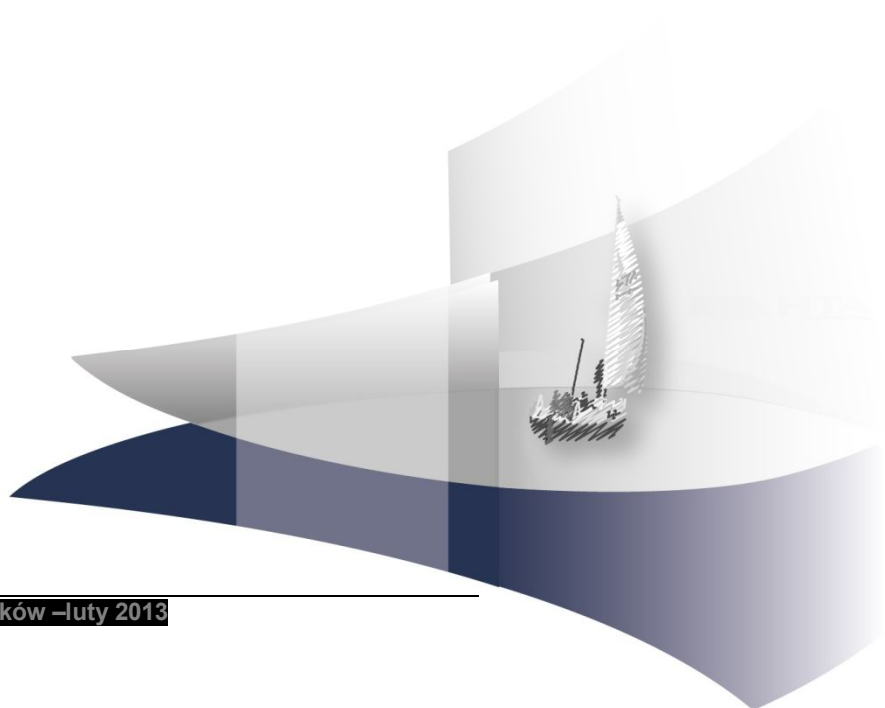




## **ANALIZA KLINICZNA**

# **ENTEKAWIR (BARACLUDE®) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U PACJENTÓW Z UJEMNYM OZNACZENIEM ANTYGENU HBE**

Wersja 1.0



Projekt zakończono: 15 lutego 2013  
Aktualizacja wyszukiwania: 14 marca 2013

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]	koordynowanie prac, opracowanie wyników, formułowanie tekstu analizy
[REDACTED])	kwalifikowanie badań do analizy, ekstrakcja wyników z badań, analiza lekooporności, opracowanie wyników, formułowanie tekstu analizy
[REDACTED]	kwalifikowanie badań do analizy, ekstrakcja wyników z badań, analiza efektywności rzeczywistej, opracowanie wyników, formułowanie tekstu analizy
[REDACTED]	charakterystyka badań klinicznych, opracowanie wyników, formułowanie tekstu analizy
[REDACTED]	charakterystyka badań klinicznych, ekstrakcja wyników z badań, opracowanie wyników

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola 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:

Bristol-Mayers Squibb  
Al. Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:  
[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>Indeks skrótów</b> .....	<b>6</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Wstęp i cel</b> .....	<b>14</b>
1.1.    Cel analizy klinicznej .....	14
1.2.    Schemat PICO .....	14
<b>2. Problem zdrowotny</b> .....	<b>15</b>
2.1.    Definicja .....	15
2.2.    Etiologia .....	15
2.2.1.    Drogi zakażenia HBV .....	15
2.2.2.    Budowa wirusa .....	16
2.2.3.    Cykl replikacji wirusa HBV .....	17
2.3.    Genotypy i mutacje wirusa HBV .....	18
2.4.    Epidemiologia .....	20
2.5.    Obraz kliniczny .....	23
2.5.1.    Objawy i rozpoznanie.....	23
2.5.2.    Przebieg choroby.....	23
2.5.3.    Markery zakażenia i ich znaczenie kliniczne .....	25
2.6.    Leczenie przewlekłego WZW B .....	29
2.6.1.    Cele terapeutyczne .....	30
2.6.2.    Strategie terapeutyczne .....	31
2.6.3.    Lekooporność w świetle konsekwencji klinicznych.....	34
2.6.4.    Odpowiedź na leczenie .....	34
2.7.    Czynniki prognostyczne i powikłania.....	35
<b>3. Charakterystyka interwencji i komparatorów</b> .....	<b>38</b>
3.1.    Entekawir (Baraclude®) .....	38
3.2.    Lamiwudyna (Zeffix, Lamivudine Teva).....	39
3.3.    Adefowir dipiwoksylu (Hepsera®) .....	41
3.4.    Tenofowir dizoproksylu (Viread®).....	42
<b>4. Metodyka analizy klinicznej</b> .....	<b>45</b>
4.1.    Schemat przeprowadzania analizy klinicznej .....	45
4.2.    Kryteria włączenia i wykluczenia.....	45

4.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy .....	45
4.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	47
4.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	47
4.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	48
4.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej.....	48
4.3.3.	Selekcja badań klinicznych.....	49
4.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych .....	50
4.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych .....	51
4.5.	Analiza statystyczna wyników.....	51
4.5.1.	Porównanie bezpośrednie.....	51
4.5.2.	Porównanie pośrednie .....	52
4.6.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	52
4.7.	Ocena siły dowodów naukowych .....	53
<b>5.</b>	<b>Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej .....</b>	<b>54</b>
5.1.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.....	57
5.1.1.	Badania randomizowane.....	57
5.1.2.	Ocena homogeniczności badań RCT.....	64
5.2.	Badania nierandomizowane .....	71
<b>6.</b>	<b>Wyniki analizy klinicznej dla skuteczności terapii.....</b>	<b>74</b>
6.1.	Porównanie ETV względem LAM.....	74
6.1.1.	Odpowiedź pacjenta na leczenie .....	74
6.1.2.	Wpływ terapii na progresję choroby .....	76
6.1.3.	Jakość życia.....	77
6.2.	Porównanie ETV względem pozostałych AN.....	77
6.2.1.	Porównanie pośrednie na podstawie badań RCT .....	77
6.2.2.	Porównanie bezpośrednie na podstawie badań nRCT.....	81
6.3.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności.....	84
<b>7.</b>	<b>Wyniki analizy klinicznej dla bezpieczeństwa terapii .....</b>	<b>87</b>
7.1.	Działania niepożądane ogółem.....	87
7.2.	Szczegółowe działania niepożądane .....	88
7.3.	Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa .....	92
<b>8.</b>	<b>Wyniki analizy klinicznej dla lekooporności na podstawie badań RCT oraz ich faz przedłużonych.....</b>	<b>93</b>
8.1.	Bariera oporności poszczególnych AN.....	93
8.2.	Skuteczność terapii AN u pacjentów bez i z lekoopornością.....	95

---

8.3.	Podsumowanie.....	96
<b>9.</b>	<b>Analiza efektywności rzeczywistej.....</b>	<b>97</b>
9.1.	Wyniki badań obserwacyjnych dla entekawiru .....	97
9.1.1.	Odpowiedź na leczenie .....	99
9.1.2.	Wpływ terapii na progresję choroby .....	102
9.1.3.	Lekooporność.....	102
9.1.4.	Podsumowanie.....	103
9.2.	Analiza stosowania się do zaleceń lekarskich w trakcie terapii poszczególnymi preparatami AN.....	104
<b>10.</b>	<b>Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....</b>	<b>108</b>
10.1.	Ocena ryzyka nefrotoksyczności.....	108
10.2.	Alerty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa terapii wydane przez organizacje ds. leków .....	111
10.3.	Specjalne środki ostrożności z ChPL.....	113
<b>11.</b>	<b>Opracowania wtórne.....</b>	<b>115</b>
<b>12.</b>	<b>Wnioski końcowe.....</b>	<b>118</b>
<b>13.</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>120</b>
<b>14.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>125</b>
<b>15.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>127</b>
<b>16.</b>	<b>Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na wymogi rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....</b>	<b>134</b>
<b>17.</b>	<b>Spis tabel.....</b>	<b>135</b>
<b>18.</b>	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>137</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ADV</b>	Adefowir
<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Aminotransferase</i> )
<b>AN</b>	Analogi nukleozydów/nukleotydów ( <i>Nucleoside/nucleotide analogues</i> )
<b>anty-HBe</b>	Przeciwciało skierowane przeciwko HBeAg
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>bdDNA</b>	Technologia oznaczania rozgałęzionego DNA ( <i>Branched DNA Assay</i> )
<b>cccDNA</b>	Kowalencyjnie zamknięty, kolisty DNA ( <i>Covalently Closed Circular DNA</i> )
<b>CCT</b>	Kontrolowane badanie kliniczne ( <i>Clinical controlled trial</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>DNA</b>	Kwas dezoksyrybonukleinowy ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
<b>eGFR</b>	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej ( <i>Estimated glomerular filtration rate</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ETC</b>	Emtricytabina
<b>ETV</b>	Entekawir
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )

<b>FMC</b>	Famciclovir
<b>HAI</b>	Indeks aktywności histopatologicznej ( <i>Histological activity index</i> )
<b>HBcAg</b>	Antygen rdzenia wirusa zapalenia wątroby typu B ( <i>HBc Antigen</i> )
<b>HBeAg</b>	Antygen e (HBe) wirusa zapalenia wątroby typu B ( <i>HBe Antigen</i> )
<b>HBsAg</b>	Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B ( <i>HBs Antigen</i> )
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
<b>HBV DNA</b>	Materiał genetyczny wirusa HBV
<b>HCC</b>	Rak wątrobowokomórkowy ( <i>Hepatocellular carcinoma</i> )
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HDV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu D ( <i>Hepatitis Virus Delta</i> )
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human immunodeficiency virus</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IgM</b>	Immunoglobulina typu M
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat</i> )
<b>IU</b>	Jednostka międzynarodowa ( <i>International Unit</i> )
<b>LAM</b>	Lamiwudyna
<b>LdT</b>	Telbiwudyna
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>MHRA</b>	Agencja ds. Produktów Ochrony Zdrowia ( <i>Healthcare Products Regulatory Agency</i> )

<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>MTC</b>	Metoda porównania pośredniego MTC ( <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
<b>NATAP</b>	Amerykański Narodowy Projekt Leczenia AIDS ( <i>National AIDS Treatment Advocacy Project</i> )
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNH</b>	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> )
<b>NNT</b>	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> )
<b>nRCT</b>	Nierandomizowane badanie kliniczne ( <i>Non-Randomized Controlled Trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>PCR</b>	Reakcja łańcuchowa polimerazy ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>PICO</b>	Schemat analizy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>QOL</b>	Jakość życia ( <i>Quality Of Life</i> )
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Bezwzględna różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RNA</b>	Kwas rybonukleinowy ( <i>Ribonucleic Acid</i> )



<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>RT-PCR</b>	PCR z odwrotną transkryptazą ( <i>Reverse Transcriptase PCR</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Severe Adverse Event</i> )
<b>SCr</b>	Stężenie kreatyniny w surowicy ( <i>Serum creatinine</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>TDF</b>	Tenofowir
<b>TH</b>	Test heterogeniczności
<b>ULN</b>	Górna granica normy ( <i>Upper Limit of Normal Range</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica ( <i>Weighted Mean Difference</i> )
<b>WZW B</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu B ( <i>Hepatitis B</i> )

## STRESZCZENIE

### Cele

Celem analizy klinicznej była ocena **skuteczności i bezpieczeństwa entekawiru (Baraclude®) w terapii** dorosłych pacjentów z **przewlekłym WZW B i ujemnym oznaczeniem antygenu HBe**, nieleczonych uprzednio AN, oraz porównanie jego efektywności względem aktualnie dostępnych w Polsce AN: **lamiwudyny** (opcja refundowana w przedmiotowym wskazaniu) oraz **adefowiru i tenofowiru** (opcje nierefundowane w przedmiotowym wskazaniu).

### Metodyka

Oceny efektywności klinicznej dokonano w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań klinicznych bezpośrednio porównujących ETV z wybranymi komparatorami lub prac oceniających poszczególne opcje ze sobą, lub ze wspólną grupą referencyjną, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. W pierwszej kolejności poszukiwano randomizowanych prób klinicznych (RCT). W przypadku braku takich danych korzystano z publikacji o niższej wiarygodności – tj. badań nierandomizowanych z grupą kontrolną (CCT) bezpośrednio porównujących oceniane opcje w populacji docelowej.

### Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 15 220 publikacji (w tym powtarzające się tytuły), na podstawie których do dalszej analizy zakwalifikowano 510 pozycji. Kryteria włączenia do analizy spełniło 11 badań pierwotnych (w tym 6 RCT oraz 5 CCT) opisanych w 18 publikacjach, wśród których w dwóch porównywano ETV z LAM (N = 721 pacjentów). Dodatkowo uwzględniono jeszcze 2 prace porównujące LAM vs PLC (N = 261 pacjentów), 1 próbę kliniczną porównującą ADV vs PLC (N = 184 pacjentów) oraz 1 publikację z porównaniem TDF vs ADV (N = 375 pacjentów). Zidentyfikowano również 5 badań CCT porównujących ETV z innymi opcjami terapeutycznymi, w tym 2 prace oceniające ETV względem ADV (N = 224 pacjentów) oraz 3 publikacje porównujące ETV względem TDF (N = 259 pacjentów). Populację włączonych badań stanowili pacjenci HBeAg(-) w wieku  $\geq 16$  lat, nieleczeni wcześniej AN, z wyrównaną czynnością wątroby.

### Badania RCT

Odnalezione badania RCT to podwójnie zaślepienie próby kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Wszystkie cechowały się bardzo dobrą lub dobrą wiarygodnością metodologiczną ocenianą w skali Jadad (4 lub 5 pkt na 5 możliwych). Najczęstszą przyczyną obniżenia punktacji był brak pełnej informacji odnośnie do utraty pacjentów z badania. Okres interwencji najczęściej wynosił 48 tyg. Jedynie w dwóch badaniach porównujących LAM z PLC zastosowano odmienny okres obserwacji, w jednym krótszy (28 tyg.), a w drugim dłuższy (104 tyg.).

### Badania CCT

Trzy spośród zidentyfikowanych badań CCT to prace retrospektywne, jedną zaprojektowano jako prospektywną, natomiast w jednej nie określono kierunku badania. Wiarygodność metodologiczną określono jako wysoką do średniej wg skali NOS (5 do 9 pkt na 9 możliwych). Okresy interwencji były zróżnicowane i wahały się od 12 (maksymalnie w części prac) do 36 mies. (mediana). Głównymi przyczynami obniżenia punktacji były niejasności związane z selekcją pacjentów do badania (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, brak informacji odnośnie do porównywalności grup) oraz brak informacji na temat utraty z badania.

### Skuteczność kliniczna

#### Wyniki dla porównania ETV względem LAM

Analiza kliniczna przeprowadzona na podstawie badań RCT wykazała, że **ETV należy uznać za lek o silnym potencjale przeciwwirusowym, wykazującym istotną statystycznie przewagę nad LAM** w zakresie odpowiedzi:

- **wirusologicznej:** RR = 1,26 [1,17; 1,35]; NNT<sub>48 tyg.</sub> = 6 [5; 8];
- **biochemicznej:** RR = 1,11 [1,02; 1,21]; NNT<sub>48 tyg.</sub> = 13 [8; 62];
- **histologicznej:** RR = 1,16 [1,03; 1,31]; NNT<sub>48 tyg.</sub> = 11 [6; 52].

Wykazano również, że **jednoczesny zanik HBV DNA i normalizację ALT** osiągał istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie ETV niż w ramieniu LAM (RR = 1,10 [1,02; 1,18]; NNT<sub>48 tyg.</sub> = 14 [8; 49]). **Odpowiedź serologiczna**, wyrażona zanikiem HBsAg raportowana była u jednego pacjenta w grupie ETV oraz jednego w grupie LAM. U żadnego z leczonych nie obserwowano **dekompensacji wątroby**, a przypadki **HCC** raportowano sporadycznie (2 w grupie ETV i 3 w ramieniu LAM), przy czym wg autorów badania nie wynikały one z nieskuteczności terapii, gdyż stwierdzono je w krótkim okresie czasu od rozpoczęcia leczenia.

#### Porównanie ETV względem pozostałych AN – badania RCT

Z uwagi na heterogeniczność metodyczną pomiędzy badaniami oraz różnice w definicji punktów końcowych przeprowadzono wyłącznie porównanie pośrednie jakościowe bez dostosowania. Wyniki odnalezionych badań RCT wskazują, iż wszystkie oceniane preparaty są terapiami o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do **odpowiedzi wirusologicznej**. Ponadto z porównania bezpośredniego wynika, że ETV jest terapią skuteczniejszą od LAM, a TDF jest skuteczniejszy niż ADV. Najwyższy odsetek odpowiedzi wirusologicznych uzyskiwano przy pomocy ETV i TDF (>90%), natomiast mniejszy, gdy stosowano ADV (51% do 63%) czy LAM (73%).

W odniesieniu do **odpowiedzi biochemicznej**, zarówno LAM jak i ADV, wykazują istotną statystycznie przewagę nad PLC, zaś ETV przeważa znamienne statystycznie nad LAM. Najwyższy odsetek odpowiedzi biochemicznych uzyskano u pacjentów leczonych ETV (79%), przy czym dla pozostałych leków były one zbliżone i wynosiły 76% dla TDF, 75% dla ADV oraz 72% w grupie leczonej LAM.

Wszystkie oceniane AN są terapiami o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do **odpowiedzi histologicznej**. Najwyższy odsetek odpowiedzi uzyskiwano przy pomocy ETV i TDF (≥70%), natomiast nieco mniejszy, gdy stosowano ADV (66%) czy LAM (61%).

### Porównanie ETV względem pozostałych AN – badania CCT

Uzyskane wyniki wskazują, że **ETV wykazuje znamiennej statystycznie przewagę nad ADV** w zakresie odpowiedzi wirusologicznej (RR = 1,29 [1,11; 1,49]; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 6 [4;12]) oraz biochemicznej (RR = 1,23 [1,07; 1,42]; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 7 [4; 17]). **Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETV oraz TDF** pod względem odpowiedzi wirusologicznej (RR = 0,98 [0,85; 1,13]).

#### Bezpieczeństwo kliniczne

Wyniki **analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT** wykazały, że stosowanie AN (LAM lub ADV) zamiast PLC nie zwiększa ryzyka wystąpienia dowolnego działania niepożądanego, w tym także: ciężkiego, poważnego oraz prowadzącego do utraty z badania. Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wykazała, że ADV zwiększał ryzyko bólów brzucha, ale posiadał bardziej korzystny niż PLC profil w zakresie parametrów biochemicznych. W związku z tym w obu przypadkach, zarówno LAM, jak również ADV, opcje te należy uznać za leki o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

**Na podstawie badań RCT** nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ETV oraz LAM odnośnie do ryzyka wystąpienia dowolnego działania niepożądanego, w tym także: ciężkiego, poważnego oraz prowadzącego do utraty z badania. W grupie ETV wyższe było jedynie ryzyko biegunki (RR = 2,02 [1,13; 3,62]; NNH<sub>52-56tyg.</sub> = 35 [19; 184]) oraz nieprawidłowości w zakresie niektórych parametrów laboratoryjnych (poziom bilirubiny, poziom amylazy, która mogła mieć związek z leczeniem), przy braku istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń. Wobec powyższego profil bezpieczeństwa ETV należy uznać za akceptowalny.

