaktyce reaktywacji HBV powinno się stosować bardzo silne AN (**entekawir** lub **tenofowir** (TAF lub TDF)). Terapia przeciwwirusowa powinna trwać co najmniej 6–12 miesięcy, a w przypadku leków działających



<p>na limfocyty B, co najmniej 18 miesięcy po zakończeniu leczenia.</p> <p>W przypadku zakażenia o niskim poziomie replikacji HBV przy HBeAg-ujemnym w profilaktyce WZW typu B po przeszczepie komórek macierzystych, należy zastosować terapię przeciwwirusową z użyciem AN. Profilaktykę powinno się rozpocząć najpóźniej w momencie rozpoczęcia chemioterapii mieloablacyjnej. U pacjentów z ujemnym wynikiem HBsAg po zakażeniu HBV (anty-HBc ± anty-HBs dodatni) powinno się również przeprowadzić terapię przeciwwirusową z użyciem AN, aby zapobiec reaktywacji WZW typu B po przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>U biorców anty-HBs-ujemnych profilaktykę należy prowadzić za pomocą AN. Nie powinno się prowadzić profilaktyki skojarzonej HBIG + AN. Profilaktyka z użyciem AN powinna być prowadzona w sposób ciągły. Po jej zakończeniu należy regularnie badać HBsAg i HBV DNA.</p> <p>Izolowani biorcy anty-HBs-dodatni są mniej narażeni na reaktywację HBV niż biorcy anty-HBs-ujemni. Niemniej jednak również u tych pacjentów należy prowadzić profilaktykę za pomocą AN, którą należy rozpocząć w momencie przeszczepu.</p> <p><i>Uwagi: siłę zaleceń określają użyte czasowniki: A. soll (należy) - silne zalecenie, dotyczy interwencji, które należy stosować, B. sollte (powinno się) - zalecenie dotyczące interwencji, które powinny być stosowane, O. kann (można) - zalecenia dotyczące interwencji, które można zastosować.</i></p>
--

\* tłumaczenie własne z języka niemieckiego

Skróty: ALT – aminotransferaza alaninowa, AN – analogi nukleozydów lub nukleotydydów, ETV – entekawir, HBIG – immunoglobulina przeciw WZW typu B (ang. *hepatitis B immune globulin*), HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*), HCC – rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*), HSCT – transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*), TAF – alafenamid tenofowiru, TDF – dizoproksyl tenofowiru.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dokonano aktualizacji przeglądu przeprowadzonego w 2019 roku (raport nr OT.4320.16.2019) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających entekawir lub tenofowir (dizoproksyl tenofowiru) w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym: profilaktyka reaktywacji WZW B u pacjentów po przeszczepach lub otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library, w pierwszej kolejności pod kątem odnalezienia przeglądów systematycznych z/lub bez metaanaliz (16 sierpnia 2022 r.). W związku z tym, iż nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących profilaktyki reaktywacji WZW typu B, w dniu 18 sierpnia 2022 r. dokonano przeszukania baz informacji medycznych w celu odnalezienia badań pierwotnych o najwyższym stopniu wiarygodności (badania kliniczne z randomizacją – RCT, ang. *randomized controlled trial*). Wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4320.16.2019.

Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 5.2. *Strategia wyszukiwania publikacji*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia badań z przeglądu.

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja (P)</b>	Pacjenci, u których wykrywa się obecność HBsAg i/lub przeciwciał anti-HBc przy wykrywalnym lub niewykrywalnym HBV DNA: 1. poddani transplantacji narządu/komórek krwiotwórczych lub 2. zakwalifikowani do leczenia biologicznego związanego z wysokim lub średnim ryzykiem reaktywacji HBV (leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, chemioterapią systemową, glikokortykosteroidami w dużych dawkach ( $\geq 20$ mg dz. > 4 tygodnie) inhibitorami kinaz tyrozynowych, inhibitorami cytokin, inhibitorami immunofilin, inhibitorami TNF-alfa oraz inhibitorami proteasomów) lub 3. leczeni z powodu raka wątrobowokomórkowego.	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
<b>Interwencja (I)</b>	Entekawir Tenofowir (dizoproksyl tenofowiru)	Interwencja inna niż określona w kryteriach włączenia
<b>Komparator (C)</b>	Dowolny	Nie zdefiniowano
<b>Efekty zdrowotne (O)</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż w kryterium włączenia
<b>Rodzaj badań (S)</b>	Dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych z/bez metaanalizy zdecydowano o włączeniu badań o niższym poziomie wiarygodności (badania pierwotne o najwyższym stopniu wiarygodności – RCT)	Przeglądy niesystematyczne, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne.
<b>Inne ograniczenia</b>	Prace opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4320.16.2019. Publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne jako pełne teksty publikacji.	Nie zdefiniowano

## 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających entekawir lub tenofowir (dizoproksyl tenofowiru) we wskazaniu: profilaktyka reaktywacji WZW B u pacjentów po przeszczepach lub otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W wyniku przeszukania pod kątem identyfikacji badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności (RCT) zidentyfikowano 1 badanie odnoszące się do profilaktyki reaktywacji WZW B: Toka 2020.