Porównanie bezpieczeństwa **ETV względem ADV przeprowadzane na podstawie badań CCT** wykazało, że lek ten wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem skoków ALT aniżeli ADV. W odniesieniu do pozostałych punktów, jakie raportowano w publikacjach, nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami. Badania CCT **nie wykazały znamienych statystycznie różnic pomiędzy ETV oraz TDF** odnośnie do profilu bezpieczeństwa. Należy jednak dodać, że z uwagi na małe liczebności prób, wyniki badań CCT nie pozwalają na pełną ocenę profilu bezpieczeństwa.

#### Analiza dla lekooporności na podstawie badań RCT i faz extension

Analizę lekooporności przeprowadzono na podstawie wyników 16 badań RCT oraz ich faz przedłużonych, odnalezionych w toku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej. Ich wyniki wskazują, że **lekami o najkorzystniejszym profilu w zakresie bariery genetycznej do powstawania oporności na terapię są ETV (<1% po 4 latach) oraz TDF (0% po 5 latach)**. Wyższy odsetek pacjentów lekoopornych raportowano w trakcie terapii ADV (29% po 5 latach), zaś zdecydowanie najwyższy podczas leczenia LAM (>70% po 5 latach). Ocenie poddano również wpływ lekooporności na skuteczność kolejnych linii terapii, wykazując że stosowanie preparatów AN, takich jak ETV, ADV lub TDF, u pacjentów z lekoopornością, związane jest ze zdecydowanie mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi wirusologicznej niż stosowanie tych leków u pacjentów uprzednio nieleczonych AN (25% vs 67%).

#### Analiza efektywności rzeczywistej

Analiza danych z 13 badań nieeksperymentalnych przeprowadzonych na łącznej próbie ponad 2 tys. pacjentów wykazała, że efekty terapeutyczne obserwowane w trakcie terapii ETV w warunkach rzeczywistej praktyki

klinicznej są zbliżone (odpowiedź wirusologiczna) lub nawet lepsze w porównaniu z rezultatami badań randomizowanych (odpowiedź serologiczna i biochemiczna). Po 12 mies. leczenia odpowiedź wirusologiczną uzyskało 91% pacjentów, odsetki te rosły w kolejnych latach terapii, osiągając 97% w trzecim i 99% w czwartym roku terapii. U żadnego spośród 1488 leczonych pacjentów nie doszło do wystąpienia lekooporności, niezależnie od czasu trwania terapii. Wyniki raportowane w poszczególnych pracach były stosunkowo jednorodne, co potwierdzało wysoką skuteczność leku w dużym stopniu niezależną od charakterystyki wyjściowej populacji (wyjściowego poziomu HBV DNA, średniego wieku, obecności powikłań) oraz warunków prowadzenia terapii (warunki eksperymentalne vs rzeczywista praktyka kliniczna). Jednocześnie analiza *compliance* dowiodła, że pacjenci są znamienne statystycznie bardziej skłoni do nieprzerywania terapii i zachowywania adherencji do zaleceń terapeutycznych podczas stosowania AN rekomendowanych w I linii leczenia (ETV, TDF), niż w przypadku terapii LAM oraz ADV.

#### **Poszerzona analiza bezpieczeństwa**

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że ETV cechuje się korzystniejszym wpływem na funkcję nerek niż ADV oraz zbliżonym do pozostałych ocenianych AN, tj. TDF i LAM. Spośród ocenianych AN największe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, związanych z funkcjonowaniem nerek, mierzone redukcją wartości współczynnika eGFR i/lub wzrostem poziomu kreatyniny w surowicy towarzyszyło terapii ADV. Zebrane alerty i ostrzeżenia wydane przez agencje zajmujące się monitorowaniem bezpieczeństwa leków wskazują także na możliwość wystąpienia zaostrzeń zapalenia wątroby oraz kwasicy mleczanowej podczas terapii AN.

#### **Wnioski końcowe**

W pierwszej linii leczenia pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe ETV jest lekiem o istotnie statystycznie silniejszym potencjale przeciwwirusowym niż LAM, jedyna terapia aktualnie objęta finansowaniem ze środków publicznych w tym wskazaniu w Polsce. Dane kliniczne wskazują również na przewagę ETV nad ADV oraz porównywalną skuteczność do TDF. W warunkach pozaeksperymentalnych skuteczność ETV utrzymuje się na bardzo wysokim poziomie, niezależnie od parametrów wyjściowych oraz kryteriów odpowiedzi na leczenie, co wskazuje na wysoką wiarygodność zewnętrzną uzyskiwanych rezultatów. Jednocześnie ETV cechuje się wysoką barierą dla powstawania lekooporności i w tym zakresie wykazuje znaczną przewagę nad LAM oraz ADV, posiadając porównywalny profil działania do TDF. W świetle odnalezionych dowodów naukowych profil bezpieczeństwa ETV należy uznać za akceptowalny.

# 1. WSTĘP I CEL

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena **skuteczności i bezpieczeństwa entekawiru (Baraclude®)** w terapii dorosłych pacjentów z **przewlekłym WZW B i ujemnym oznaczeniem antygenu HBe**, nieleczonych uprzednio AN, oraz porównanie jego efektywności względem aktualnie dostępnych w Polsce AN: **lamiwudyny** (opcja refundowana w przedmiotowym wskazaniu) oraz **adefowiru i tenofowiru** (opcje nier refundowane w przedmiotowym wskazaniu).

## 1.2. Schemat PICO

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.  
Schemat PICO określający zakres analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z przewlekłym WZW B i wyrównaną czynnością wątroby, oraz ujemnym oznaczeniem antygenu HBe, u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego za pomocą AN.
Interwencja (I)	Entekawir (ETV) podawany doustnie w dawce 0,5 mg/dobę.
Komparatory (C)	<p><b>Aktualnie refundowana terapia w przedmiotowym wskazaniu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lamiwudyna (LAM) podawana doustnie w dawce 100 mg/dobę.</li> </ul> <p><b>Aktualnie nier refundowane terapie w przedmiotowym wskazaniu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adefowir (ADV) podawany doustnie w dawce 10 mg/dobę,</li> <li>Tenofowir (TDF) podawany doustnie w dawce 300 mg/dobę.</li> </ul>
Punkty końcowe (O)	<p><b>Skuteczność</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź wirusologiczna</li> <li>Odpowiedź serologiczna</li> <li>Odpowiedź biochemiczna</li> <li>Odpowiedź histologiczna</li> <li>Odpowiedź złożona</li> <li>Jakość życia</li> <li>Dekompensacja wątroby</li> <li>HCC</li> </ol> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Działania niepożądane ogółem (AEs)</li> <li>Ciężkie działania niepożądane ogółem (SAEs)</li> <li>Działania niepożądane z podziałem na rodzaj zdarzenia</li> </ol> <p><b>Lekooporność</b></p>

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B) to choroba zakaźna wywołwana przez wirusa HBV. W zależności od czasu trwania infekcji możemy wyróżnić **ostre WZW B**, gdy stan zapalny utrzymuje się do 6 mies., oraz **przewlekłe WZW B**, gdy okres zapalny, tj. obecność antygenu HBs w surowicy, trwa dłużej niż 6 mies. [1, 2]

Ponadto kryteria rozpoznania **przewlekłego WZW B kwalifikującego się do leczenia** przeciwwirusowego na ogół obejmują:

1. poziom replikacji wirusa HBV DNA większy niż 20 000 IU/ml u pacjentów HBeAg(+), oraz poziom HBV DNA w granicach >2 000 -20 000 IU/ml u pacjentów HBeAg(-),
2. stale lub okresowo podwyższoną aktywność aminotransferaz (ALT i AST),
3. potwierdzone biopsją wątroby przewlekłe zmiany martwiczo-zapalne lub zwłóknienie. [3, 4]

Zarówno w przypadku ostrego, jak i przewlekłego WZW B większość chorych nie odczuwa żadnych dolegliwości. Jeżeli natomiast wystąpią objawy, to mają one najczęściej charakter wysoce niespecyficznego i obejmują zazwyczaj obniżenie nastroju oraz uczucie zmęczenia. W przypadku przewlekłego WZW B w badaniu przedmiotowym stwierdza się nieznaczne powiększenie wątroby oraz żółtaczkę, która może być obecna stale lub pojawiać się okresowo. Po wielu latach choroby może dochodzić także do powiększenia śledziony. [1]

### 2.2. Etiologia

#### 2.2.1. Drogi zakażenia HBV

Wirusowe zapalenie wątroby typu B przenosi się przez płyny ustrojowe oraz krew. Wirus HBV nie znajduje się w moczu, kale, ślinie, pocie czy łzach. Można wyróżnić trzy drogi rozpowszechniania się WZW B:

- **zakażenie wertykalne** – dotyczy głównie zarażenia dziecka przez chorą matkę w czasie porodu,
- **wczesne zakażenie horyzontalne** – dochodzi do niego na skutek zranień oraz nieprzestrzegania podstawowych zasad higieny,
- **późne zakażenie horyzontalne** – głównie jako wynik kontaktów seksualnych z osobą zakażoną, a także zażywania narkotyków lub brania udziału w procedurach wymagających przerwanie ciągłości skóry (procedury medyczne, zabiegi kosmetyczne itp.). [5–7]

Do grup objętych szczególnym ryzykiem zakażenia HBV należą:

- osoby wykonujące zawody medyczne narażone na zakażenie,
- uczniowie średnich i policealnych szkół medycznych,
- studenci akademii medycznych i innych wyższych uczelni kształcących na kierunkach medycznych,
- osoby przebywające w bliskim otoczeniu chorych na WZW B i nosicieli HBV np. domownicy,
- osoby przebywające w zakładach opiekuńczych itp.,
- chorzy na przewlekłe choroby nerek, zakażeni HIV,
- dzieci o osłabionym układzie odpornościowym. [8]

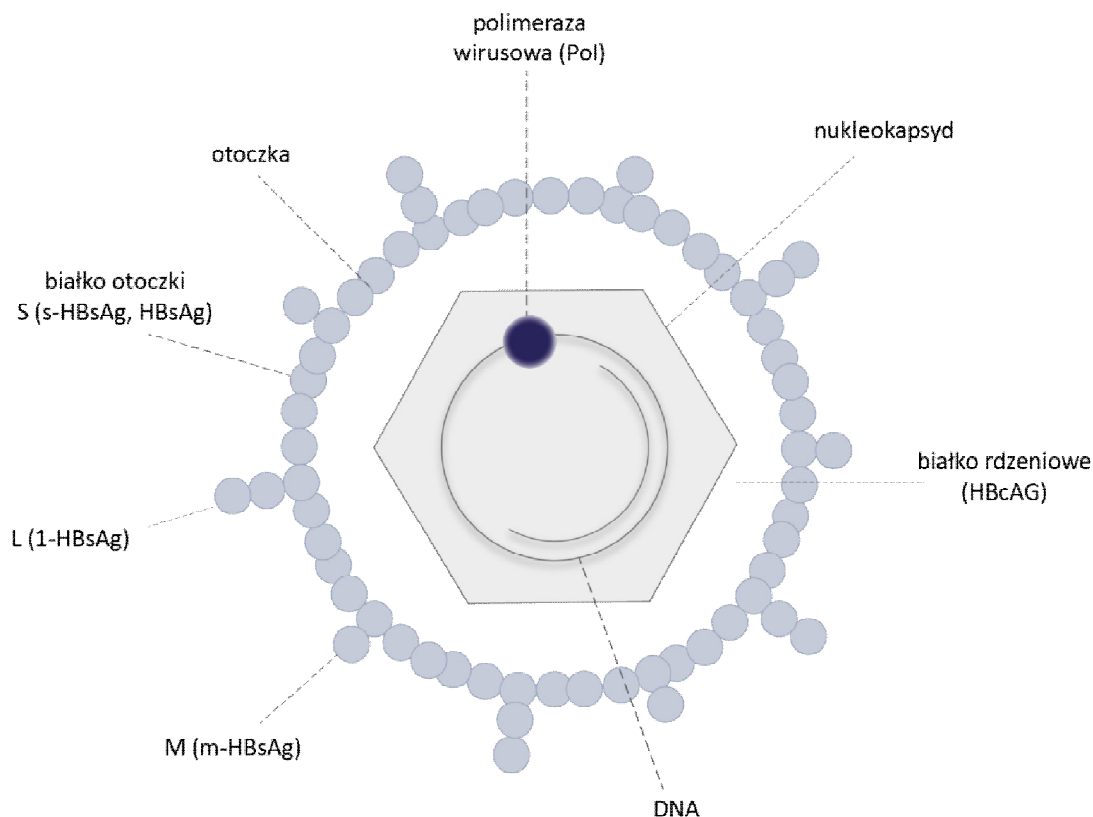
### 2.2.2. Budowa wirusa

Przyczyną rozwoju WZW B jest zakażenie wirusem HBV należącym do rodziny *Hepadnaviridae*. Cząstka infekcyjna wirusa ma średnicę około 42 nm i składa się z zewnętrznej otoczki białkowo-lipidowej oraz rdzenia. Otoczka, nazywana płaszczem, zbudowana jest z warstwy lipidów, w której znajdują się białka wirusa, stanowiące antygen powierzchniowy wirusa HBV (ang. *hepatitis B surface antygen*, **HBsAg**). Białka powierzchniowe, które dzieli się na duże (L), średnie (M) oraz małe (S), umożliwiają łączenie wirusa z receptorami hepatocytów. [9]

Rdzeń wirusa o średnicy 27–37 nm zbudowany jest z antygenu rdzeniowego wirusa (HBcAg, ang. *hepatitis B core antygen*), który otacza materiał genetyczny wirusa. Ten ostatni przyjmuje postać kolistego, częściowo dwuniciowego kwasu deoksyrybonukleinowego (HBV DNA), który znajduje się, wraz ze swoistą polimerazą DNA we wnętrzu wirusa. Wirus HBV charakteryzuje się specyficzną strukturą DNA tj. jedna z nici jest niekompletna, stanowiąc 10–50% długości nici pełnej. Rdzeń, wraz z materiałem genetycznym HBV i polimerazą wirusa, nazywany jest nukleokapsydem. Wirusowe nukleokapsydy wnikają do cytoplazmy na drodze procesu endocytozy. Z cytoplazmy są one transportowane do błony jądrowej, gdzie dochodzi do ich odpłaszczenia i wniknięcia wirusa do jądra komórki (Rysunek 1). [9, 10] Istotnym elementem, który wpływa na odpowiedź immunologiczną gospodarza, jednocześnie nie będąc częścią składową wirusa, jest **antygen HBe** – produkt trawienia proteolitycznego białka rdzeniowego. Wykrycie we krwi pacjenta antygenu HBeAg świadczy o intensywnej replikacji wirusa, oraz o dużym stężeniu HBV DNA w surowicy. Pomimo że komórką docelową dla wirusa jest hepatocyt, to DNA HBV integruje się także z innymi komórkami – m.in. z komórkami dróg żółciowych, trzustki, nerki, mięśni gładkich czy też mononuklearami krwi. [9]



**Rysunek 1.**  
**Budowa cząsteczki wirusa HBV [11]**



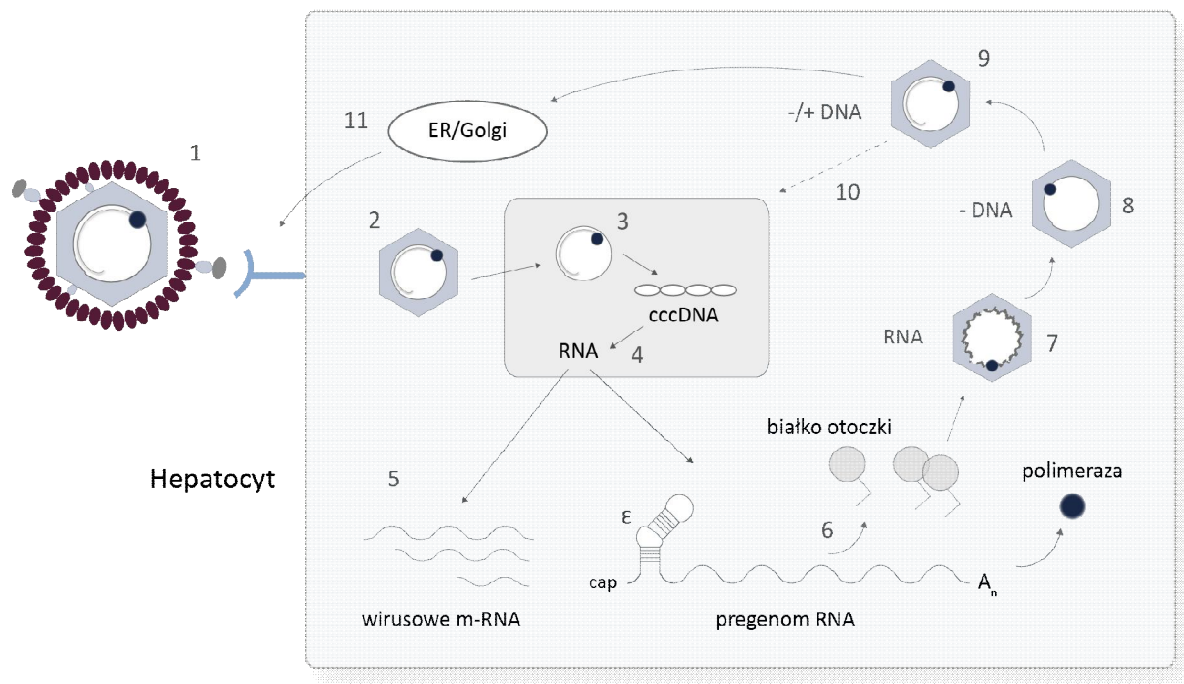
### 2.2.3. Cykl replikacji wirusa HBV

Cykl replikacji wirusa HBV przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 2). Przebiega on wg następującego schematu:

1. Adhezja cząstki wirusowej do komórki docelowej i wniknięcie do jej wnętrza.
2. Proteolityczne usunięcie białek otoczki wirionu i uwolnienie nukleokapsydu.
3. Przekształcenie częściowo jednoniciowego genomu wirusa do pełnej dwuniciowej kolistej cząsteczki DNA (cccDNA, ang. *covalently closed circular DNA*), która stanowi matrycę do syntezy RNA.
4. Transkrypcja cccDNA do mRNA kodującego m.in. białka otoczki i rdzenia.
5. Synteza białek otoczki wirusa, składanie wirionów i ich sekrecja poza hepatocyt. Część cząstek nukleokapsydu transportowana jest do jądra komórkowego, co zwiększa pulę cccDNA. [9, 10, 12]

W każdym zakażonym hepatocycie znajduje się od 10 do 50 kopii cccDNA. Struktura ta jest bardzo odporna na środki przeciwwirusowe, a jej przetrwanie odpowiada za nawroty zakażenia. [9]

**Rysunek 2.**  
**Cykl replikacji wirusa HBV**



### 2.3. Genotypy i mutacje wirusa HBV

Wirus HBV charakteryzuje się dużą zmiennością genetyczną, która wynika z błędów polimerazy wirusowej podczas procesu replikacji, oraz dużego potencjału replikacyjnego wirusa. U osób zarażonych w surowicy występuje kilka wariantów wirusa, które różnią się między sobą fenotypem oraz ekspansywnością. [9]

#### Genotypy

Obecnie znamy 8 ludzkich genotypów HBV, wyróżnianych na podstawie zróżnicowanych sekwencji nukleotydów genomu HBV, oznaczanych literami od A do H. Nowy genotyp definiujemy, gdy sekwencja nukleotydowa genomu HBV różni się o >8% lub >4% w przypadku sekwencji genu kodującego HBsAg. Na podstawie budowy HBsAg wyodrębniono również subgenotypy: A1-A3, B1-4, C1-C4, D1-D4, F1-F2. [9] Genotypy i subgenotypy wykorzystywane są zarówno jako markery kliniczne, jak i epidemiologiczne, ze względu na fakt, że ich występowanie jest zróżnicowane geograficznie i silnie koreluje z pochodzeniem etnicznym. [13] Występowanie określonego typu wirusa HBV może wpływać na przebieg zakażenia oraz dostarcza informacji dotyczących potencjalnej aktywności choroby, występowania powikłań, czy przewidywanej skuteczności leczenia. W Polsce dominującymi genotypami są genotypy A i D. [9]

## Mutacje

Podczas replikacji wirusa dochodzi do licznych mutacji (spontanicznych lub indukowanych), które skutkują wystąpieniem, w surowicy osoby zarażonej, kilku odmian wirusa. W miarę rozwoju infekcji heterogenna populacja wirusa zostaje zdominowana przez mutantą z największym potencjałem replikacyjnym. Postępowanie farmakologiczne oraz funkcjonowanie układu immunologicznego osoby chorej stanowią czynniki wpływające na zmiany w proporcjach pomiędzy mutantami HBV w organizmie. [9]

Za mutacje istotne klinicznie uważa się:

- Mutacje w rejonie preC/C genomu HBV – do najważniejszych mutacji tego typu zaliczmy zmianę guanozyny na adenozyne w nukleotydzie 1896 (G1896A) w regionie *precore*. Zakażenie tą odmianą wirusa charakteryzuje się brakiem antygeny HBe (HBeAg(-)), wysoką wiremią oraz aktywnością aminotransferazy powyżej normy. Zaobserwowano, iż mutacja ta najczęściej występuje w rejonach śródziemnomorskich i Azji, natomiast w Europie i Ameryce jest bardzo rzadka. [9] Podwójna mutacja w pozycji A1762T i G1764A związana jest ze zmniejszonym wytwarzaniem antygeny HBe. [9]
- Mutacje w pre S/S genomu HBV – skutkują znacznym zredukowaniem bądź całkowitym zablokowaniem ekspresji HBeAg oraz powodują pozorny brak HBsAg. Antygeny HBs są obecne w surowicy, jednak ich zmieniona struktura nie pozwala na wykrycie w powszechnych rutynowych testach immunologicznych. [9, 14]
- Mutacje w rejonie Pol genomu HBV – powodują obniżenie wrażliwości szczepów HBV na zastosowane leczenie. Możliwym jest, że w trakcie terapii lekowej nastąpi wyselekcjonowanie lekoopornych szczepów wirusa HBV, które mają niewielką wrażliwość na farmaceutyki.
  - **mutacje YMDD** – mutacje zmiany sensu w motywie YMDD (Y – tyrozyna, M – metionina, D – kwas asparaginowy) domeny katalitycznej C polimerazy wirusa HBV. Najczęściej jest to mutacja w pozycji 204 (YMDD, rtM204) występująca w przypadku podstawienia metioniny przez walinę, izoleucynę lub serynę (YVDD, YIDD, YSDD). Mutacje te warunkują oporność na lamiwudynę i telbivudynę. Szacuje się, że u ok. 24% pacjentów po rocznej monoterapii lamiwudyną pojawia się mutacja YMDD. Wartość ta wzrasta do 67%, gdy mówimy o 4-letniej terapii. [9, 14, 15]
  - **mutacja N236T** – mutacja występująca w domenie D polimerazy, związana z opornością wirusa HBV na adefowir. [14]
- Mutacje w genie X genomu HBV – spośród mutacji w rejonie genotypu X najistotniejszymi klinicznie są te, które występują w obrębie CP/Enh2. Wirus z taką mutacją ma zdolność do szybkiego namnażania się w zainfekowanych hepatocytach. [9]

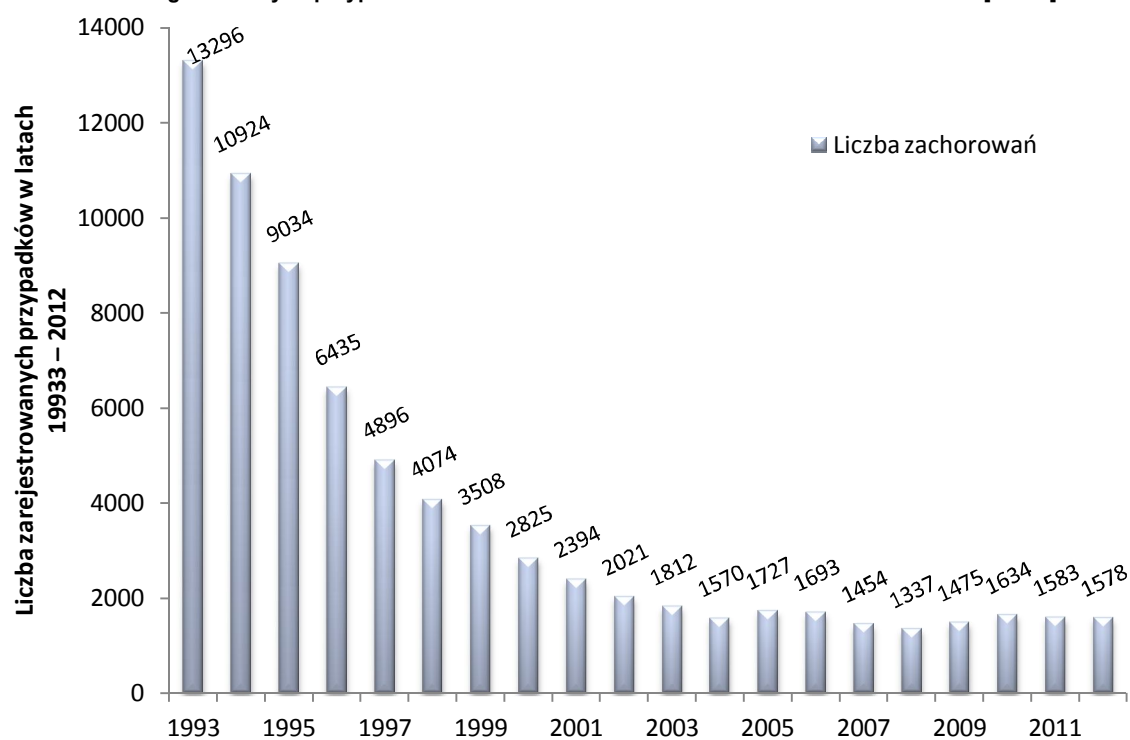
## 2.4. Epidemiologia

WZW B należy do chorób zakaźnych o jednym z najwyższych współczynników rozpowszechnienia w skali globalnej. Największą zapadalność odnotowuje się w krajach Europy wschodniej, Afryce, południowo-wschodniej Azji, Chinach, Rosji, byłych azjatyckich republikach Związku Radzieckiego, Ameryce Południowej oraz na wyspach Oceanu Spokojnego. W regionach słabo rozwiniętych do zakażenia najczęściej dochodzi podczas porodu lub we wczesnym dzieciństwie. W krajach o niskiej endemiczności przyczyną zakażenia są najczęściej kontakty seksualne oraz zanieczyszczone igły stosowane przez osoby uzależnione. [6, 16]

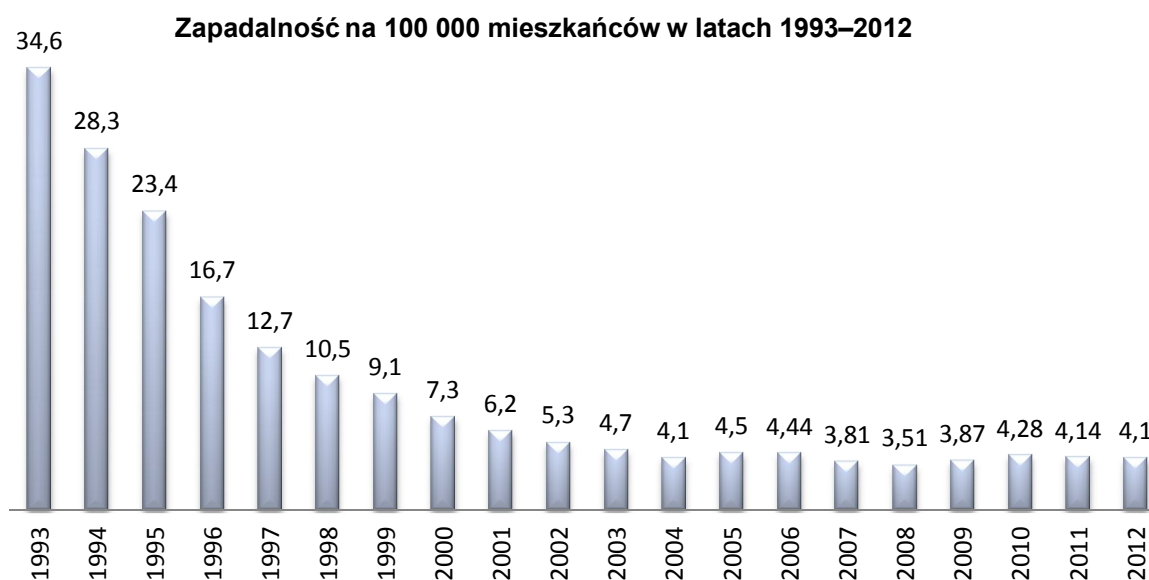
W Polsce zachorowania na WZW B są zgłaszane i rejestrowane od 1979 r. Raporty publikowane są na stronach Głównego Inspektoratu Sanitarnego (GIS) oraz Polskiego Towarzystwa Higienicznego (PTH) w postaci bazy EPIMELD. Do 2005 r. gromadzono informacje na temat zakażeń wirusem HBV bez podziału na przypadki ostre i przewlekłe. Na początku lat osiemdziesiątych zapadalność w naszym kraju wynosiła ~43/100 000 osób. Główną przyczyną ok. 50% zachorowań były zakażenia szpitalne. Po 2005 r. odnotowano spadek zachorowalności, na co główny wpływ miało wprowadzenie sprzętu jednorazowego użycia oraz poprawa sterylizacji sprzętu i materiałów medycznych. W dalszej redukcji zachorowań pomogło niewątpliwie wprowadzenie powszechnych szczepień w grupach podwyższonego ryzyka. W 1993 r. zapadalność w Polsce wynosiła 35/100 000 i należała do najwyższych w Europie, liczba zachorowań wyniosła 13 296 w skali roku. [17]

W celu zmniejszenia zachorowalności w 1993 r. wprowadzono program intensywnego zapobiegania i zwalczania WZW B. Dzięki rozpowszechnianiu profilaktyki w kolejnych latach odnotowywano coraz mniejsze liczby nowych zachorowań. W ciągu niespełna 10 lat, tj. od wdrożenia programu do 2002 r. łącznie, od wdrożenia programu odnotowano obniżenie wskaźnika zapadalności z 34,6 do 5,3 przypadków na 100 tysięcy osób, co oznacza spadek na poziomie 84%. [17]

**Rysunek 3.**  
Liczba nowo diagnozowanych przypadków zachorowań na WZW B w Polsce w latach 1993–2012 [18–23]



**Rysunek 4.**  
Zapadalność na WZW B w Polsce w latach 1993–2012 [18–23]



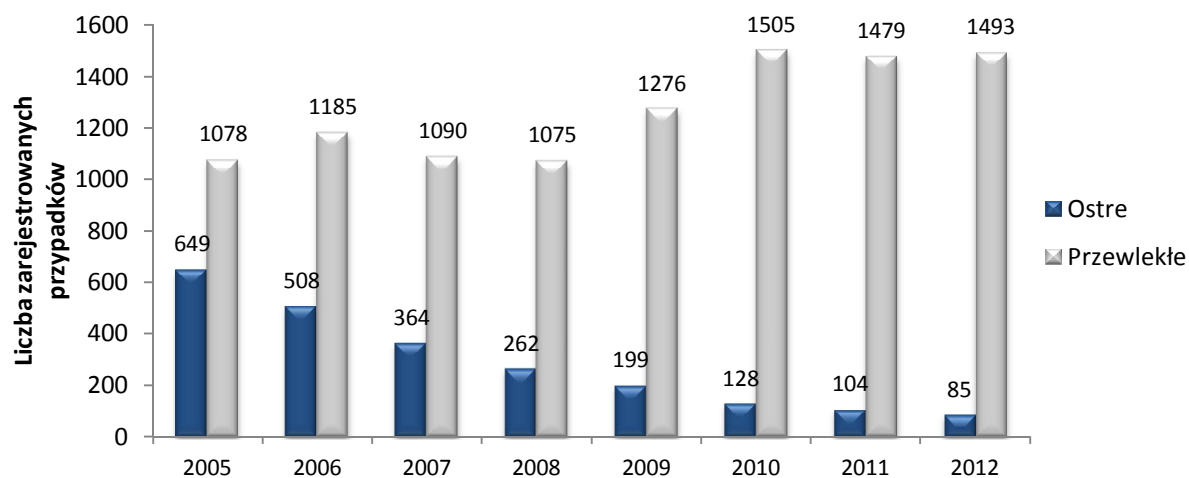
Po 2004 r., kiedy liczba nowych zachorowań wyniosła 1570, natomiast zapadalność plasowała się na poziomie 4,7/100 tys., odnotowano pierwszy wzrost liczby zakażeń HBV. Kolejne lata wykazały, że zdecydowana tendencja spadkowa zaobserwowana w poprzednich latach zaczyna się stabilizować.

Spowolniony spadek liczby zachorowań niewątpliwie wskazał na to, iż nie należy spodziewać się dalszej poprawy na drodze realizowanego programu. W 2005 r. rozpoczęto oddzielną rejestrację przypadków ostrych i przewlekłych. [17, 24] Zmiany wprowadzone w rejestrze pozwoliły na stwierdzenie, że wzrost liczby zachorowań dotyczył przede wszystkim przypadków WZW B przewlekłego. W kolejnych latach 2005–2012 można zauważyć tendencją spadkową dla przypadków ostrych, i utrzymywanie się zachorowań przewlekłych na względnie stałym poziomie. [25–28]

Z ryzykiem infekcji HBV korelują czynniki geograficzne. W Polsce w zależności od obszaru geograficznego zapadalność w 2006 r. wynosiła od 1,69 w województwie lubuskim do 10,5 w łódzkim, podczas gdy krajowy współczynnik zapadalności wyniósł w tym roku 4,5/100 tys. W 2009 r. współczynnik ten był nieco mniej zróżnicowany, niemniej dalej jego najwyższą wartość – tj. 7,26 odnotowano w województwie łódzkim, podczas gdy wartość najniższą – tj. 1,12 – w warmińsko-mazurskim. [19, 29] Zaobserwowano również, iż zapadalność wśród mieszkańców miast była nieznacznie wyższa niż wśród mieszkańców wsi. [30]

Po raz pierwszy wzrost liczby zachorowań przewlekłych w skali kraju odnotowano w 2009 r. W latach 2010–2012 liczba nowych przypadków zachorowań na przewlekłe WZW B wzrosła średnio o 200 w odniesieniu do poprzednich lat. [25, 28] Obecnie przyjmuje się jednak, że populacja osób do 25. r. ż. jest uodporniona na zakażenie wirusem HBV ze względu na wprowadzone obowiązkowe szczepienia<sup>1</sup>, a obserwowany obecnie utrzymujący się poziom liczby diagnozowanych rocznie nowych przypadków przewlekłego WZW B, jest konsekwencją znacznego rozprzestrzenienia się infekcji w latach sprzed wprowadzenia obowiązkowych działań profilaktycznych. W perspektywie kolejnych lat liczba nowych zakażeń będzie spadać, co najlepiej obrazuje poniższy wykres, wskazujący że z roku na rok maleje liczba nowych ostrych przypadków WZW B. [31]

**Rysunek 5.**  
Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków zachorowań na ostre i przewlekłe WZW B w Polsce w latach 2005–2011 [25–28]



<sup>1</sup> w Polsce od 1994 r. wprowadzono obowiązkowe szczepienia przeciw HBV

Począwszy od 2001 r. obserwuje się stopniowe zmniejszanie liczby zgonów spowodowanych WZW B. W 2001 r. liczba zgonów z tego powodu wyniosła 124, natomiast w 2008 r. – 68. O tendencji spadkowej mówi się jednak w kontekście ostrej postaci WZW B, zaś liczba zgonów będących efektem postaci przewlekłej nie zmienia się znacząco. [24, 29, 32–34]

## 2.5. Obraz kliniczny

### 2.5.1. Objawy i rozpoznanie

Okres wylęgania wirusa HBV szacuje się na okres od 4 tyg. do 6 mies., przy czym zazwyczaj jest to od 60 do 120 dni. [2] W większości przypadków rozwojowi choroby nie towarzyszą żadne dolegliwości, a jeżeli występują, są bardzo niespecyficzne i ograniczają się do zaburzeń nastroju lub zmęczenia oraz żółtaczki, która występuje tylko w niektórych przypadkach przewlekłego WZW B. [1] Ze względu na rodzaj objawów wyróżnia się następujące postacie przewlekłego zapalenia wątroby:

- **bezzółtaczkową** – w jej przebiegu nie występuje cholestaza, odnotowuje się hiperbilirubinemię mieszaną (zwiększone stężenie bilirubiny wolnej i stężonej),
- **z żółtaczką** – oprócz żółtaczki, występuje hiperbilirubinemia,
- **cholestatyczną** – w przebiegu odnotowuje się zwiększenie aktywności ALT i GGTP. [5]

Rozpoznanie przewlekłego WZW B stawiane jest w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych uwzględniających oznaczenie markerów biochemicznych (ALT, AST, ALP, bilirubina), serologicznych (antygeny i przeciwciała HBs, HBe, HBc) oraz wirusologicznych (HBV DNA). Uzupełnieniem wyników badań laboratoryjnych jest ocena histologiczna wątroby wykonywana techniką biopsji narządu. Wynik biopsji wątroby stanowi potwierdzenie rozpoznania, a także umożliwia ocenę nasilenia zmian martwiczo-zapalnych oraz zwłóknieniowych. [1, 2, 35, 36] Szczegółowy opis markerów zakażenia w aspekcie znaczenia klinicznego przedstawiono w Rozdz. 2.5.3.