## 3.3. Badania pierwotne

### 3.3.1. Charakterystyka badań pierwotnych

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania pierwotnego włączonego do przeglądu na rzecz oceny skuteczności i bezpieczeństwa entekawiru i tenofowiru (dizoproksyl tenofowiru) w profilaktyce reaktywacji WZW typu B.

Tabela 3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Toka 2020</p> <p>Turcja</p> <p>Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Metodyka:</b> RCT</p> <p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności entekawiru (ETV) i fumaranu dizoproksylu tenofowiru (TDF) w profilaktyce reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne (IST).</p> <p><b>Interwencja 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ETV (0,5 mg/dobę)</li> </ul> <p><b>Interwencja 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TDF (245 mg/dobę)</li> </ul> <p>Profilaktykę kontynuowano przez 6-12 miesięcy po zakończeniu IST.</p> <p><b>Czas trwania badania:</b> Włączanie pacjentów: I 2015 – I 2018</p> <p><b>Czas obserwacji:</b> rok po zakończeniu profilaktyki</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dodatni wynik HBsAg i/lub anti-HBc IgG</li> <li>pacjenci otrzymujący IST z powodu chorób onkologicznych lub hematologicznych</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z marskością wątroby, rakiem wątrobowokomórkowym</li> <li>pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek (GFR&lt;60 ml/min)</li> <li>wiek &lt;18 r.ż.</li> <li>kobiety w ciąży</li> <li>osoby, które otrzymywały już leczenie przeciwwirusowe z powodu przewlekłego WZW typu B</li> <li>pacjenci zakażeni wirusem HIV, WZW typu C lub D</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>120 pacjentów (po 60 pacjentów w grupie ETV i TDF)</li> </ul>	<p><b>I-rzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reaktywacja zakażenia HBV lub wystąpienie zapalenia wątroby</li> <li>Wystąpienie działań niepożądanych</li> </ul> <p><b>II-rzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reaktywacja zakażenia HBV lub wystąpienie zapalenia wątroby po przerwaniu lub zaprzestaniu IST</li> <li>Wystąpienie ostrej niewydolności wątroby</li> <li>Konieczność przeszczepu wątroby</li> <li>Zgon</li> </ul>

Skróty: ETV – entekawir, GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*), HBV – zapalenie wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*), HCV – zapalenie wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*), HDV – zapalenie wątroby typu D (ang. *hepatitis D virus*), HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*), IST – leczenie immunosupresyjne (ang. *immunosuppressive therapy*), RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*), TDF – fumaran dizoproksylu tenofowiru.

### 3.3.2. Wyniki badań pierwotnych

#### Toka 2020

Spośród wszystkich pacjentów, 41 pacjentów (67,2%) w grupie ETV i 36 pacjentów (61%) w grupie TDF zakończyło profilaktykę przeciwwirusową w okresie 6-12 miesięcy po zakończeniu IST. Całkowity czas trwania profilaktyki przeciwwirusowej wyniósł  $14,6 \pm 4,7$  miesiąca w ramieniu ETV i  $14,2 \pm 4,8$  miesiąca w ramieniu TDF ( $p=0,4$ ). W każdym z ramion u jednego pacjenta wykonano przeszczep szpiku kostnego, u pacjentów tych utrzymywano profilaktykę przeciwwirusową w okresie badania.

Bazowy wynik badania HBV-DNA był dodatni u 20 pacjentów z ramienia ETV (8 z wysokim ryzykiem reaktywacji) i u 23 pacjentów z ramienia TDF (9 z wysokim ryzykiem reaktywacji). U 12 pacjentów bazowe HBV -DNA wyniosło  $>2000$  IU/ml tj. u 7 pacjentów (11,7%) w ramieniu ETV (4 z wysokim ryzykiem reaktywacji) i 5 pacjentów (8,3%) w ramieniu TDF (3 z wysokim ryzykiem reaktywacji).