### 2.5.2. Przebieg choroby

Historię naturalną przewlekłego WZW B można podzielić na 5 faz. Zarówno przebieg, jak i czas trwania poszczególnych faz mają charakter indywidualny. Podstawą do ich wyodrębnienia są wyniki oznaczenia markerów zakażenia, takich jak: HBeAg, anty-HBe, HBsAg, ALT, HBV DNA, zmiany histologiczne. [37–39]

**Faza *immune tolerance*** (tolerancji immunologicznej) charakteryzuje się obecnością HBeAg i wysokim poziomem HBV DNA przy jednocześnie prawidłowej aktywności ALT, co wskazuje tym samym na brak odpowiedzi immunologicznej, skierowanej przeciwko zakażonym HBV komórkom wątroby. Spontaniczna oraz indukowana leczeniem serokonwersja HBeAg w trakcie trwania tej fazy występuje niezmiernie rzadko (<5% pacjentów na rok). Faza ta może trwać bardzo długo (nawet kilka

- kilkanaście lat) a ryzyko progresji choroby jest niewielkie ze względu na brak znacznego uszkodzenia wątroby. [40]

**Faza *immune clearance*** (ograniczania zakażenia) – charakteryzuje się trwałym lub okresowo podwyższonym poziomem ALT, zmiennym poziomem HBV DNA oraz obecnością umiarkowanych do poważnych zmian zapalnych w wątrobie. Niejasne są czynniki prowadzące do utraty tolerancji immunologicznej i rozwoju aktywnej odpowiedzi immunologicznej, skierowanej przeciwko zainfekowanym hepatocytom. W trakcie trwania fazy *immune clearance* może dojść do gwałtownej progresji choroby wątroby. Tylko nieliczni pacjenci w trakcie trwania tej fazy mogą uzyskać serokonwersję HBe, której towarzyszy zahamowanie replikacji wirusa, przejawiające się niskim lub niewykrywalnym poziomem HBV DNA oraz prawidłową aktywnością ALT. Szacuje się, że serokonwersja na tym etapie występuje u ok. 5–15% pacjentów. Wystąpienie serokonwersji HBe związane jest z niskim ryzykiem progresji choroby, jednak ponowny wzrost wirerii i nawrót zapalenia wątroby po wystąpieniu serokonwersji HBe mogą wskazywać na powstanie HBeAg-ujemnych szczepów wirusa (*immune escape*). Dodatkowo u pacjentów w tej fazie choroby może dojść do spontanicznej serokonwersji HBsAg (0,5–2% przypadków), która oznacza ustąpienie choroby. [40]

**Faza *immune control*** (nieaktywnego nosicielstwa) – charakteryzuje się trwałą infekcją HBV, której nie towarzyszy znacząca choroba martwiczo-zapalna wątroby. W fazie tej odnotowuje się prawidłową aktywność ALT oraz niski lub niewykrywalny poziom HBV DNA. U pacjentów w fazie *immune control* występuje niewielkie ryzyko progresji choroby. Utrata HBsAg i serokonwersja HBsAg może nastąpić spontanicznie u 1–3% przypadków na rok, co zwykle ma miejsce po 7 latach trwale obniżonego poziomu HBV DNA. Niemniej w fazie tej może również wystąpić reaktywacja aktywności wirusa – spontanicznie lub w wyniku immunosupresji. [40]

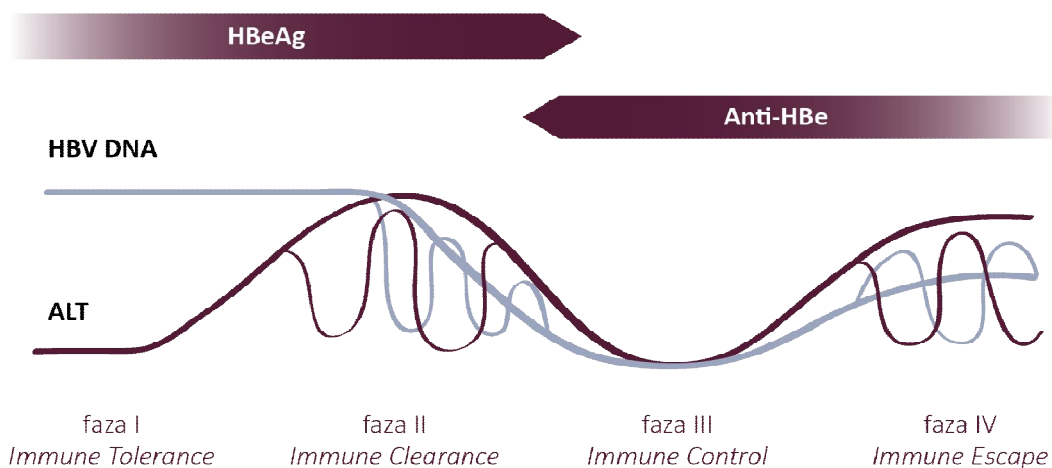
**Faza *immune escape*** (reaktywacji/HBeAg(-)) – charakteryzuje się brakiem HBeAg oraz obecnością anty-HBe przy jednocześnie wykrywalnym poziomie HBV DNA. Faza ta nazywana jest często fazą *pre-core mutant*, ponieważ mutacja w rejonie *pre-core* DNA wirusa odpowiedzialna jest za brak produkcji HBeAg. Pacjenci, u których stwierdza się brak obecności tego antygeny mogą zostać pierwotnie zakażeni tak zmutowaną postacią HBV lub – co ma miejsce znacznie częściej – dzięki postacią tego wirusa (*wild-type* HBV – HBeAg(+)), która następnie ulega mutacji. Infekcja wirusem HBV HBeAg(-) wiąże się ze zmiennym przebiegiem choroby, postępującym zwłóknieniem oraz niekorzystnym rokowaniem. U pacjentów w fazie *immune escape* stwierdza się stale lub okresowo podwyższony poziom ALT, z nieregularnym wzorcem zachodzących zmian, określanym jako skoki ALT, które najczęściej mają charakter ciężki i mogą zakończyć się zgonem. Tylko niewielka liczba pacjentów z HBeAg(-) jest w stanie osiągnąć trwałą remisję choroby. [40]

**Faza ustąpienia choroby** (HBsAg(-)) – cechą charakterystyczną tej fazy jest zanik HBsAg, któremu towarzyszy zahamowanie replikacji wirusa (niewykrywalne HBV DNA w surowicy, wykrywalne w nieznacznym stopniu w komórkach wątroby). W surowicy odnotowuje się obecność anty-HBc z/bez anty-HBs. Zanik HBsAg stanowi pozytywny czynnik prognostyczny w zakresie powikłań choroby, takich jak: marskość wątroby i HCC. [37–39]



Przebieg faz przewlekłego WZW B przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 6), natomiast ich charakterystyki w tabeli poniżej (Tabela 3).

**Rysunek 6.**  
Historia naturalna i fazy przewlekłego WZW B [40]



**Tabela 2.**  
Charakterystyka faz przewlekłego WZW B [40]

Markery zakażenia	Faza <i>immune tolerance</i>	Faza <i>immune clearance</i>	Faza <i>immune control</i>	Faza <i>immune escape</i>	Faza ustąpienia choroby
HBsAg <sup>a</sup>	+	+	+	+	-
HBeAg	+	+	-	-	-
Anty-HBe	-	Możliwa spontaniczna serokonwersja do anty-HBe		+	+
ALT	Prawidłowy	Trwale lub okresowo podwyższony	Prawidłowy	Trwale lub okresowo podwyższony	Prawidłowy
HBV DNA	>20 000 IU/ml	Trwale lub okresowo >20 000 IU/ml	<2 000 IU/ml	Trwale lub okresowo ≥2 000 IU/ml	Niewykrywalny
Histologia wątroby	Prawidłowa lub łagodne zmiany zapalne	Umiarkowane do poważnych zmiany zapalne	Prawidłowa lub łagodne zmiany zapalne	Umiarkowane do poważnych zmiany zapalne	bd

a) w okresie >6 mies.

### 2.5.3. Markery zakażenia i ich znaczenie kliniczne

#### Markery wirusologiczne

Najważniejszym markerem zakażenia HBV jest poziom wirusowego DNA – tzw. HBV DNA. Obecność materiału genetycznego wirusa wykrywana jest w surowicy średnio po 21 dniach od chwili zakażenia. W przypadku przewlekłego WZW B stanowi on bezpośredni czynnik określający poziom replikacji

wirusa. Dzięki temu pomiar poziomu HBV DNA uznany został za główny parametr w monitorowaniu odpowiedzi pacjenta na leczenie, w tym w szczególności leczenie opierające się na analogach nukleozydów/nukleotydów, których mechanizm działania ukierunkowany jest na zahamowanie procesu replikacji. Dodatkowo HBV DNA stanowi ważny, pod względem klinicznym, czynnik prognostyczny progresji choroby, marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego (HCC) oraz zgonów z powodu choroby wątroby. Wykazano, że pacjenci, u których stwierdza się wysoki ( $\geq 20\,000$  IU/ml) poziom tego markera mają 10-krotnie wyższe ryzyko rozwoju HCC niż pacjenci, u których poziom tego markera nie przekracza 2 000 IU/ml w chwili rozpoczęcia terapii. Niemniej pacjenci, u których poziom HBV DNA uległ redukcji z poziomu 20 000 IU/ml do 2000 IU/ml, nadal w wysokim stopniu obciążeni są ryzykiem rozwoju HCC. Podobną zależność obserwowano pomiędzy wysokim poziomem HBV DNA a rozwojem marskości wątroby i śmiertelnością z powodu choroby wątroby. [40, 41] Interpretując wyniki poziomu HBV DNA należy jednak mieć na uwadze fakt, że nie zawsze jego wysoki poziom świadczy o uszkodzeniu wątroby (np. pacjenci w fazie tolerancji immunologicznej). Również jego niski poziom nie świadczy o braku ryzyka progresji choroby (pacjenci w fazie *immune escape*). Dlatego interpretację wyników poziomu HBV DNA należy zawsze przeprowadzać w kontekście historii naturalnej choroby, a także wyników innych markerów zakażenia. [40, 41]

### Markery serologiczne

**HBsAg/anty-HBs** są najważniejszymi markerami serologicznymi w diagnostyce oraz monitorowaniu odpowiedzi na leczenie przewlekłego WZW B. [42, 43] Poziom HBsAg odzwierciedla liczbę cccDNA wirusa, a przeciwciała anty-HBs – stopień odpowiedzi immunologicznej pacjenta, skierowanej przeciw wirusowi. [39, 44] Zanik HBsAg oraz serokonwersja (obecność przeciwciał anty-HBs) stanowią jeden z najważniejszych celów terapii przewlekłego WZW B, gdyż utożsamiane są z ustąpieniem choroby. [45] Wykazano, że zanik HBsAg i serokonwersja są istotnie skorelowane z wydłużeniem przeżycia oraz zmniejszeniem ryzyka wystąpienia HCC. [41] Niemniej ocena tego markera w ramach randomizowanych badań klinicznych jest utrudniona z uwagi na bardzo rzadki charakter punktu końcowego (podczas rocznej terapii ETV  $<1\%$  w populacji HBeAg(-) i ok.  $2\%$  w populacji HBeAg(+)). [46, 47]

**HBeAg/anty-HBe** to markery serologiczne wykorzystywane w planowaniu strategii terapeutycznej oraz monitorowaniu odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie. HBeAg to tzw. antygen wczesny (ang. *early*), który pojawia się w okresie 3–6 tygodni od zakażenia. Obecność HBeAg świadczy o intensywnej replikacji wirusa, wskazującej na ostrą, aktywną infekcję oraz wysoką zakaźność. Eliminacja antygenu HBe i pojawienie się przeciwciał HBe wskazują na zahamowanie procesu replikacji i stanowią pozytywny czynnik prognostyczny. Jednak wartość prognostyczna samego zaniku HBeAg z/lub bez serokonwersji HBe jako markera jest ograniczona z uwagi na fakt, że nie zawsze wskazuje on na ustąpienie choroby. U niektórych chorych leczonych, u których decyzje o zakończeniu terapii podjęto na podstawie zaniku HBeAg, może dojść do wznowy choroby, podczas której nie zawsze stwierdza się obecność tego antygenu (populacja HBeAg(-)). [41, 48] Dodatkowo pacjenci,

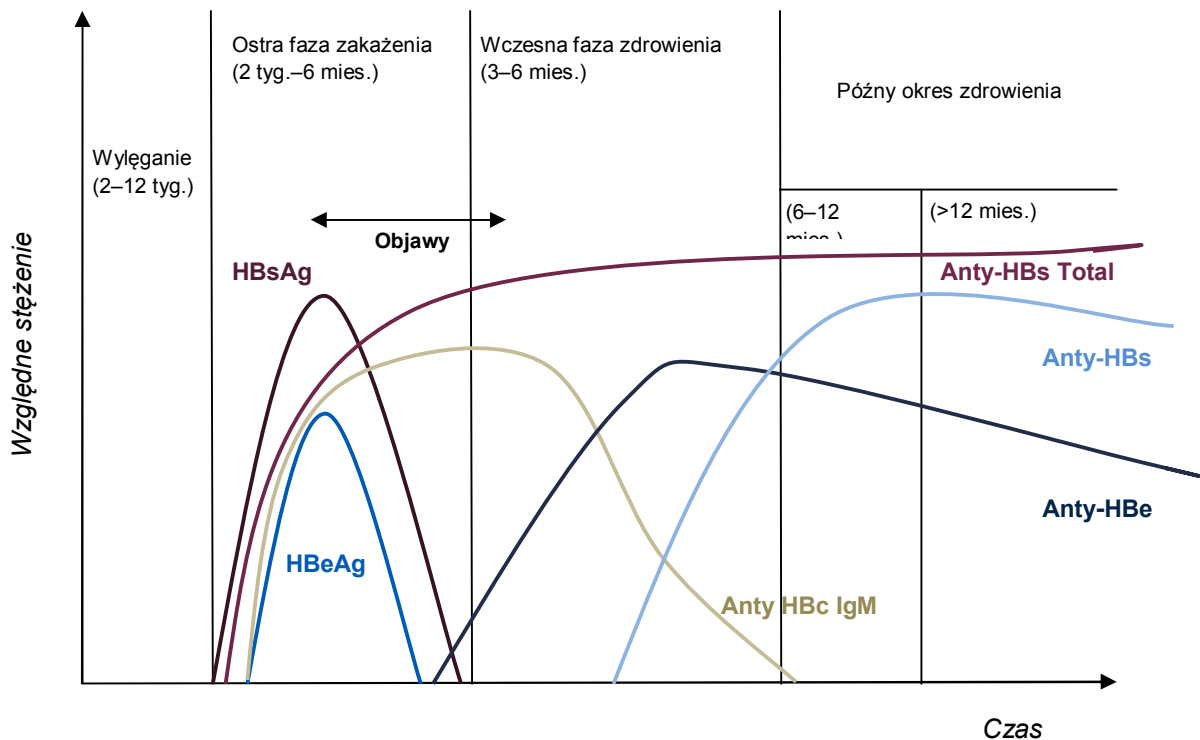
u których doszło do zakażenia genotypem C lub D obarczeni są wyższym ryzykiem nawrotu choroby. [41]

**HBcAg/anty-HBc** – to markery serologiczne wykorzystywane głównie w diagnostyce przewlekłego WZW B. HBcAg uczestniczy w tworzeniu cccDNA oraz jego późniejszym transporcie do jądra hepatocytu, jak również w procesie formowania cząsteczek wirusa. Z kolei anty-HBc to przeciwciała skierowane przeciwko HBcAg, Anty-HBc z klasy IgM pojawiają się jako pierwsze po infekcji i wskazują na niedawną infekcję wirusem, z kolei anty-HBc z klasy IgG pojawiają się w późniejszym okresie i wskazują na przebyte zakażenie wirusem. [49] Zarówno HBcAg, jak i anty-HBc mogą utrzymywać się bardzo długo i bywają jedynymi dowodami przebytego lub aktywnego zakażenia HBV. [11, 36, 50]

**Tabela 3.**  
Serologiczne markery zakażenia HBV i ich znaczenie kliniczne [9, 11, 51, 52]

Marker zakażenia	Budowa	Znaczenie kliniczne
<b>HBsAg</b>	Białko powierzchniowe otoczki wirusa	Marker zakażenia HBV
<b>HBeAg</b>	Peptyd syntetyzowany w trakcie procesu replikacji wirusa	Marker replikacji wirusa
<b>HBcAg</b>	Białko rdzenia wchodzące w skład nukleokapsydu	Marker replikacji wirusa
<b>Anty-HBs</b>	Przeciwciało	Świadczy o odporności na HBV
<b>Anty-HBc</b>	Przeciwciało	Wskazuje na infekcję HBV lub zaostrzenie zakażenia (IgM) Świadczy o kontakcie z HBV (IgG)
<b>Anty-HBe</b>	Przeciwciało	Marker zahamowania replikacji wirusa

**Rysunek 7.**  
**Poziom markerów serologicznych w trakcie zakażenia HBV [2]**



### Markery biochemiczne

W przypadku WZW B najczęściej ocenianym wskaźnikiem biochemicznym jest **ALT**, enzym produkowany w komórkach wątroby. Podwyższony poziom tego markera wskazuje na aktywny stan martwiczo-zapalny narządu, natomiast wartości przekraczające 10-krotność górnej granicy normy wskazują na ostre zapalenie wątroby. W takich przypadkach wysoki poziom tego markera utrzymuje się zwykle przez 1–2 mies., a czas, jaki jest potrzebny na jego normalizację waha się od 3 do 6 mies. U pacjentów z przewlekłym WZW B poziom ALT zwykle nie jest wyższy niż 4-krotność górnej granicy normy (ULN). W praktyce klinicznej aktywność ALT stanowi nie tylko jeden z komponentów decydujących o rozpoczęciu terapii antywirusowej, ale także element stanowiący wyznacznik odpowiedzi pacjenta na leczenie. [53] Normalizacja poziomu ALT świadczy o zahamowaniu rozwoju choroby i jest uważana za pozytywny czynnik prognostyczny w aspekcie ryzyka rozwoju powikłań wątrobowych. Ograniczeniem zastosowania ALT w monitorowaniu odpowiedzi pacjenta na leczenie jest jego brak swoistości wobec HBV, a także znaczne wahania aktywności w czasie, nawet w trakcie fazy aktywnego zapalenia. [41] Z tego względu ocena poziomu ALT powinna być przeprowadzana w kontekście wyników innych markerów specyficznych dla choroby. [38, 54, 55]

## Markery histologiczne

Jednym z celów terapii przewlekłego WZW B jest zapobieganie progresji choroby do marskości wątroby, niewyrównanej marskości wątroby, schyłkowej choroby wątroby i HCC. Pozytywnym czynnikiem prognostycznym w zakresie tak zdefiniowanych celów terapii jest poprawa histologiczna. [56] Ocena nasilenia histologicznych zmian wątrobowych, w tym zmian martwiczo-zapalnych oraz zwłóknienia, może być przeprowadzana różnymi metodami – inwazyjnymi (np. biopsja) oraz nieinwazyjnymi (elastografia). Najczęściej jednak wykorzystywana jest biopsja wątroby, uznawana za „złoty standard” diagnostyczny. [57] Materiał do badania histopatologicznego pobierany jest zarówno przed, jak i po zakończeniu leczenia, co pozwala ocenić skuteczność terapii w zakresie funkcjonowania wątroby – w tym cofnięcia się zmian oraz zahamowania włóknienia. Ocena stopnia zaawansowania zmian w wątrobie przeprowadza się w oparciu o różnorodne narzędzia pomiarowe – np. na podstawie skali Knodella (HAI), skali Child-Pugh, systemu oceny METAVIR, systemu Scheuera oraz innych. [38, 55, 58] Ocena zmian histologicznych wątroby jest powszechnie wykorzystywana w licznych badaniach klinicznych, jako pierwszorzędowy punkt końcowy. [47, 59]

## 2.6. Leczenie przewlekłego WZW B

Zgodnie ze standardami praktyki klinicznej decyzja o rozpoczęciu terapii uzależniona jest od oceny markerów zakażenia HBV, do których należą: poziom HBV DNA, aktywność ALT, a także ocena zmian histopatologicznych. W świetle zaleceń praktyki klinicznej w Polsce do leczenia antywirusowego kwalifikowani są pacjenci, którzy spełniają 2 spośród 3 kryteriów:

6. U pacjentów HBeAg(+) poziom replikacji wirusa HBV DNA jest większy niż 20 000 IU/ml, natomiast u pacjentów HBeAg(-) poziom HBV DNA mieści się w granicach >2 000–20 000 IU/ml.
7. Aktywność ALT przekracza górną granicę normy w przynajmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie >12 mies.
8. Zmiany histologiczne w wątrobie, stanowiące jedno z kryteriów rozpoznania przewlekłego WZW B. [1, 60]

Jeżeli u osoby chorej poza stwierdzonym markerem zakażenia nie występuje przewlekłe zapalenie wątroby i podwyższony poziom ALT, a poziom wirerii jest niski, to leczenie nie jest zalecane. Pacjenta należy jednak poddać obserwacji i monitorować poziom ALT i HBV DNA. [61] Schemat postępowania w takich przypadkach przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 2.**  
**Postępowanie w przypadku pacjentów, którzy nie są kandydatami do leczenia [61]**

Sugerowana kontrola pacjentów, którzy nie są kandydatami do leczenia		
	Faza tolerancji immunologicznej	Faza kontrolowania odporności
Poziom ALT	<p>&lt; 2xULN    Kontrolne testy, co 12 mies., sprawdzające HBeAg i funkcje wątroby</p> <p>&gt;2x ULN    Zalecane częstsze kontrole, co 3–6 miesięcy</p>	<p>Sprawdzenie poziomu DNA HBV i funkcji wątroby raz na 12 mies.</p>
	<p><i>Należy rozważyć biopsję wątroby i leczenie, jeżeli poziom ALT wzrośnie ponad dwukrotnie i jeśli serokonwersja HBeAg nie występuje w ciągu 6 mies.</i></p> <p><i>W przypadku pacjentów po 40. roku życia przy 1–2 krotnie podwyższonym poziomie ALT należy rozważyć biopsję i leczenie.</i></p>	<p><i>Przy wzroście poziomu ALT należy sprawdzić miano HBV DNA i wykluczyć inne możliwe przyczyny wystąpienia zmiany.</i></p> <p><i>Należy rozważyć biopsję wątroby i leczenie, jeśli HBV DNA &gt; 2000 IU/ml lub ALT pozostaje podwyższone, a nie ma innej przyczyny anomalii i/ lub jeśli biopsja wątroby wykazuje znaczne zwłóknienie.</i></p>
<b>Należy rozważyć przesiewowe badanie w kierunku HCC u pacjentów wysokiego ryzyka.</b>		

### 2.6.1. Cele terapeutyczne

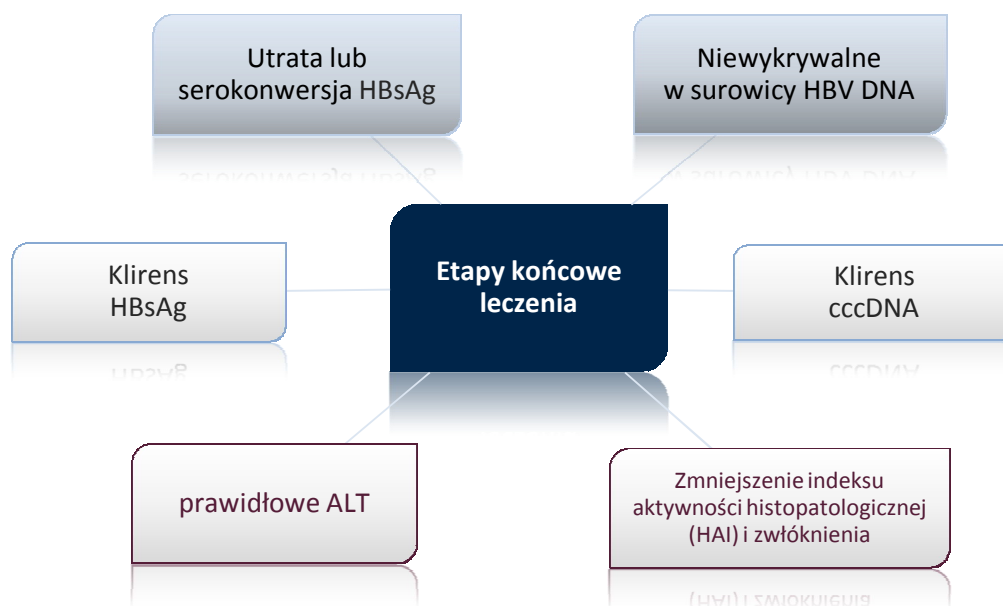
Bezpośrednim celem leczenia przewlekłego WZW B jest spowolnienie, zahamowanie lub cofnięcie się zmian zapalnych oraz włóknienia, które prowadzą do marskości wątroby oraz raka wątrobo-komórkowego, a także przedłużenie i poprawienie jakości życia. [60] Dodatkowo celem terapii u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby jest zahamowanie progresji do marskości niewyrównanej, natomiast u osób chorych z marskością niewyrównaną – wydłużenie czasu życia. [57]

Cele szczegółowe (pośrednie) zależą od stopnia zaawansowania choroby i zalicza się do nich:

1. Supresję HBV DNA (< 2000 IU/ml, preferowany PCR niewykrywalny <50 IU/ml),
2. normalizację aktywności aminotransferaz,
3. zanik HBeAg i serokonwersja do anty-HBe,
4. zanik HBsAg i serokonwersja do anty-HBs. [60]

Szczegółowe cele terapii uzależnione są od stopnia zaawansowania choroby oraz statusu HBeAg (Rysunek 8). [57]

**Rysunek 8.**  
**Cele leczenia WZW B**



### 2.6.2. Strategie terapeutyczne

W leczeniu przewlekłego WZW B stosuje się następujące rodzaje terapii:

- immunomodulującą – z wykorzystaniem preparatów z grupy interferonów,
- antywirusową – z wykorzystaniem preparatów z grupy AN. [60, 62, 63]

Obecnie zalecane są dwie różne strategie leczenia pacjentów z WZW B (zarówno HBeAg(+) i (-)). Jedna o skończonym czasie leczenia, nieprzekraczającym 48–52 tygodni<sup>2</sup>, przy użyciu PegIFN $\alpha$ , oraz druga, długoterminowa terapia za pomocą preparatów z grupy AN.

W grupie leków immunomodulujących w Polsce dostępne są interferony: alfa naturalny, pegylowany interferon  $\alpha$ 2a oraz interferon rekombinowany  $\alpha$ 2a i 2b. Spośród dostępnych preparatów interferonowych w pierwszej kolejności zaleca się stosowanie PegIFN $\alpha$ 2a, podczas gdy stosowanie pozostałych preparatów z tej grupy zostało zarezerwowane dla szczególnych sytuacji klinicznych. [60] Główną zaletą pegylowanych interferonów jest ich wydłużony okres półtrwania do 60–80 godzin, co umożliwia podawanie leku w większych odstępach czasu (w przypadku PegIFN $\alpha$ 2a – raz na tydzień), a także ściśle zdefiniowany czas terapii wynoszący maksymalnie 48 tygodni. [64] Stosowanie interferonów posiada jednak szereg ograniczeń, jest to bowiem terapia, której stosunkowo często towarzyszą działania niepożądane z grupy objawów grypopodobnych oraz manifestujących się spadkiem nastroju i potęgowaniem złego samopoczucia. [65] Dodatkowo w przypadku m.in. niewyrównanej marskości wątroby, ciężkiej współistniejącej choroby serca, niewyrównanej cukrzycy

<sup>2</sup> Zgodnie z Programem Lekowym 48 tyg.

insulino-zależnej stosowanie interferonów jest wykluczone. Alternatywę dla interferonów u pacjentów z WZW B stanowią preparaty z grupy AN. [64]

Pierwszym lekiem z grupy AN stosowanym w terapii WZW B była lamiwudyna, która została zarejestrowana w 1999 r. Do tej grupy leków zaliczamy również adefowir, telbivudynę oraz dwa AN o najsilniejszym potencjale przeciwwirusowym i przy tym najwyższej barierze genetycznej do indukowania lekooporności, tj. entekawir i tenofowir. Obecnie w Polsce telbivudyna nie jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu przewlekłego WZW B, a przy tym jest terapią kosztowną, dlatego należy uznać, iż jest ona niedostępna dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. [57, 62] Terapia AN jest zwykle prowadzona do 6–12 mies. po uzyskaniu serokonwersji HBeAg w populacji HBeAg(+) lub do momentu zaniku/serokonwersji HBsAg w populacji HBeAg(-). [4, 37–40, 57] Z uwagi na fakt, iż tylko u nielicznych pacjentów dochodzi do uzyskania tak zdefiniowanych celów terapii, przyjmuje się, że leczenie AN prowadzi się bezterminowo. [64, 66]

W odróżnieniu od preparatów interferonowych, AN charakteryzują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, wynikającym z mechanizmu działania. Niemniej istotnym ograniczeniem terapii niektórych AN jest tzw. zjawisko lekooporności wywoływanej przewlekłym stosowaniem tego typu terapii. Największym ryzykiem wystąpienia lekooporności obarczona jest terapia lamiwudyną (14–32% w trakcie rocznej terapii i ok 70% po 5 latach). [4] Entekawir i tenofowir w przeciwieństwie do lamiwudyny, charakteryzują się zblizoną do zerowej lekoopornością, a ponadto są silnymi inhibitorami HBV, dlatego są zalecane w pierwszej linii leczenia przez większość wytycznych praktyki klinicznej. [38, 60]

Dokładne zalecenia w zależności od poziomu ALT, HBV DNA z wyróżnieniem pacjentów HBeAg(+) i HBeAg (-) przedstawia tabela poniżej (Tabela 4).



**Tabela 4.**  
**Strategie leczenia WZW B [51]**

HBeAg	HBV DNA (PCR)	ALT	Strategia leczenia
(+)	>20,000 IU/ml	$\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obserwacja, rozważyć leczenie przy dalszym wzroście ALT.</li> <li>• Rozważyć biopsję u osób &gt;40 roku życia o stałe wysokim poziomie ALT &gt; 2xULN, lub u pacjentów narażonych genetycznie na HCC.</li> <li>• Rozważyć leczenie, jeśli HBV DNA &gt; 20.000 IU/ml i biopsja wykazuje umiarkowane lub ciężkie zapalenie lub znaczne zwłóknienie wątroby.</li> </ul>
(+)	>20,000 IU/ml	>2 × ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obserwacja przez 3–6 mies. i leczenie, jeśli nie zaobserwowano gwałtownego spadku HBeAg.</li> <li>• Należy rozważyć biopsję wątroby przed rozpoczęciem leczenia, jeśli są ku temu wskazania.</li> <li>• Leczyć bezzwłocznie, jeżeli występuje żółtaczką.</li> <li>• IFN<math>\alpha</math> / PegIFN<math>\alpha</math>, ETV, TDF mogą być używane w leczeniu początkowym.</li> <li>• ADV nie jest rekomendowany ze względu na słabą aktywność przeciwwirusową i wysoki stopień odporności po 1 roku.</li> <li>• LAM i LdT są niezalecane.</li> <li>• Punkt końcowy leczenia: serokonwersja HBeAg do anty-HBe.</li> <li>• Czas trwania leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- IFN: 16 tygodni</li> <li>- PegIFN<math>\alpha</math>: 48 tygodni</li> <li>- LAM / ADV / ETV / LDT / TDF: minimum 1 rok, kontynuować przez co najmniej 6 mies. po serokonwersji HBeAg.</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów z przeciwwskazaniami stosowania IFN<math>\alpha</math> lub na niego niereagujących należy zamienić go w terapii na TDF / ETV.</li> </ul>
(-)	>20,000 IU/ml*	>2 × ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN<math>\alpha</math>/PegIFN<math>\alpha</math>, ETV, TDF mogą być stosowane w leczeniu początkowym.</li> <li>• LAM i LDT nie są zalecane.</li> <li>• ADV jest mniej korzystny.</li> <li>• Niezdefiniowany punkt końcowy leczenia.</li> <li>• Czas trwania leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- IFN<math>\alpha</math>/ PegIFN<math>\alpha</math>: 1 rok</li> <li>- LAM / ADV / ETV / LDT / TDF: &gt;1 rok</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów z przeciwwskazaniami stosowania IFN<math>\alpha</math> lub na niego niereagujących należy zamienić go w terapii na TDF / ETV.</li> </ul>
(-)	>2,000 IU/ml	1- >2 × ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć biopsję wątroby i leczenie, jeśli biopsja wątroby wykazuje umiarkowane/ciężkie zapalenie lub znaczne zwłóknienie.</li> </ul>
(-)	$\leq 2,000$ IU/ml	1 $\leq$ ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obserwacja.</li> <li>• Leczenie, gdy HBV DNA lub ALT wzrasta.</li> </ul>
(+ lub -)	wykrywalne	Marskość wątroby	<p>Wyrównana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV DNA &gt;2000 IU/ml – należy rozpocząć leczenie, można w początkowej fazie zastosować LAM / ADV / ETV / LdT / TDF.</li> <li>• LAM i LDT, ADV – nie jest to korzystne.</li> <li>• HBV DNA &lt;2 000 IU/mL – należy rozważyć leczenie, jeśli ALT jest podwyższone.</li> </ul> <p>Niewyrównana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecana terapia w centrum transplantologii – leczenie LAM/LdT + ADV, TDF, ETV</li> <li>• Wskazanie do przeszczepu</li> </ul>
(+ lub -)	niewykrywalne	Marskość wątroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marskość wyrównana – obserwacja.</li> <li>• Marskość niewyrównana – wskazanie do przeszczepu wątroby.</li> </ul>

\*– leczenie należy rozważyć w przypadku pacjentów z HBV DNA od 2 000–20 000 IU/ml, w szczególności gdy, pacjent jest starszy lub stwierdzono marskość wątroby.

### 2.6.3. Lekooporność w świetle konsekwencji klinicznych

Lekooporność to jedno z najważniejszych kryteriów będących wyznacznikiem niepowodzenia terapii AN. Zjawisko to uwarunkowane jest wystąpieniem mutacji w genie kodującym polimerazę HBV, która uczestniczy w replikacji wirusa. Do rozwoju lekooporności dochodzi najczęściej w trakcie stosowania AN w monoterapii. Największe ryzyko rozwoju lekooporności towarzyszy terapii lamiwudyną (od 14–32% pacjentów w trakcie 1. roku terapii do 70% w trakcie 5-letniej terapii), telbivudyną (3–4% w 1. roku terapii i 8–21% w 2. roku terapii) oraz adefowirem (29% w trakcie 5-letniej terapii). Dodatkowo u pacjentów, u których wystąpiła lekooporność na dany preparat może dojść do obniżenia skuteczności kolejno zastosowanego leku. Zjawisko to dotyczy głównie leków o podobnej budowie strukturalnej i jest określane mianem lekooporności krzyżowej. Przykładowo mutacja M204I z grupy YMDD warunkuje lekooporność na lamiwudynę oraz całkowitą lekooporność na telbivudynę (Tabela 5). [40]

Wystąpienie lekooporności stanowi poważny problem kliniczny. [57] Wykazano, że pacjenci, u których wystąpiła lekooporność mają wyższe ryzyko progresji choroby niż pacjenci, u których lekooporność nie wystąpiła. Dlatego przyjmuje się, że postępowanie terapeutyczne u pacjentów z przewlekłym WZW B należy prowadzić tak, aby minimalizować ryzyko rozwoju lekooporności. [40] Z tego względu większość wytycznych praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia, bez względu na status antygenu HBe, zaleca stosowanie preparatów takich jak entekawir i tenofovir, w przypadku których ryzyko rozwoju mutacji warunkujących lekooporność jest bliskie lub równe zeru. [4, 37–40]

Tabela 5.  
Lekooporność krzyżowa dla najczęściej spotykanych wariantów mutacji HBV [38]

Wariant HBV	Stopień wrażliwości wariantu HBV na leczenie				
	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
Dziki ( <i>wild-type</i> )	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	S	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

S – wrażliwy na terapię (*sensitive*); I – średnio wrażliwy (*intermediate sensitive*); R – oporny na terapię (*resistant*).

### 2.6.4. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie definiuje się w zależności od trzech następujących czynników:

1. Poziom HBV DNA,
2. Aktywność ALT,

### 3. Serokonwersja w układach HBeAg i HBsAg.

Odpowiedzi dzielimy na biochemiczne, serologiczne, wirusologiczne i histologiczne. Można je oceniać w różnych punktach czasowych (w trakcie i po terapii). Oceniając skuteczność stosowanej terapii, uwzględnia się także odpowiedź całkowitą, częściową oraz lekooporność.

W tabeli poniżej (Tabela 6) przedstawiono rodzaje odpowiedzi na leczenie zaproponowane przez EASL i AASLD.

**Tabela 6.**  
**Rodzaje odpowiedzi na leczenie [38]**

Rodzaj odpowiedzi	Elementy odpowiedzi
<b>Odpowiedź wirusologiczna</b>	Utrzymanie niewykrywalnego (metodą PCR) poziomu wirerii w trakcie terapii AN lub poziomu HBV DNA <2000 IU/ml w trakcie terapii PegIFNα2a
<b>Odpowiedź serologiczna</b>	Serokonwersja HBeAg (u pacjentów HBeAg-dodatnich, zdefiniowana jako utrata HBeAg i wytworzenie przeciwciał do anty-HBe) Serokonwersja HBsAg (u wszystkich pacjentów, definiuje się jako utratę HBsAg i wytworzenie przeciwciał anty-HBs)
<b>Odpowiedź histologiczna</b>	Zmniejszenie aktywności zapalnej o ≥2 punkty w skali HAI lub Ishaka bez pogorszenia włóknienia
<b>Odpowiedź biochemiczna</b>	Normalizacja aktywności ALT
<b>Odpowiedź całkowita</b>	Uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej wraz z utratą HBsAg
<b>Odpowiedź częściowa</b>	Obniżenie HBV DNA >1 log <sub>10</sub> IU/ml przy jednocześnie wykrywalnym HBV DNA po ≥6 mies. leczenia u pacjentów stosujących leki zgodnie z zaleceniami <sup>b</sup>
<b>Brak odpowiedzi</b>	Obniżenie HBV DNA < 1 log <sub>10</sub> IU/ml od wartości początkowej po 3 mies. terapii <sup>b</sup>

a) Szczegółowe kryteria uzależnione od czasu ewaluacji.

b) Dotyczy terapii analogami AN; w przypadku PegIFNα2a nie określono kryteriów braku odpowiedzi.