Średni czas trwania profilaktyki przeciwwirusowej (AVP, ang. *antiviral prophylaxis*) po zakończeniu chemioterapii wynosił  $11,1 \pm 2,1$  miesiąca w grupie ETV i  $10,8 \pm 2,2$  miesiąca w grupie TDF. Spośród 41 pacjentów w ramieniu ETV, 2 zmarło, 1 pacjent przeszedł przeszczep szpiku kostnego oraz 1 pacjent otrzymał chemioterapię z powodu nawrotu choroby podstawowej, natomiast u pozostałych 37 pacjentów możliwa była obserwacja przez 1 rok po odstawieniu ETV. Jeden pacjent w ramieniu TDF otrzymał chemioterapię z powodu nawrotu choroby podstawowej, a pozostałych 35 pacjentów można było obserwować przez 1 rok po odstawieniu TDF.

#### Skuteczność

##### Wyniki podczas profilaktyki przeciwwirusowej

Wszyscy pacjenci uzyskali negatywny wynik HBV-DNA w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia AVP. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami ETV i TDF pod względem średniego czasu do uzyskania ujemnego wyniku DNA ( $5,40 \pm 3,16$  vs  $5,22 \pm 3,02$  mies.;  $p=0,84$ ).

**Tabela 2. Czas do osiągnięcia negatywnego wyniku DNA w pacjentów HBV-DNA dodatnich.**

	ETV	TDF	<i>p</i>
HBV-DNA < 2000 IU/ml, <i>n</i> (range, IU/ml)	13 (2–1257)	18 (4–1863)	
Time to achieve DNA negativity, months			
3	9	12	
6	3	3	
9	0	2	
12	1	1	
Total, months (mean $\pm$ SD)	$4.38 \pm 2.63$	$4.67 \pm 2.76$	0.77
HBV-DNA > 2000 IU/ml, <i>n</i> (range, IU/ml)	7 (3657–2.482.300)	5 (3462–20.167.320)	
Time to achieve DNA negativity, months			
3	2	1	
6	1	2	
9	3	1	
12	1	1	
Total, months (mean $\pm$ SD)	$7.29 \pm 3.40$	$7.20 \pm 3.42$	0.96
Time to achieve DNA negativity (All patients), months (mean $\pm$ SD)	$5.40 \pm 3.16$	$5.22 \pm 3.02$	0.84

Podczas stosowania profilaktyki antywirusowej u żadnego pacjenta nie doszło do reaktywacji HBV. Żaden pacjent nie wymagał przerwania lub zaprzestania stosowania IST.

Wyniki po zakończeniu profilaktyki przeciwwirusowej

Po zakończeniu profilaktyki przeciwwirusowej, dodatni wynik HBV-DNA uzyskano u 4 pacjentów (10,8%) w grupie ETV i 5 pacjentów (14,3%) w grupie TDF. U żadnego z pacjentów nie rozwinęła się ostra niewydolność wątroby z powodu reaktywacji HBV.

Dziewięciu pacjentów z bazowym HBV-DNA > 2000 IU/ml obserwowano przez 12 miesięcy po zakończeniu IST. U jednego z nich (11,1%) po 6 miesiącach po zakończeniu profilaktyki przeciwwirusowej rozwinęło się ostre zakażenie HBV.

U żadnego pacjenta z grupy TDF i ETV nie zaobserwowano reaktywacji HBV w ciągu 12-miesięcznego okresu follow-up.

U żadnego z pacjentów nie odnotowano pogorszenia funkcji nerek. Wzrost poziomu kreatyniny w surowicy o  $\geq 0,3$  mg/dl wystąpił u dwóch pacjentów (5%) w ramieniu TDF i u 2 pacjentów (3,3%) w ramieniu ETV ( $p=0,65$ ). Oceniono je jako zdarzenia wtórne do leczenia immunosupresyjnego, które ustąpiły w ciągu 2 - 6 tygodni bez konieczności zmiany leku przeciwwirusowego. U żadnego z pacjentów nie wystąpił spadek poziomu fosforu w surowicy.

**Zgony/ śmiertelność**Wyniki podczas profilaktyki przeciwwirusowej

Dziewiętnastu pacjentów (31,7%) w ramieniu ETV i 22 pacjentów (36,7%) w ramieniu TDF zmarło z powodu progresji choroby podstawowej w trakcie IST. Trzech z 12 pacjentów (25%) z wysokim podstawowym HBV-DNA zmarło przed końcem okresu badania z powodu progresji chorób podstawowych.

Wyniki po zakończeniu profilaktyki przeciwwirusowej

Spośród 41 pacjentów w ramieniu ETV 2 zmarło przed zakończeniem okresu follow-up (w badaniu nie określono przyczyny zgonu), natomiast w ramieniu TDV nie odnotowano żadnego zgonu.