## 2.7. Czynniki prognostyczne i powikłania

Przewlekłe WZW B może prowadzić do wystąpienia marskości wątroby, niewyrównanej czynności wątroby oraz HCC. Patogeneza rozwoju powikłań związanych z uszkodzeniem wątroby jest procesem złożonym. Czynnikiem rozpoczynającym wspomniany proces jest replikacja wirusowego HBV DNA w komórkach osoby zakażonej, która stanowi podłoże do rozwoju stanu zapalnego. Brak zahamowania tego procesu może skutkować powstawaniem blizn i zwłóknieniem narządu, zakończonym rozwojem marskości wątroby i niewydolnością funkcji wątroby oraz niekontrolowaną regeneracją komórek wątroby, które wykazują potencjał w kierunku HCC. [40] Szacuje się, że ogólne ryzyko wystąpienia poważnych powikłań (marskości, niewydolności wątroby i HCC) u pacjentów z przewlekłym WZW B wynosi około 15–40%. [1]

Marskość wątroby to schorzenie nieodwracalne, jednak zastosowanie odpowiedniego leczenia może zmodyfikować jego przebieg, dzięki spowolnieniu lub zahamowaniu procesu chorobotwórczego. Na ogół marskości wątroby towarzyszą bolesne i uciążliwe dolegliwości, spośród których wymienia się: wodobrzusze, krwawienia, świąd skóry, złamania kości, wyniszczenie organizmu. Szacuje się, że marskość wątroby rozwija się u 8–20% pacjentów z przewlekłym WZW B w trakcie 5 lat od chwili

diagnozy. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia marskości wątroby należą: starszy wiek (utożsamiany z dłuższym czasem trwania infekcji), zakażenie genotypem C HBV, wysoki poziom wirerii, spożywanie nadmiernych ilości alkoholu, a także koinfekcja HBV z HIV/HDV/HCV (Tabela 7). [1, 4] Wykazano, że ryzyko rozwoju marskości wątroby jest wyższe u pacjentów HBeAg(-) niż u pacjentów HBeAg(+) i wynosi odpowiednio ok. 8–10% i 2–5,5%. [67] Niewyrównana marskość wątroby pojawia się najczęściej po kilku latach od rozpoznania marskości wątroby (5-letnia skumulowana częstość wystąpienia 16–20%). [68]

HCC to jeden z najbardziej złośliwych i jednocześnie najczęściej diagnozowanych nowotworów wątroby, któremu towarzyszy wysoka śmiertelność. Szacuje się, że HCC rozwija się rocznie u 2,2% pacjentów z wyrównaną marskością, u 10% pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby oraz u 0,1% pacjentów bez marskości. [1] Czynniki zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia HCC są: marskość wątroby, płeć męska, HCC w rodzinie, starszy wiek, rewersja z anty-HBe do HBeAg, genotyp C HBV, koinfekcja z HCV oraz mutacja typu *precore* (Tabela 7). [4, 68] U większości pacjentów, u których diagnozowano HCC, w przebiegu choroby nie odnotowano niewyrównanej czynności wątroby, co wskazuje, że HCC zazwyczaj rozwija się z klinicznie wyciszonej marskości wątroby. [68] W celu łatwiejszego oszacowania ryzyka wystąpienia HCC opracowano liczne kalkulatory. [37] Dane dotyczące wystąpienia HCC w zależności od statusu HBeAg i aktywnego WZW B są niejasne. [5, 69–71]

5-letnia śmiertelność z powodu choroby wątroby u pacjentów bez marskości wątroby i koinfekcji HDV niezależnie od statusu HBeAg wynosi około 0–1%, podczas gdy u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby wzrasta do 14–20%, a u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby do 65–85%. [1, 68]

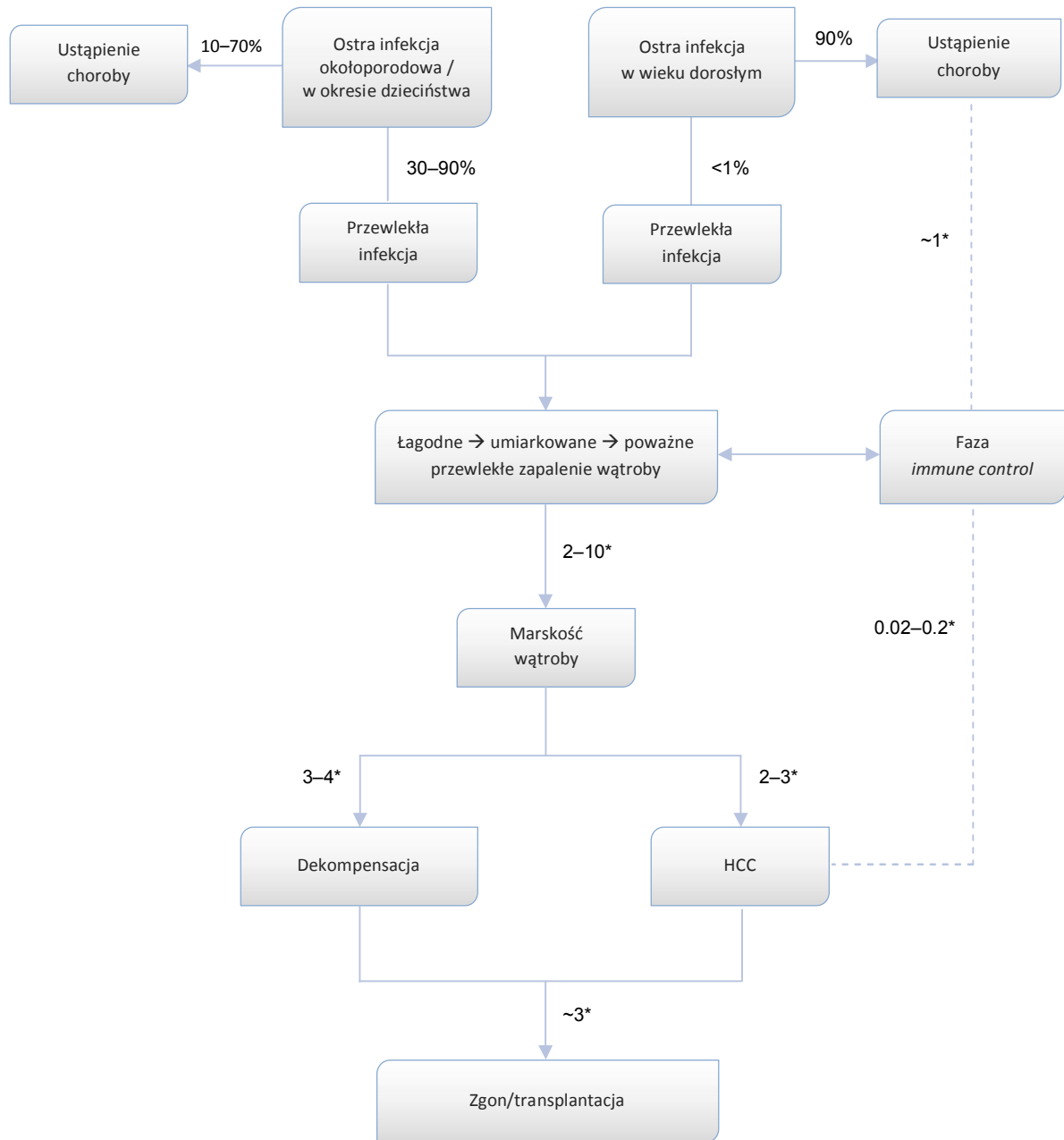
Kliniczne spektrum potencjalnych skutków zakażenia HBV przedstawiono na wykresie poniżej (Rysunek 9).

**Tabela 7.**  
**Najważniejsze czynniki prognostyczne progresji przewlekłego WZW B [68]**

Rodzaj czynnika	Czynniki związane z ryzykiem progresji
Związane z zakażeniem HBV	<ol style="list-style-type: none"> <li>Poziom replikacji HBV w trakcie obserwacji</li> <li>Wariant HBV</li> <li>Genotyp HBV</li> <li>Koinfekcja HIV/HCV/HDV</li> </ol>
Związane z cechami osobniczymi pacjenta	<ol style="list-style-type: none"> <li>Wiek w chwili diagnozy</li> <li>Płeć</li> <li>Nasilenie choroby w chwili diagnozy</li> <li>Nawroty zapalenia wątroby</li> <li>Trwała normalizacja ALT</li> </ol>
Zewnętrzne	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nadużywanie alkoholu</li> <li>Palenie papierosów</li> <li>Zanieczyszczenie środowiska<sup>a</sup></li> </ol>

a) np. aflatoksyną – regiony endemiczne HBV.

**Rysunek 9.**  
**Kliniczne spektrum potencjalnych skutków zakażenia HBV [68]**



\* zapadalność na 100 osób na rok

### 3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW

#### 3.1. Entekawir (Baraclude®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy; (kod ATC: J05AF10). [72]

**Mechanizm działania:** entekawir jest analogiem guanozyny, w organizmie ulega transformacji do trójfosforanu entekawiru, który konkuruje z naturalnym substratem polimerazy HBV – trójfosforanem deoksyguanozyny – hamując jej aktywność w zakresie: inicjacji polimerazy HBV, odwrotnej transkrypcji ujemnej nici DNA z pregenomowego RNA i syntezy dodatniej nici HBV DNA. Entekawir powstrzymuje w ten sposób tworzenie wirusowego DNA, a tym samym zapobiega jego namnażaniu i rozprzestrzenianiu. [72]

**Wskazania do stosowania:** leczenie przewlekłego WZW B u osób dorosłych z:

1. Wyrównaną czynnością wątroby, u których wykryto czynną replikację wirusa oraz cechy uszkodzenia wątroby (podwyższoną aktywność ALT, potwierdzony histologicznie stan zapalny wątroby i/lub zwłóknienie wątroby).
2. Niewyrównaną czynnością wątroby. [72]

**Dawkowanie i długość trwania terapii:** preparat stosowany doustnie, przed lub po posiłku, w dawce 0,5 mg/dobę u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i bez wcześniejszej terapii AN lub w dawce 1 mg/dobę na czczo u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i z brakiem odpowiedzi na terapię lamiwudyną (stwierdzona obecność wiremii lub mutacja warunkująca oporność na lamiwudynę), oraz u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. [72]

Nie jest znany optymalny czas leczenia. Można rozważyć zaprzestanie terapii u pacjentów:

1. HBeAg(+), po uzyskaniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i HBV DNA oraz pojawienie się przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych oznaczeniach z próbek pobranych w odstępie przynajmniej 3–6 mies.) lub serokonwersji HBs bądź zaniku skuteczności leczenia.
2. HBeAg(-), gdy nastąpiła serokonwersja HBs lub zanik skuteczności leczenia.[72]

Zalecana jest okresowa kontrola odpowiedzi pacjenta na leczenie. Nie należy przerywać leczenia u pacjentów z marskością lub niewyrównaną czynnością wątroby. [72]

U pacjentów z niewydolnością funkcjonowania nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) zalecana jest modyfikacja sposobu dawkowania (zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi podaniami). [72]

**Działania niepożądane:** częstość i rodzaj poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych – entekawir [72]**

Częstość	Działania niepożądane
Często: ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Bezsenność, bóle głowy, zawroty głowy, senność, wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmęczenie
Niezbyt często: ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Wysypka, łysienie
Rzadko: ( $1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )	Reakcje anafilaktyczne

Obserwowano także przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby zarówno w czasie, jak i po zaprzestaniu leczenia entekawirem. [72]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [72]

**Status rejestracyjny:** 26 czerwca 2006 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie (ważne na terenie całej UE) na dopuszczenie entekawiru do obrotu pod nazwą handlową Baraclude. Pozwolenie odnowiono 26 czerwca 2011 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/06/343/003, EU/1/06/343/006, EU/1/06/343/001. [72]

**Status refundacyjny:** w Polsce entekawir finansowany jest ze środków publicznych, w ramach programu lekowego (leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B). W populacji HBeAg(-) finansowany jest w drugiej i kolejnych liniach leczenia AN. [73]

**Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce:** Bristol-Myers Squibb (Baraclude). [72]

### 3.2. Lamiwudyna (Zeffix, Lamivudine Teva)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: J05AF05, nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptyazy; działające ogólnie leki przeciwwirusowe. [74, 75]

**Mechanizm działania:** substancja czynna lamiwudyna w organizmie jest metabolizowana (zarówno przez komórki zarażone, jak i zdrowe) do trójfosforanu lamiwudyny, który działa jako substrat dla wirusowej polimerazy HBV i – po włączeniu do łańcucha wirusowego DNA, blokuje jego syntezę. Lamiwudyna nie zaburza syntezy kwasów deoksyrybonukleinowych w komórkach ludzkich. [74, 75]

**Wskazania do stosowania:** leczenie osób dorosłych z przewlekłym WZW B z:

1. Wyrównaną czynnością wątroby z aktywną replikacją wirusa i stale podwyższonym poziomem ALT, a także czynnym stanem zapalnym i/lub zwłóknieniem wątroby w obrazie histologicznym.

Leczenie lamiwudyną należy rozważyć tylko wtedy, gdy inne preparaty AN o wysokiej barierze oporności genetycznej są niedostępne, lub gdy leczenie innymi AN nie jest wskazane.

2. Niewyrównaną czynnością wątroby – jako element terapii skojarzonej z innym AN, niewywołującym lekooporności krzyżowej na lamiwudynę. [74, 75]

**Dawkowanie i długość trwania terapii:** Lamiwudyna podawana jest doustnie w dawce 100 mg/dobę. Nie jest znany optymalny czas leczenia. Można rozważyć zaprzestanie terapii u pacjentów:

1. HBeAg(+) bez marskości wątroby, po okresie 6–12 mies. po wystąpieniu serokonwersji w układzie HBe (zanik HBeAg i HBV DNA oraz pojawienia się przeciwciał anti-HBe) lub po wystąpieniu serokonwersji w układzie HBs, lub zaniku skuteczności.
2. HBeAg(-) bez marskości, po wystąpieniu serokonwersji HBsAg, lub do momentu utraty skuteczności. [74, 75]

Zalecana jest okresowa kontrola odpowiedzi pacjenta na leczenie. Nie zaleca się przerywania terapii u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lub marskością. [74, 75]

U pacjentów z niewydolnością funkcjonowania nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) zalecana jest modyfikacja sposobu dawkowania (zmniejszenie dawki). [74, 75]

**Działania niepożądane:** częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Częstość występowania działań niepożądanych – lamiwudyna [74, 75]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (≥ 1/10)	Zwiększona aktywność ALT
Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Wysypka, świąd, zwiększenie aktywności kinazy kreatyninowej, choroby mięśni, w tym bóle i kurcze mięśni <sup>a</sup>
Rzadko (1/10 000 do <1/1 000)	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Trombocytopenia <sup>a</sup> , rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych <sup>a</sup>

a) w ChPL Lamivudine Teva – częstość występowania określono jako bardzo rzadką (<1/10 000)

Ponadto raportowano przypadki wystąpienia: złego samopoczucia, zmęczenia, zakażenia dróg oddechowych, dyskomfortu w obrębie gardła i migdałków, bólu głowy, dyskomfortu i bólów brzucha, nudności, wymiotów, biegunki oraz kwasicy mleczanowej. Obserwowano także przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby zarówno w trakcie trwania terapii, jak również po zaprzestaniu leczenia lamiwudyną. [74, 75]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [74, 75]



**Status rejestracyjny:** Komisja Europejska przyznała pozwolenie (ważne na całym terytorium UE) na dopuszczenie preparatu Zeffix 29 lipca 1999 r. Pozwolenie odnowiono 27 sierpnia 2009 r. [75] Lek Lamivudyna Teva otrzymał pozwolenie na wprowadzenie do obrotu (ważne na terenie UE) przez Komisję Europejską 23 października 2009 r. [74] Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/99/114/003 (Zeffix), EU/1/09/566/001, EU/1/09/566/002, EU/1/09/566/003, EU/1/09/566/004, EU/1/09/566/005, EU/1/09/566/006 (Lamivudine Teva). [74, 75]

**Status refundacyjny:** W Polsce lamivudyna (Zeffix) finansowana jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego (leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B). W populacji HBeAg(-) stosowana jest w pierwszej linii leczenia AN, a zatem poza wskazaniem rejestracyjnym (*off label*). [73]

**Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce:** GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A (Zeffix); Teva (Lamivudine Teva). [74, 75]

### 3.3. Adefowir dipiwoksylu (Hepsera®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: J05AF08, nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. [76]

**Mechanizm działania:** Adefowir dipiwoksylu stanowi prekursor substancji czynnej adefowiru, czyli acyklicznego nukleotydo-fosfonianowego analogu monofosforanu adenozy. Substancja ta ulega w organizmie transformacji do dwufosforanu adefowiru, który hamuje działanie enzymu polimerazy DNA (na drodze konkurencji z naturalnym substratem, tj. trójfosforanem deoksyadenozy). Działanie leku uniemożliwia namnażanie i rozprzestrzenianie wirusa. [76]

**Wskazania do stosowania:** leczenie przewlekłego WZW B u osób dorosłych z:

1. Wyrównaną czynnością wątroby, u których wykryto czynną replikację wirusa oraz cechy uszkodzenia wątroby (podwyższona aktywność ALT oraz potwierdzony histologicznie stan zapalny i zwłóknienie wątroby).
2. Niewyrównaną czynnością wątroby. [76]

**Dawkowanie i długość trwania terapii:** Adefowir podawany jest doustnie w dawce 10 mg/dobę w trakcie lub między posiłkami. Nie należy stosować wyższych dawek preparatu. [76] Nie jest znany optymalny czas leczenia. Można rozważyć zaprzestanie terapii u pacjentów:

1. HBeAg(+) bez marskości wątroby, po co najmniej 6–12 mies. od wystąpienia serokonwersji HBe (zanik HBeAg oraz zanik DNA HBV przy wykrywalnych mianach przeciwciał anti-HBe) lub serokonwersji HBs lub utraty skuteczności.
2. HBeAg(-) bez marskości, gdy wystąpi serokonwersja HBs bądź utrata skuteczności leku. [76]

Zalecana jest okresowa kontrola odpowiedzi pacjenta na leczenie. Nie należy przerywać leczenia u pacjentów z marskością lub niewyrównaną czynnością wątroby. [76]

U pacjentów z niewydolnością funkcjonowania nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) zalecana jest modyfikacja sposobu dawkowania (zmniejszenie dawki). [76]

**Działania niepożądane:** częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.  
Częstość występowania działań niepożądanych – adefowir [76]

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (≥1/10)</b>	Zwiększenie stężenia kreatyniny, astenia
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	Ból głowy, biegunka, wymioty, ból brzucha, dyspepsja, nudności, wzdęcia, wysypka, świąd, niewydolność nerek, nieprawidłowa czynność nerek, hipofosfatemia
<b>Nieznana</b>	Zapalenie trzustki, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań), miopatia, zespół Fanconiego, zaburzenia czynności kanalika bliższego

Obserwowano także przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby zarówno w trakcie trwania terapii, jak również po zaprzestaniu leczenia. [76]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [76]

**Status rejestracyjny:** 6 marca 2003 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie (ważne na terenie UE) na dopuszczenie adefowiru do obrotu pod nazwą handlową Hepsera. Pozwolenie zostało odnowione 6 marca 2008 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/03/251/001, EU/1/03/251/002. [76]

**Status refundacyjny:** w Polsce adefowir (Hepsera) finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego (leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B). W populacji HBeAg(-) finansowany jest w drugiej i kolejnych liniach leczenia AN. [73]

**Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce:** Gilead Sciences Limited (Hepsera). [76]

### 3.4. Tenofowir dizoproksylu (Viread®)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05AF07, nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. [77]