**Działania niepożądane**Wyniki podczas profilaktyki przeciwwirusowej

U 1 pacjenta TDF został zmieniony na ETV w 30. dniu leczenia z powodu silnego świądu i wysypki plamistej obejmującej całe ciało, a objawy ustąpiły całkowicie w ciągu 1 tygodnia.

Ponadto 10 pacjentów (16,7%) w ramieniu ETV i 14 pacjentów (23,3%) z ramienia TDF doświadczyło działań niepożądanych, które nie wymagały przerwania leczenia ( $p=0,77$ ).

**Tabela 3. Działania niepożądane leczenia przeciwwirusowego w grupie ECV i TDF.**

	ECV	TDF	<i>p</i>
Patients with at least one side effect, <i>n</i> (%)	10 (16.7)	14 (23.3)	0.77
Side effects not requiring treatment disruption			
Sleep disturbances	3	4	
Headache	3	4	
Hematuria	2	–	
Abdominal pain	1	2	
Myalgia	1	1	
Nausea	1	1	
Weakness	3	3	
Itching, rash on the skin	–	2	
Side effects requiring treatment disruption, <i>n</i> (%)	–	1 (1.7)	



**Wnioski autorów badania**

Wyniki badania wskazują, że ETV i TDF mają podobną skuteczność w profilaktyce reaktywacji HBV u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Oba leki wykazały porównywalne i łagodne działania niepożądane.

**Ograniczenia badania stwierdzone przez analityków**

Badanie obejmowało wyłącznie osoby dorosłe ( $\geq 18$  roku życia) leczone w jednym ośrodku w Turcji. Charakterystyka bazowa badanej grupy pacjentów nie odnosi się do struktury etnicznej, która potencjalnie może mieć wpływ na wyniki leczenia.

**3.4. Badania wtórne**

Nie zidentyfikowano badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, odnoszących się do profilaktyki reaktywacji WZW B u pacjentów po przeszczepach lub otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV.

**3.5. Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA**

W dniu 17.08.2022 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. bezpieczeństwa stosowania entekawiru oraz tenofowiru. Nie odnaleziono żadnych nowych komunikatów innych niż te wymienione w raporcie Agencji OT.4320.16.2019.



## 4. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
<b>AHP 2019</b>	Pawłowska M., Flisiak R., Gil L., Horban A., Hus I., Jaroszewicz J., Lech-Marańda E., Styczyński J., Profilaktyka reaktywacji zakażeń HBV – rekomendacje grupy roboczej profilaktyki reaktywacji HBV, Acta Haematologica Polonica 50(4), December 2019,192–198.
<b>DGVS 2021</b>	Cornberg M. et al., S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion, Z Gastroenterol 2021; 59: 691–776.
Badania pierwotne	
<b>Toka 2020</b>	Toka B., Koksal A. S., Eminler A. T., Tozlu M, Uslan M.I., Parla E. et al., Comparison of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir in the Prophylaxis of HBV Reactivation, Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020.
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Baraclude</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Baraclude (entecavir), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Entecavir Accord</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entecavir Accord (entecavir), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Entecavir Adamed</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entecavir Adamed (entecavir), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Entecavir Aurovitas</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entecavir Aurovitas (entecavir), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Entecavir Polpharma</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entecavir Polpharma (entecavir), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Entecavir Zentiva</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entecavir Zentiva (entecavir), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Tenofovir disoproxil Accord</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tenofovir disoproxil Accord (tenofovir disoproxil), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Tenofovir disoproxil Aurovitas</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tenofovir disoproxil Aurovitas (tenofovir disoproxil), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Tenofovir disoproxil Mylan</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tenofovir disoproxil Mylan (tenofovir disoproxil), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Tenofovir disoproxil Zentiva</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tenofovir disoproxil Zentiva (tenofovir disoproxil), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Tenofovir Polpharma</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tenofovir Polpharma (tenofovir disoproxil), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Tenofovir Synoptis</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tenofovir Synoptis (tenofovir disoproxil), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ChPL Viread</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Viread (tenofovir disoproxil), (data dostępu: 17.08.2022 r.)
<b>ORP 308/2019</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 308/2019 z dnia 30 września 2019 roku w sprawie substancji czynnych entecavirum i tenofovirum disoproxilum we wskazaniach pozarejestacyjnych
<b>OT.4320.16.2019</b>	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
<b>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.06.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.</b>	