Mechanizm działania: Substancja aktywna tenofowir disoproxil jest „pro-lekiem”, który w organizmie ulega transformacji do tenofowiru. Tenofowir następnie ulega przemianie do dwufosforanu tenofowiru,

który stanowi inhibitor polimerazy HBV. Dzięki działaniu tenofowiru dochodzi do zhamowania procesu namnażania się wirusa HBV. [77]

Wskazania do stosowania: przewlekłe WZW B u osób dorosłych z:

1. Wyrównaną czynnością wątroby, u których wykryto czynną replikację wirusa oraz cechy uszkodzenia wątroby (podwyższona aktywność ALT, potwierdzony histologicznie stan zapalny wątroby i/lub zwłóknienie wątroby),
2. Niewyrównaną czynnością wątroby. [77]

Ponadto preparat posiada wskazanie także w leczeniu przewlekłego WZW B w populacji pacjentów od 12 do 18 roku życia, z wyrównaną czynnością wątroby oraz w terapii dzieci (>2 lat) i dorosłych zakażonych HIV-1 w terapii skojarzonej z lekami przeciwretrowirusowymi (szczegółowe zapisy wskazania w ChPL). [77]

**Dawkowanie i długość trwania terapii:** Tenofowir dizoproksylu podawany jest doustnie w dawce 245 mg/dobę w trakcie posiłku. [77] Dawka 245 mg tenofowiru dizoproksylu odpowiada dawce 300 mg tenofowiru dizoproksylu fumaranu. [77, 78] Optymalny czas leczenia nie został określony. Można rozważyć zaprzestanie terapii u pacjentów:

1. HBeAg(+) bez marskości wątroby, po co najmniej 6–12 mies. od wystąpienia serokonwersji HBe (zanik HBeAg oraz zanik DNA HBV przy wykrywalnych mianach przeciwciał anty-HBe) lub serokonwersji HBs, bądź utraty skuteczności leku.
2. HBeAg(-) bez marskości wątroby po wystąpieniu serokonwersji HBs lub utraty skuteczności leku. [77]

Zalecana jest okresowa kontrola odpowiedzi pacjenta na leczenie. [77]

U pacjentów z niewydolnością funkcjonowania nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) zalecana jest modyfikacja sposobu dawkowania (zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw pomiędzy kolejnymi podaniami). [77]

**Działania niepożądane:** częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych – tenofowir [77]**

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często: (≥ 1/10)</b>	Hipofosfatemia, zawroty głowy, biegunka, wymioty, nudności, wysypka, astenia
<b>Często: (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	Ból głowy, ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia, zwiększona aktywność aminotransferaz, zmęczenie
<b>Niezbyt często</b>	Hipokaliemia, zapalenie trzustki, rabdomioliza, osłabienie mięśni, zwiększone stężenie kreatyniny
<b>Rzadko: (1/10 000 do &lt;1/1 000)</b>	Kwasica mleczanowa, stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby, obrzęk naczynioruchowy, rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań), miopatia, ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconiego), zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek), moczówka prosta pochodzenia nerkowego

Obserwowano także przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby zarówno w trakcie trwania terapii, jak również po zaprzestaniu leczenia. [77]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [77]

**Status rejestracyjny:** 5 lutego 2002 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie (ważne na terenie UE) na dopuszczenie tenofowiru do obrotu pod nazwą handlową Viread. Pozwolenie zostało odnowione 14 grudnia 2011 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/01/200/001, EU/1/01/200/001. [77]

**Status refundacyjny:** w Polsce tenofowir (Viread) finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego (leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B). W populacji HBeAg(-) finansowany jest w drugiej i kolejnych liniach leczenia AN. [73]

**Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce w leczeniu WZW B:** Gilead Sciences Limited (Viread). [77]

## 4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. 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,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

### 4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

#### 4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci ( $\geq 16$  roku życia<sup>3</sup>) z przewlekłym WZW B, wyrównaną czynnością wątroby oraz z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe (tzw. subpopulacja HBeAg-ujemna), u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego za pomocą AN.

##### Interwencja

Entekawir (ETV) podawany doustnie w dawce 0,5 mg/dobę.

---

<sup>3</sup> Kryterium włączenia w większości zidentyfikowanych badań klinicznych

## Komparatory

Aktualnie refundowana w przedmiotowym wskazaniu:

- Lamiwudyna (**LAM**) podawana doustnie w dawce 100 mg/dobę.

Pozostałe preparaty AN aktualnie nierefundowane w przedmiotowym wskazaniu:

- Adefowir (**ADV**) podawany doustnie w dawce 10 mg/dobę,
- Tenofovir (**TDF**) podawany doustnie w dawce 300 mg/dobę<sup>4</sup>.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej entekawiru oraz wskazanych komparatorów. W przypadku braku takich danych kryterium kwalifikacji spełniały również prace porównujące poszczególne komparatory pomiędzy sobą lub względem placebo, w celu oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC.

## Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna**
  - **Mierzona za pomocą zastępczych punktów końcowych:**
    - odpowiedź wirusologiczna wyrażona poprzez:
      - zanik HBV DNA poniżej progu detekcji,
      - średnią redukcję poziomu HBV DNA,
    - odpowiedź serologiczna wyrażona poprzez:
      - zanik HBsAg,
      - serokonwersję HBsAg,
    - odpowiedź biochemiczna wyrażona poprzez normalizację ALT,
    - odpowiedź histologiczna wyrażona poprzez poprawę histologiczną,
    - odpowiedź złożona wyrażona, jako zanik HBV DNA i normalizacja ALT,
  - **Mierzona za pomocą klinicznie istotnych punktów końcowych:**
    - jakości życia (QOL),
    - wystąpienia dekompensacji wątroby,
    - wystąpienia HCC.
- **Bezpieczeństwo terapii**
  - działania niepożądane ogółem (AEs),
  - ciężkie działania niepożądane ogółem (SAEs),
  - działania niepożądane z podziałem na rodzaj zdarzenia.
- **Lekooporność**

## Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,

---

<sup>4</sup> Dawka dla fumaranu tenofowiru dizpokoksylu, która jest ekwiwalentem 245 mg tenofowiru dizpokoksylu

- nierandomizowane próby kliniczne prospektywne lub retrospektywne bezpośrednio porównujące ETV względem komparatorów, w których raportowano dane z zakresu odpowiedzi na leczenie (wirusologicznej, biochemicznej, histologicznej),
- badania przeprowadzone w schemacie grup równoległych, a także badania skrzyżowane, jeżeli raportowano w nich wyniki sprzed pierwszego przejścia krzyżowego.

#### **Pozostałe kryteria włączenia**

- badania pierwotne,
- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi,
- badania porównujące oceniane interwencje z innymi opcjami niż wybrane komparatory, ale umożliwiające utworzenie sieci przejść na potrzeby ewentualnego MTC,
- badania przeprowadzone na populacji mieszanej pod względem oznaczenia HBe, w których przeprowadzono analizę w warstwach ze względu na status HBeAg,
- badania, w których odsetek przyjmujących wcześniejsze leczenie AN nie przekraczał 20% (całkowitej populacji badania),
- badania opublikowane w postaci artykułów pełnotekstowych oraz publikacje stanowiące ich uzupełnienie (np. raporty z badań, doniesienia konferencyjne).

#### **4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy**

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

- okres interwencji był krótszy niż 12 tyg.,
- populację stanowili:
  - pacjenci z koinfekcją HCV, HDV, HIV,
  - pacjenci zakwalifikowani do przeszczepu lub po przeszczepie narządu,
  - pacjenci przyjmujący terapię immunosupresyjną,
  - pacjenci będący nosicielami HBV, u których nie stwierdzano objawów choroby,
- w grupie kontrolnej stosowano postępowanie określone jako „rutynowe”, bez wskazania na jego składowe.

### **4.3. 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 z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Tabela 12). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia opublikowane do momentu przeprowadzenia ostatniego wyszukiwania (nie stosowano limitów czasowych).

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 klinicznej, jak i bezpieczeństwa. Ponieważ do analizy kwalifikowano zarówno badania randomizowane, jak również nierandomizowane, strategia nie zawierała słów kluczowych zawężających obszar wyszukiwania w zakresie metodyki badań.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MD). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (ARS). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego.

**Tabela 12.**  
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Populacja	'hepatitis b'; 'hepatitis b virus infection'; 'hbv infection'; 'hepatitis b infection'; chronic 'hepatitis b'; chronic 'hbv';
Interwencja	entecavir; baraclude
Komparatory	'lamivudine'; '2,3-dideoxy-3-thiacytidine'; '2,3 dideoxy 3 thiacytidine'; 'gr-109714x'; 'gr109714x'; 'lamivudine, (2s-cis)-isomer'; 'bch-189'; 'bch 189'; 'bch189'; 'epivir'; '3tc'; tenofovir; 'tenofovir disoproxil'; 'tenofovir disoproxil fumarate'; 'Viread'; '9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine'; '9-pmpa'; '9-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine'; '9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (r)-isomer'; '(r)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine'; '9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (s)-isomer'; '9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (+)-isomer'; 'adefovir'; 'adefovir dipivoxil'; 'adefovir depivoxil'; '9-(2-((bis((pivaloyloxy)methoxy)phosphinyl)methoxy)ethyl)adenine'; 'gs 840'; 'gs-0840'; 'hepsera'; 'preveon'; '9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine'; '9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine'; '9-pmea'
Punkty końcowe	<i>Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tych obszarach znaczeniowych</i>
Metodyka	

### 4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. 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),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką gastroenterologiczną:
  - *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*
  - *American Gastroenterological Association (AGA)*
  - *European Association for the Study of the Liver (EASL)*
  - *International Liver Transplantation Society (ILTS)*
  - *The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)*
  - *The British Society of Gastroenterology (BGS)*
  - *National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP)*
  - *United European Gastroenterology Federation (UEGF)*
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, MHRA, EMA, URPL),
- strony producentów poszczególnych preparatów.

Uzupełniającego przeszukania opracowań wtórnych dokonano w bazach:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library: *Cochrane Database of Systemic Reviews*.

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 2 stycznia 2013 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego). Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone 14 marca 2013 roku wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

#### **4.3.3. Selekcja badań klinicznych**

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (ARS, AS). 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 (JSD). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. W przypadku nieodnalezienia randomizowanych prób klinicznych bezpośrednio porównujących analogi ze sobą, wykorzystywano badania obserwacyjne prezentujące wyniki takich porównań.

#### 4.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę **wiarygodności badań RCT** przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad [79] (formularz przedstawiono w Aneksie, który jest załącznikiem do dokumentu głównego), wg której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 pkt, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu 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*) [80], 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.

**Każde badanie scharakteryzowano** pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (min. liczebność próby, wiek, płeć, wcześniejsza terapia, wyjściowy poziom HBV DNA, wyjściowa aktywność ALT, nasilenie zmian martwiczo-zapalnych przed rozpoczęciem terapii),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (odpowieź wirusologiczna, serologiczna, biochemiczna, histologiczna, bezpieczeństwo terapii),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, podejście do analizy wyników, rodzaj testowanej hipotezy wyjściowej, typ i podtyp badania zgodnie z kryteriami AOTM),
- źródeł finansowania (sponsor badania).

Do analizy zakwalifikowane zostały wszystkie badania spełniające kryteria włączenia, bez względu na ocenę uzyskaną w skali Jadad i NOS.

#### 4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało trzech analityków (MD, ARS, AS) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (SS).

#### 4.5. Analiza statystyczna wyników

##### 4.5.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki porównania entekawiru z innymi opcjami terapeutycznymi w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W każdym przypadku podawano wartość RD (bezwzględna różnica ryzyka), a gdy różnica była istotna statystycznie – również NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych w postaci średnich. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Raportowano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości  $p$ . Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, które najczęściej obejmowały

zmodyfikowaną ITT (populacja, która przyjęła przynajmniej jedną dawkę leku i/lub wykonano u nich przynajmniej jeden pomiar na początku badania). Przy wnioskowaniu w pierwszej kolejności brano pod uwagę wyniki pochodzące z metaanalizy co najmniej dwóch badań. W przypadku wnioskowania na podstawie pojedynczych badań, w pierwszej kolejności uwzględniano wyniki analizy statystycznej prezentowane przez autorów publikacji. W przypadku danych dotyczących bezpieczeństwa raportowanych w badaniach na populacji mieszanej wyniki ekstrahowano niezależnie od dostępności danych w warstwach ze względu na status HBeAg. W przypadku dostępności wyników zarówno w populacji HBeAg(-), jak również danych dla populacji mieszanej z tego samego badania, w pierwszej kolejności wyciągano wyniki dla populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym.

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),

#### 4.5.2. Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie poprzedzono oceną homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej. Z uwagi na to, że badania znacznie różniły się między sobą w obszarach związanych przede wszystkim z metodyką oraz definicją punktów końcowych, porównanie pośrednie przeprowadzono bez dostosowania, zestawiając wyniki dla poszczególnych interwencji w sposób tabelaryczny.

### 4.6. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjęto, 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*).

## 4.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro. [81] Według GRADE siła dowodów naukowych może być oceniona na:

- wysoką (W),
- średnią (Ś),
- niską (N),
- bardzo niską (bN).

## 5. WYNIKI WYSZUKIWANIA W BAZACH INFORMACJI MEDYCZNEJ

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych i wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie **15 220** pozycje, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (**14 900** pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **510** publikacji. Jedna pozycja była niedostępna. Kryteria włączenia do analizy spełniło **11** badań pierwotnych i wtórnych, opisanych w **18** publikacjach. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Do analizy klinicznej zakwalifikowano badania RCT porównujące:

- ETV vs LAM (2 badania; 5 publikacji)
- LAM vs PLC (2 badania; 2 publikacje)
- ADV vs PLC (1 badanie, 4 publikacje)
- TDF vs ADV (1 badanie, 2 publikacje)

Dodatkowo uwzględniono również nierandomizowane próby kliniczne dotyczące następujących porównań:

- ETV vs ADV (2 badania, 2 publikacje)
- ETV vs TDF (3 badania, 3 publikacje)

Spośród badań RCT zidentyfikowanych w toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej jedynie dwie prace pozwalały na bezpośrednią ocenę ETV względem wybranego komparatora, tj. LAM. W przypadku pozostałych porównań, a zatem ETV vs ADV oraz ETV vs TDF wnioskowanie na podstawie badań RCT wymagało przeprowadzenia porównania pośredniego, które – z uwagi na wykrytą heterogeniczność odnalezionych prac – miało charakter wyłącznie jakościowy, tzn. bez dostosowania (*naive indirect comparison*). Zidentyfikowano natomiast badania z niższego poziomu wiarygodności (badania nierandomizowane z grupą kontrolną; CCT), które umożliwiły porównanie bezpośrednie ETV względem ADV oraz TDF.

W analizie klinicznej wyniki prezentowano osobno w podziale na dane odnoszące się do skuteczności oraz bezpieczeństwa. W analizie dla skuteczności w pierwszej kolejności przedstawiono wyniki dla bezpośredniego porównania ETV vs LAM, a następnie wyniki dla porównania ETV względem pozostałych AN (ADV, TDF), gdzie omówiono zarówno wnioski z badań RCT, jak również nRCT. W analizie dla bezpieczeństwa wnioskowanie przeprowadzono dwuetapowo: najpierw odnosząc się do wyników z badań RCT dla porównań względem PLC (LAM vs PLC oraz ADV vs PLC), co pozwalało na ocenę, czy profil bezpieczeństwa tych leków uznać można za akceptowalny. Następnie odniesiono się do rezultatów badań w aspekcie porównań aktywnych terapii względem siebie zarówno

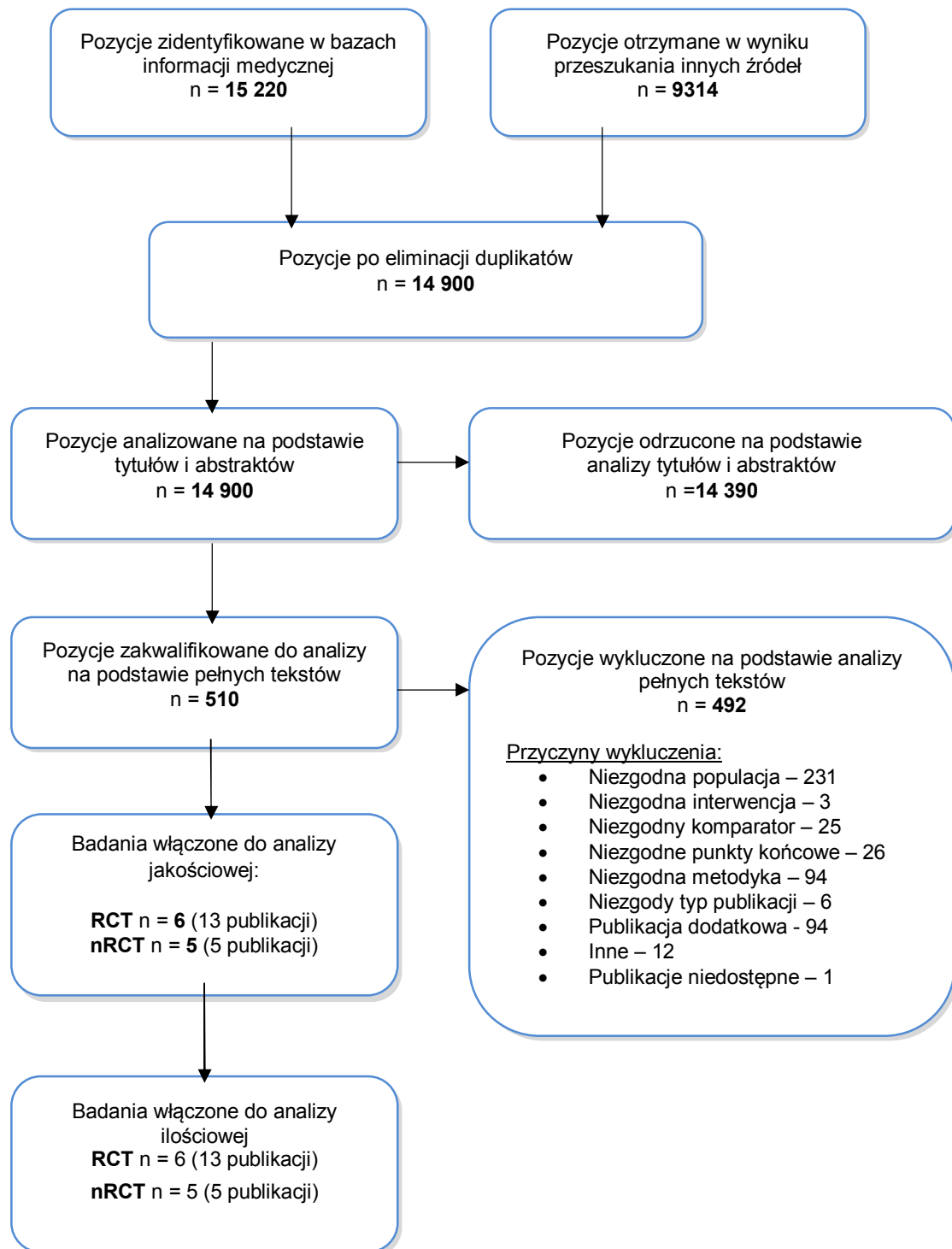
na podstawie badań RCT (ETV vs LAM oraz TDF vs ADV), jak również badań nRCT (ETV vs ADV, ETV vs TDF). Wnioski dotyczące bezpieczeństwa poszerzono o informacje publikowane w postaci alertów na stronach EMA, FDA, URPL, które zaprezentowano w Rozdz. 10.