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 44. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
<b>Entekawir</b>								
<b>1051.0, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna</b>								
Entecavir Aurovitas, tabl. powł., 0,5 mg	30 szt.	05909991363734	91,79	96,38	-	96,38	bezpłatny	0
Entecavir Polpharma, tabl. powł., 0,5 mg	30 szt.	05909991337957	410,40	430,92	-	430,92	bezpłatny	0
Entekawir Adamed, tabl. powł., 0,5 mg	30 szt.	05906414003123	361,80	379,89	-	379,89	bezpłatny	0
Entecavir Accord, tabl. powł., 0,5 mg	30 szt.	05055565742532	215,95	226,75	-	226,75	bezpłatny	0
Entecavir Zentiva, tabl. powł., 0,5 mg	30 szt.	05909991369576	87,48	91,85	-	91,85	bezpłatny	0
<b>Tenofovir</b>								
<b>1051.0, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna</b>								
Tenofovir disoproxil Zentiva, tabletki powlekane, 245 mg	30 szt.	05909991298708	275,40	289,17	-	289,17	bezpłatny	0
Tenofovir disoproxil Accord, tabl. powł., 245 mg	30 szt.	05909991330026	324,00	340,20	-	340,20	bezpłatny	0
Tenofovir disoproxil Aurovitas, tabl. powł., 245 mg	30 szt.	05909991379704	178,20	187,11	-	187,11	bezpłatny	0
Tenofovir disoproxil Mylan, tabl. powł., 245 mg	30 szt.	05902020926801	491,40	515,97	-	515,97	bezpłatny	0
Tenofovir Polpharma, tabl. powł., 245 mg	30 szt.	05909991335533	324,00	340,20	-	340,20	bezpłatny	0
Tenofovir Synoptis, tabletki powlekane, 245 mg	30 szt.	05909991374563	118,80	124,74	-	124,74	bezpłatny	0

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

## 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed (przeszukanie aktualizacyjne od 05.09.2019 r. do 16.08.2022 r.)<sup>1</sup>

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Tenofovir[Mesh]	5 180
#2	Tenofovir[Title/Abstract]	7 989
#3	9-PMPA[Title/Abstract]	1
#4	Viread[Title/Abstract]	69
#5	entecavir[Supplementary Concept]	1 826
#6	entecavir[Title/Abstract]	2 876
#7	Baraclude[Title/Abstract]	20
#8	"bms 200475"[Title/Abstract]	12
#9	(((((Tenofovir[Mesh]) OR (Tenofovir[Title/Abstract])) OR (9-PMPA[Title/Abstract])) OR (Viread[Title/Abstract])) OR (entecavir[Supplementary Concept])) OR (entecavir[Title/Abstract])) OR (Baraclude[Title/Abstract])) OR ("bms 200475"[Title/Abstract]))	10 814
#10	"Hepatitis B"[Mesh]	63 212
#11	"Hepatitis B"[Title/Abstract]	86 494
#12	("Hepatitis B"[Title/Abstract]) OR ("Hepatitis B"[Mesh])	100 856
#13	Transplants[Mesh]	30 370
#14	Transplantation[Mesh]	558 389
#15	Transplan*[Title/Abstract]	529 594
#16	Graft*[Title/Abstract]	369 656
#17	((Transplants[Mesh]) OR (Transplantation[Mesh])) OR (Transplan*[Title/Abstract]) OR (Graft*[Title/Abstract])	956 217
#18	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]	99 097
#19	"Hepatocellular Carcinomas" [Title/Abstract]	6 644
#20	Carcinomas, Hepatocellular[Title/Abstract]	25
#21	cancer*[Title/Abstract]	2 118 253
#22	Carcinoma*[Title/Abstract]	744 457
#23	"Liver Cell" [Title/Abstract]	10 720
#24	Hepatoma*[Title/Abstract]	29 995
#25	(cancer*[Title/Abstract]) OR (Carcinoma*[Title/Abstract])	2 533 544
#26	((cancer*[Title/Abstract]) OR (Carcinoma*[Title/Abstract])) AND ("Liver Cell" [Title/Abstract])	4
#27	((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinomas"[Title/Abstract])) OR (Carcinomas, Hepatocellular[Title/Abstract])) OR (Hepatoma*[Title/Abstract]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR (Carcinoma*[Title/Abstract])) AND ("Liver Cell" [Title/Abstract]))	119 161
#28	"Hepatitis B virus"[Mesh]	30 741
#29	Hepatitis[Title/Abstract]	238 574
#30	"B virus"[Title/Abstract]	51 812
#31	"B viruses"[Title/Abstract]	3 182
#32	HBV[Title/Abstract]	47 639
#33	("B viruses"[Title/Abstract]) OR ("B virus"[Title/Abstract])	54 106
#34	(Hepatitis[Title/Abstract]) AND (("B viruses"[Title/Abstract]) OR ("B virus"[Title/Abstract]))	48 822
#35	((("Hepatitis B virus"[Mesh]) OR ((Hepatitis[Title/Abstract]) AND ("B viruses"[Title/Abstract]) OR ("B virus"[Title/Abstract]))) OR (HBV [Title/Abstract]))	68 227
#36	renewal[Title/Abstract]	31 600
#37	reactivation[Title/Abstract]	36 176
#38	restoration[Title/Abstract]	111 635
#39	((restoration[Title/Abstract]) OR (reactivation[Title/Abstract])) OR (renewal[Title/Abstract])	178 436

<sup>1</sup> w związku z brakiem publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu dowodów naukowych wśród wyników przeszukania w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library, w dniu 18.08.2022 r. przeprowadzone zostało uzupełniające wyszukiwanie w kierunku badań z randomizacją. W wyniku wyszukiwania uzupełniającego bazy Medline otrzymano listę 23 publikacji, które zostały włączone do weryfikacji T/A.

#40	((((((((Tenofovir[Mesh]) OR (Tenofovir[Title/Abstract])) OR (9-PMPA[Title/Abstract])) OR (Viread[Title/Abstract])) OR (entecavir[Supplementary Concept])) OR (entecavir[Title/Abstract])) OR (Baraclude[Title/Abstract])) OR ("bms 200475"[Title/Abstract])) AND (("Hepatitis B"[Title/Abstract]) OR ("Hepatitis B"[Mesh]))	4 310
#41	((restoration[Title/Abstract]) OR (reactivation[Title/Abstract]) OR (renewal[Title/Abstract])) AND ((("Hepatitis B virus"[Mesh]) OR ((Hepatitis[Title/Abstract]) AND ("B viruses"[Title/Abstract]) OR ("B virus"[Title/Abstract])))) OR (HBV [Title/Abstract]))	2 686
#42	(((Transplants[Mesh]) OR (Transplantation[Mesh])) OR (Transplan*[Title/Abstract])) OR (Graft*[Title/Abstract])) OR (((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinomas"[Title/Abstract])) OR (Carcinomas, Hepatocellular[Title/Abstract])) OR (Hepatoma*[Title/Abstract])) OR ((cancer*[Title/Abstract]) OR (Carcinoma*[Title/Abstract])) AND ("Liver Cell" [Title/Abstract])) OR (((restoration[Title/Abstract]) OR (reactivation[Title/Abstract])) OR (renewal[Title/Abstract])) AND ((("Hepatitis B virus"[Mesh]) OR ((Hepatitis[Title/Abstract]) AND ("B viruses"[Title/Abstract]) OR ("B virus"[Title/Abstract])))) OR (HBV [Title/Abstract]))	1 066 538
#43	((((((((((((Tenofovir[Mesh]) OR (Tenofovir[Title/Abstract])) OR (9-PMPA[Title/Abstract])) OR (Viread[Title/Abstract])) OR (entecavir[Supplementary Concept])) OR (entecavir[Title/Abstract])) OR (Baraclude[Title/Abstract])) OR ("bms 200475"[Title/Abstract])) AND ((("Hepatitis B"[Title/Abstract]) OR ("Hepatitis B"[Mesh])) AND (((((Transplants[Mesh]) OR (Transplantation[Mesh])) OR (Transplan*[Title/Abstract])) OR (Graft*[Title/Abstract])) OR (((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinomas"[Title/Abstract])) OR (Carcinomas, Hepatocellular[Title/Abstract])) OR (Hepatoma*[Title/Abstract])) OR ((cancer*[Title/Abstract]) OR (Carcinoma*[Title/Abstract])) AND ("Liver Cell" [Title/Abstract])))) OR (((restoration[Title/Abstract]) OR (reactivation[Title/Abstract])) OR (renewal[Title/Abstract])) AND ((("Hepatitis B virus"[Mesh]) OR ((Hepatitis[Title/Abstract]) AND ("B viruses"[Title/Abstract]) OR ("B virus"[Title/Abstract])))) OR (HBV [Title/Abstract]))))	1 047
#44	systematic*[Title/Abstract]	617 874
#45	review*[Title/Abstract]	2 563 018
#46	(review*[Title/Abstract]) AND (systematic*[Title/Abstract])	318 368
#47	"Systematic Review" [Publication Type]	203 805
#48	((review*[Title/Abstract]) AND (systematic*[Title/Abstract])) OR ("Systematic Review" [Publication Type])	338 797
#49	Meta-Analysis[Title/Abstract]	211 076
#50	Meta Analysis[Title/Abstract]	211 076
#51	MetaAnalysis[Title/Abstract]	207 834
#52	"Meta-Analysis"[Publication Type]	165 298
#53	((("Meta-Analysis"[Publication Type]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract])	240 838
#54	(((("Meta-Analysis"[Publication Type]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract]) AND (systematic*[Title/Abstract])) OR ("Systematic Review" [Publication Type])	445 753
#55	(((("Meta-Analysis"[Publication Type]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract]) AND (systematic*[Title/Abstract])) OR ("Systematic Review" [Publication Type])) AND (((((((((((Tenofovir[Mesh]) OR (Tenofovir[Title/Abstract])) OR (9-PMPA[Title/Abstract])) OR (Viread[Title/Abstract])) OR (entecavir[Supplementary Concept])) OR (entecavir[Title/Abstract])) OR (Baraclude[Title/Abstract])) OR ("bms 200475"[Title/Abstract])) AND ((("Hepatitis B"[Title/Abstract]) OR ("Hepatitis B"[Mesh])) AND (((((Transplants[Mesh]) OR (Transplantation[Mesh])) OR (Transplan*[Title/Abstract])) OR (Graft*[Title/Abstract])) OR (((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinomas"[Title/Abstract])) OR (Carcinomas, Hepatocellular[Title/Abstract])) OR (Hepatoma*[Title/Abstract])) OR ((cancer*[Title/Abstract]) OR (Carcinoma*[Title/Abstract])) AND ("Liver Cell" [Title/Abstract])))) OR (((restoration[Title/Abstract]) OR (reactivation[Title/Abstract])) OR (renewal[Title/Abstract])) AND ((("Hepatitis B virus"[Mesh]) OR ((Hepatitis[Title/Abstract]) AND ("B viruses"[Title/Abstract]) OR ("B virus"[Title/Abstract])))) OR (HBV [Title/Abstract]))))	51
#56	(((("Meta-Analysis"[Publication Type]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (Meta Analysis[Title/Abstract])) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract]) AND (systematic*[Title/Abstract])) OR ("Systematic Review" [Publication Type])) AND (((((((((((Tenofovir[Mesh]) OR (Tenofovir[Title/Abstract])) OR (9-PMPA[Title/Abstract])) OR (Viread[Title/Abstract])) OR (entecavir[Supplementary Concept])) OR (entecavir[Title/Abstract])) OR (Baraclude[Title/Abstract])) OR ("bms 200475"[Title/Abstract])) AND ((("Hepatitis B"[Title/Abstract]) OR ("Hepatitis B"[Mesh])) AND (((((Transplants[Mesh]) OR (Transplantation[Mesh])) OR (Transplan*[Title/Abstract])) OR (Graft*[Title/Abstract])) OR (((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR ("Hepatocellular Carcinomas"[Title/Abstract])) OR (Carcinomas, Hepatocellular[Title/Abstract])) OR (Hepatoma*[Title/Abstract])) OR ((cancer*[Title/Abstract]) OR (Carcinoma*[Title/Abstract])) AND ("Liver Cell" [Title/Abstract])))) OR (((restoration[Title/Abstract]) OR (reactivation[Title/Abstract])) OR (renewal[Title/Abstract])) AND ((("Hepatitis B virus"[Mesh]) OR ((Hepatitis[Title/Abstract]) AND ("B viruses"[Title/Abstract]) OR ("B virus"[Title/Abstract])))) OR (HBV [Title/Abstract])))) Filters: English, Polish, from 2019/9/5 - 3000/12/12	21



Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (przeszukanie aktualizacyjne od 5.09.2019 r. do 16.08.2022 r.)<sup>2</sup>

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp tenofovir/	20 193
#2	tenofovir.ab,kw,ti.	14 797
#3	9-PMPA.ab,kw,ti.	0
#4	Viread.ab,kw,ti.	107
#5	1 or 2 or 3 or 4	26 467
#6	exp entecavir/	10 223
#7	entecavir.ab,kw,ti.	62 04
#8	baraclude.ab,kw,ti.	51
#9	bms 200475.ab,kw,ti.	16
#10	6 or 7 or 8 or 9	10 526
#11	5 or 10	32 615
#12	exp hepatitis B/	113 528
#13	hepatitis B.ab,kw,ti.	122 054
#14	12 or 13	153 905
#15	11 and 14	13 382
#16	exp transplants/	1 160 345
#17	exp transplantation/	1 160 345
#18	"Transplan*".ab,kw,ti.	784 670
#19	"Graft*".ab,kw,ti.	488 844
#20	16 or 17 or 19 or 19	1 305 404
#21	exp "liver cell carcinoma"/	182 690
#22	"carcinoma, hepatocellular".ab,kw,ti.	1 104
#23	"hepatocellular carcinoma".ab,kw,ti.	153 362
#24	"Hepatoma*".ab,kw,ti.	33 687
#25	"Liver Cell".ab,kw,ti.	12 521
#26	"Carcinoma*".ab,kw,ti.	963 208
#27	"cancer*".ab,kw,ti.	2 938 421
#28	26 or 27	3 448 254
#29	25 and 28	2 651
#30	21 or 22 or 23 or 24 or 29	22 099
#31	exp "Hepatitis B virus"/	59 055
#32	Hepatitis.ab,kw,ti.	322 355
#33	"B virus".ab,kw,ti.	64 546
#34	"B viruses".ab,kw,ti.	3 461
#35	HBV.ab,kw,ti.	76 154
#36	33 or 34	67 108
#37	32 and 36	61 554
#38	31 or 35 or 37	107 303
#39	renewal.ab,kw,ti.	41 978
#40	reactivation.ab,kw,ti.	48 797

<sup>2</sup> w związku z brakiem publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu dowodów naukowych wśród wyników przeszukania w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library, w dniu 18.08.2022 r. przeprowadzone zostało uzupełniające wyszukiwanie w kierunku badań z randomizacją. W wyniku wyszukiwania uzupełniającego bazy Embase otrzymano listę 73 publikacji, które zostały włączone do weryfikacji T/A.

#41	restoration.ab,kw,ti.	130 521
#42	39 or 40 or 41	219 998
#43	38 and 42	4 620
#44	20 or 30 or 43	1 508 315
#45	15 and 44	5 072
#46	"systematic* ".ab,kw,ti.	745 039
#47	"review* ".ab,kw,ti.	3 250 193
#48	46 and 47	390 401
#49	"Systematic Review".pt.	0
#50	"Systematic Review".ab,kw,ti.	286 905
#51	48 or 49 or 50	391 880
#52	"Meta-Analysis".ab,kw,ti.	270 635
#53	"MetaAnalysis".ab,kw,ti.	10 023
#54	"Meta Analysis".ab,kw,ti.	270 635
#55	"Meta-Analysis".pt.	0
#56	52 or 53 or 54 or 55	274 294
#57	51 or 56	525 154
#58	45 and 57	139
#59	(english or polish).lg.	33 429 359
#60	58 and 59	136
#61	limit 60 to dc=20190905-20220816	50

**Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (przeszukanie aktualizacyjne od 5.09.2019 r. do 16.08.2022 r.)<sup>3</sup>**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Tenofovir] explode all trees	1 309
#2	("tenofovir"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 690
#3	("9-PMPA"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	(Viread):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	109
#5	("entecavir"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	925
#6	(Baraclude):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43
#7	("bms 200475"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	4 359
#9	MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees	2 909
#10	("hepatitis B"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9 335
#11	#9 or #10	9 335
#12	#8 and #11	1 551
#13	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	12 556
#14	(transplan*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41 885
#15	(graft*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33 264
#16	#13 or #14 or #15	60 616
#17	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	2 003

<sup>3</sup> w związku z brakiem publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu dowodów naukowych wśród wyników przeszukania w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library, w dniu 18.08.2022 r. przeprowadzone zostało uzupełniające wyszukiwanie w kierunku badań z randomizacją. W wyniku wyszukiwania uzupełniającego bazy Cochrane Library otrzymano listę 39 publikacji, które zostały włączone do weryfikacji T/A.



#18	("Hepatocellular Carcinomas"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 030
#19	(cancer*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	182 868
#20	(Carcinoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45 158
#21	("Liver Cell"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 857
#22	(Hepatoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	138
#23	#19 or #20	197 590
#24	#21 and #23	2 404
#25	#17 or #18 or #22 or #24	5 833
#26	MeSH descriptor: [Hepatitis B virus] explode all trees	837
#27	(hepatitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38 561
#28	("B virus"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 704
#29	(HBV):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 633
#30	#27 and #28	3 206
#31	#26 or #29 or #30	5559
#32	(renewal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1207
#33	(reactivation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36237
#34	(restoration):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20513
#35	#32 or #33 or #34	57402
#36	#31 and #35	316
#37	#16 or #25 or #36	66066
#38	#12 and #37	266
#39	(systematic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27422
#40	(review*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	88384
#41	#39 and #40	3457
#42	("Systematic Review"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12877
#43	#41 or #42	14072
#44	("Meta-Analysis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20396
#45	("Meta Analysis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20396
#46	(MetaAnalysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12028
#47	#44 or #45 or #46	20516
#48	#43 or #47	28148
#49	#38 and #48 with Cochrane Library publication date from Sep 2019 to present	2