Z uwagi na istotny dla terapii AN aspekt potencjalnego ryzyka wystąpienia lekooporności, ocenę tego punktu końcowego raportowanego w badaniach RCT przeprowadzono w oddzielnym rozdziale (Rozdz.8). Ze względu na konieczność odnoszenia się do dłuższych niż dostępne w badaniach RCT horyzontów czasowych w analizie tej zaprezentowano dane z faz *extension* badań randomizowanych. Oceniano zarówno częstość występowania lekooporności po zastosowaniu różnych AN, jak również wpływ jej wystąpienia na skuteczność kolejnych linii leczenia.

W toku przeszukania baz zidentyfikowano także liczne prace obserwacyjne, których wyniki stanowią dodatkowe informacje na temat efektywności rzeczywistej ETV w populacji HBeAg(-). Wnioski z tych badań zaprezentowano w Rozdz. 9.

Wszystkie badania włączone zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdziale 4.3.4. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA [82], będącym uaktualnioną wersją schematu QUORUM [83].

**Rysunek 10.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA**





## 5.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

### 5.1.1. Badania randomizowane

#### 5.1.1.1. ETV vs LAM

W wyniku systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano dwie prace (5 publikacji) przeprowadzone dla bezpośredniego porównania ETV względem LAM, spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej, w tym próbę ETV-027 [84, 85] oraz ETV-023 [47, 86, 87].

Obydwie prace stanowią wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne przeprowadzone w układzie grup równoległych. Opis zastosowanych metod randomizacji uznano za prawidłowy w przypadku obu ocenianych badań. W publikacji ETV-023 wskazano na wykorzystanie metody komputerowej ze scentralizowanym systemem generowania kodów alokacji. Opis metody zastosowanej w badaniu ETV-027 nie został zamieszczony bezpośrednio w publikacji, niemniej autorzy badania, a także raport weryfikacyjny FDA i raport opublikowany na stronie producenta leku, wskazują jednoznacznie, że badanie ETV-027 zostało przeprowadzone w oparciu o protokół zbieżny z protokołem badania ETV-022. W pracy ETV-022 [46] zamieszczony z kolei został szczegółowy opis randomizacji, zgodnie z którym lista wygenerowana została centralnie przy zastosowaniu metody bloków permutowanych. Ukrycie kodu alokacji uznano za prawidłowe w przypadku obu badań. W obu próbach klinicznych randomizacji towarzyszyła stratyfikacja z uwagi na ośrodek rekrutujący, a w przypadku badania ETV-023 również z uwagi na wyjściowy status HBeAg. Obie prace zaprojektowano jako podwójnie zaślepienie próby kliniczne, a dobór zastosowanej metody zaślepienia gwarantował prawidłowe maskowanie rodzaju przypisanej pacjentowi interwencji (metoda *double-dummy*). W badaniu ETV-027 zamieszczona została dodatkowo informacja wskazująca, że odśledzenie wyników na potrzeby analizy statystycznej nastąpiło dopiero po zamknięciu baz danych (*final database locked*). W obu publikacjach raportowano odsetki pacjentów utraconych z okresu obserwacji, aczkolwiek pełną informację, umożliwiającą precyzyjną identyfikację przyczyn tej utraty zaprezentowano wyłącznie w badaniu ETV-023. W konsekwencji jakość metodologiczną pracy ETV-023 oceniono na bardzo dobrą (5/5 możliwych pkt w skali Jadad), zaś badania ETV-027 na dobrą (4/5 możliwych pkt w skali Jadad).

W obu badaniach ujawniono źródła finansowania, którym okazał się podmiot odpowiedzialny w stosunku do preparatu Baraclude firma *Bristol Mayers Squibb*.

W obu badaniach testowano hipotezę zakładającą przewagę ocenianej interwencji nad grupą kontrolną (*superiority*), przy czym w pracy ETV-027 warunkiem przeprowadzenia analizy przewagi było potwierdzenie hipotezy *non-inferiority* ETV względem LAM. Pierwszorzędowym punktem końcowym w pracy ETV-027 była odpowiedź histologiczna ( $\geq 2$ -punktowa poprawa zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodell, bez jednoczesnego pogorszenia stanu zwłóknienia). W pracy ETV-023 pierwszorzędowy punkt końcowy uwzględniał złożoną odpowiedź pacjenta na leczenie określoną

przez jednoczesny zanik poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji ( $<0,7$  MEq/ml) oraz normalizację poziomu ALT ( $<1,25$  x ULN). Drugorzędowo w obu badaniach ewaluacji poddano zanik HBV DNA poniżej progu detekcji ( $<300$  kopii/ml), średnią redukcję HBV DNA, normalizację ALT, serokonwersję i utratę HBsAg, poprawę histologiczną oraz profil bezpieczeństwa. Wyniki obydwu badań analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia uwzględniającą wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W przypadku braku wyników dla danego punktu końcowego zakładano brak odpowiedzi pacjenta na leczenie (*imput all failures*, analiza ICA-0).

Populację docelową stanowili w obu przypadkach pacjenci  $\geq 16$  r.ż. z przewlekłym WZW B oraz wyrównaną czynnością wątroby. W badaniu ETV-027 wzięli udział wyłącznie pacjenci HBeAg(-), zaś populacja ETV-023 była w tym względzie mieszana, przy czym w publikacji zaprezentowano zarówno odrębną charakterystykę wyjściową, jak i osobne wyniki dla chorych z HBeAg(-). Pacjentów kwalifikowano do badań na podstawie markerów wirusologicznych ( $\geq 0,7$  MEq/ml w pracy ETV-027 oraz  $\geq 3$  MEq/ml w badaniu ETV-023), biochemicznych (ALT  $1,3$ – $10$  x ULN w obydwu badaniach), a w przypadku badania ETV-027 również histologicznych (wynik biopsji wskazujący na stan zapalny). Badanie ETV-027 prowadzono na populacji mieszanej pod względem pochodzenia etnicznego, natomiast w badaniu ETV-023 uczestniczyła populacja azjatycka.

Średni wiek pacjentów wynosił 30 lat w badaniu ETV-23 oraz 44 lata w badaniu ETV-027. Protokół obu prac zakładał kwalifikowanie pacjentów nieleczonych uprzednio AN, przy czym w badaniu ETV-027 za dopuszczalne wyjątki uznawano stosowanie LAM nie dłużej niż przez 12 tyg. oraz zaprzestanie terapii AN na 24 tyg. przed randomizacją. Ostatecznie w badaniu tym uczestniczyło 3% pacjentów leczonych uprzednio przeciwwirusowo. W pracy ETV-023 żaden pacjent nie stosował wcześniej terapii AN. Łącznie w badaniach wzięło udział 711 pacjentów z HBeAg(-), z czego przeważająca większość stanowiła populację badania ETV-0,27 (N = 638).

W obydwu pracach ETV podawano pacjentom w dawce 0,5 mg/dobę, natomiast LAM stosowano w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia wynosił 52 tyg., przy czym oceny poszczególnych punktów końcowych dokonywano po 48 tyg. terapii. Pacjenci, którzy nie uzyskali skonsolidowanej odpowiedzi na leczenie (zanik HBV DNA i normalizacja ALT), mogli kontynuować leczenie aż do 96 tyg. Po zakończeniu terapii obserwację prowadzono przez dalsze 24 tyg.

Przeprowadzona ocena charakterystyk poszczególnych badań wskazuje na ich stosunkowo dużą homogeniczność w zakresie większości analizowanych aspektów metodycznych i klinicznych. Wśród czynników różnicujących oba badania należy przede wszystkim wskazać pochodzenie etniczne badanej próby. W pracy ETV-023 uczestniczyli wyłącznie pacjenci pochodzenia azjatyckiego, podczas gdy w badaniu ETV-027 była to populacja mieszana. Różnica ta wydaje się mieć niewielki wpływ na uzyskane wyniki, dlatego nie wyklucza przeprowadzenia kumulacji ilościowej. Tym niemniej, przy wnioskowaniu oceniano heterogeniczność statystyczną, a w razie jej wystąpienia brano pod uwagę różnice pomiędzy badaniami, w tym w szczególności różnice odnoszące się do pochodzenia etnicznego.

W tabeli poniżej (Tabela 13) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania ETV z LAM w populacji z HBeAg(-). Kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie, który jest załącznikiem do niniejszego dokumentu.

**Tabela 13.**  
**Podsumowanie charakterystyki badań RCT dla porównania ETV vs LAM**

Analizowany obszar	Badanie	ETV vs LAM	Łącznie	Różnica pomiędzy grupami
<b>Populacja</b>				
<b>Wielkość próby docelowej</b>	ETV-027	331 vs 317	648	nd
	ETV-023	33 vs 40 <sup>a</sup>	73 <sup>a</sup>	nd
<b>Wiek [lata]</b>	ETV-027	44 vs 44	44	1,00
	ETV-023	30 vs 30	30	NS
<b>Wcześniejsze leczenie [% pacjentów]</b>	ETV-027	<b>LAM: 3 vs 4 IFN: 13 vs 12</b>	<b>LAM: 3 IFN: 13</b>	<b>LAM: 0,51 IFN: 0,91</b>
	ETV-023	<b>IFN: 14 vs 16</b>	<b>IFN: 15</b>	NS
<b>HBV DNA w baseline [log<sub>10</sub> kopii/ml]</b>	ETV-027	7,6 vs 7,6	7,6	1,00
	ETV-023	7,7 vs 7,6	7,6	NS
<b>Metodyka</b>				
<b>Schemat i jakość badania</b>	ETV-027	<b>4/5 w skali Jadad</b> Randomizacja (2 pkt), podwójne zaślepienie (2 pkt)		
	ETV-023	<b>5/5 w skali Jadad</b> Randomizacja (2 pkt), podwójne zaślepienie (2 pkt), prawidłowy opis utraty z badania (1 pkt)		
<b>Markery zapalne przy kwalifikacji</b>	ETV-027	HBsAg, HBV DNA, ALT, zmiany histopatologiczne		
	ETV-023	HBsAg, HBV DNA, ALT		

a) Dane dla populacji HBeAg(-), łącznie w badaniu brało udział 261 vs 264 (łącznie 525 pacjentów).

### 5.1.1.2. LAM vs PLC

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano dwa badania (2 publikacje) dla porównania LAM względem PLC, które spełniają kryteria włączenia do analizy klinicznej, w tym pracę Chan 2007 [88] oraz Tassopoulos 1999 [89].

Obydwe prace zaprojektowane zostały jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w schemacie grup równoległych. W badaniach zastosowano centralną randomizację komputerową, zapewniającą prawidłowe ukrycie kodu alokacji. W badaniu Chan 2007 randomizacja poprzedzona została stratyfikacją pacjentów ze względu na ośrodek, w którym byli rekrutowani. W obu próbach klinicznych rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał podwójnemu zaślepieniu, a opis zastosowanych metod wskazuje, że było ono przeprowadzone w sposób prawidłowy (*matching placebo*). Począwszy od 26. tyg. okresu obserwacji badanie Tassopoulos 1999 przeszło w schemat otwartej próby klinicznej, w której wszyscy pacjenci, bez względu na przypisaną w drodze randomizacji interwencję, otrzymywali LAM. W obydwu badaniach przyczyny utraty opisano w sposób niepełny. W konsekwencji

wiarygodność prac Chan 2007 oraz Tassopoulos 1999 oceniono na dobrą (4/5 pkt w skali Jadad). Oba badania sfinansowane zostały przez podmiot odpowiedzialny za dystrybucję LAM firmę *GlaxoSmith Kline*.

Badania ukierunkowano na wykazanie przewagi interwencji ocenianej nad grupą kontrolną (analiza typu *superiority*). W obydwu pracach pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali złożoną odpowiedź na leczenie (określaną przez autorów mianem „całkowitej odpowiedzi”), zdefiniowaną poprzez jednoczesną normalizację poziomu ALT oraz zanik HBV DNA poniżej progu detekcji, wynoszący 10 000 kopii/ml w badaniu Chan 2007, oraz  $7,08 \times 10^5$  kopii/ml w badaniu Tassopoulos 1999. Drugorzędowo w pracach oceniano odsetki pacjentów z niewykrywalnym HBV DNA, normalizację ALT, utratę HBsAg, poprawę histologiczną ( $\geq 2$  pkt redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia) oraz lekooporność. Wyniki w obu pracach analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Chan 2007 w odniesieniu do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono uzupełniająco analizę zgodną z protokołem leczenia (PP, *per protocol*).

Populację docelową w badaniach stanowili pacjenci z przewlekłym WZW B oraz wyrównaną czynnością wątroby. W obu badaniach populacje były homogenne w zakresie ujemnego oznaczenia antygenu HBe. W badaniach brak jest pełnej informacji na temat wcześniejszego leczenia pacjentów. Z protokołów tych prac wynika, że wcześniejsze stosowanie badanego leku nie było dozwolone<sup>5</sup>, a populacje zostały określone w publikacjach jako *treatment-naive*. Pacjentów kwalifikowano do badania na podstawie markerów biochemicznych (ALT) oraz wirusologicznych (HBV DNA; szczegóły zamieszczono w Aneksie, który jest załącznikiem do dokumentu głównego). Średni wiek pacjentów w badaniu Chan 2007 wynosił 39 lat, zaś mediana wieku w badaniu Tassopoulos 1999 wynosiła 43 lata. Średnio ponad 80% pacjentów w obu badaniach stanowili mężczyźni. Średni wyjściowy poziom HBV DNA w badaniu Chan 2007 wynosił 5,7 [ $\log_{10}$ kopii/ml], w badaniu Tassopoulos 1999 mediana poziomu HBV DNA wynosiła 170 pg/ml. Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniach charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były jednak porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów. W sumie w obu badaniach udział wzięło 261 pacjentów.

W obydwu pracach lamiwudynę podawano pacjentom w dawce 100 mg/dobę. Okres leczenia w badaniu Chan 2007 wynosił 24 mies. (104 tyg.), przy czym ocenę punktów końcowych przeprowadzono zarówno na końcu okresu interwencji, jak również po dodatkowym 6-miesięcznym okresie obserwacji. W badaniu Tassopoulos 1999 okres leczenia trwał 26 tyg., przy czym ocenę punktów końcowych przeprowadzono w 24. tyg.

Z uwagi na znaczące różnice pomiędzy pracami Chan 2007 i Tassopoulos 1999 w odniesieniu do okresu obserwacji (104 tyg. vs 24 tyg.) jak i stosowanych w obydwu badaniach progów detekcji HBV

<sup>5</sup> Jako że lamiwudyna jest pierwszym analogiem dopuszczonym do obrotu, w momencie prowadzenia badań nad jej skutecznością żaden inny preparat z grupy AN nie był dostępny, co wyklucza możliwość wcześniejszego stosowania leków z tej grupy.

DNA (10 000 kopii/ml vs  $7,08 \times 10^5$  kopii/ml), przeprowadzenie kumulacji ilościowej uznano za nieuprawnione.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki populacji oraz interwencji stosowanej w badaniu przedstawiono poniżej (Tabela 14). Kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Aneksie, który jest załącznikiem do niniejszego dokumentu.

**Tabela 14.**  
Podsumowanie charakterystyki badań RCT dla porównania LAM vs PLC

Analizowany obszar	Badanie	LAM vs PLC	Łącznie	Różnica pomiędzy grupami
<b>Populacja</b>				
<b>Wielkość próby docelowej</b>	Chan 2007	89 vs 47	136	nd
	Tassopoulos 1999	60 vs 65	125	nd
<b>Wiek [lata]</b>	Chan 2007	39 vs 39	39	NS
	Tassopoulos 1999	42 vs 44	43	NS
<b>Wcześniejsze leczenie [% pacjentów]</b>	Chan 2007	bd	bd	bd
	Tassopoulos 1999	bd	bd	bd
<b>HBV DNA w <i>baseline</i> [<math>\log_{10}</math> kopii/ml]</b>	Chan 2007	5,7 vs 5,6	5,7	NS
	Tassopoulos 1999	7,86 vs 7,43	7,68	NS
<b>Metodyka</b>				
<b>Schemat i jakość badania</b>	Chan 2007	<b>4/5 w skali Jadad</b> Randomizacja (2 pkt), podwójne zaślepienie (2 pkt)		
	Tassopoulos 1999	<b>4/5 w skali Jadad</b> Randomizacja (2 pkt), podwójne zaślepienie (2 pkt)		
<b>Markery zapalne przy kwalifikacji</b>	Chan 2007	HBsAg, HBV DNA, ALT, biopsja		
	Tassopoulos 1999	HBsAg, HBeAg, HBV DNA, ALT		

### 5.1.1.3. ADV vs PLC

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedno badanie (4 publikacje) dla porównania ADV z PLC (ADV-438 [90–93]), które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Pracę zaprojektowano jako wieloośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Zastosowano randomizację centralną (zapewniając ukrycie kodu alokacji) z wykorzystaniem metody bloków permutowanych. Dodatkowo przed randomizacją pacjentów stratyfikowano ze względu na rejon geograficzny. Protokół przewidywał dwie odrębne fazy badania: pierwszą – rozpoczynającą się po zakończeniu rekrutacji, w której pacjentów alokowano do dwóch równoległych ramion (ADV lub PLC), oraz drugą, w której pacjenci z ramienia ADV byli poddawani ponownej randomizacji do grupy kontynuującej leczenie ADV, lub do grupy, w której następowała zmiana terapii z ADV na PLC.

Pacjenci, którzy w drodze pierwszego przydziału trafili do ramienia PLC przeszli na terapię ADV. Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie (w obu fazach), jednak nie przedstawiono opisu wykorzystanej metody. W pracy podano pełną informację na temat utraty pacjentów z badania. Wiarygodność badania ADV-438 oceniono na dobrą (4/5 pkt w skali Jadad). Sponsorem badania był podmiot odpowiedzialny za wytwarzanie leku firma *Gilead Sciences*.

W badaniu testowano hipotezę zakładającą przewagę (*superiority*) ocenianej interwencji nad PLC. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była poprawa histologiczna, zdefiniowana jako  $\geq 2$  pkt redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg Knodell, bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia. Drugorzędowo oceniano zanik HBV DNA, poziom ALT, serokonwersję oraz profil bezpieczeństwa terapii. Wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Dodatkowo w przypadku oceny poprawy histologicznej uwzględniono tylko tych pacjentów, dla których w *baseline* wykonano biopsję i dostępne były wyniki tego pomiaru. W sytuacji braku danych dla pomiarów wykonywanych po zakończeniu pierwszej fazy badania (w 48 tyg.), wynik klasyfikowano jako brak odpowiedzi pacjenta na leczenie (*imput all failures*, analiza ICA-0).

Populację docelową w badaniu stanowili chorzy na przewlekłe WZW B z wyrównaną czynnością wątroby. Do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu e. Średni wiek pacjentów wynosił około 46 lat. Poziom HBV DNA był zbliżony w obu ramionach i wynosił średnio 6,9 [ $\log_{10}$ kopii/ml]. Wcześniejsze leczenie IFN otrzymywało średnio 41% pacjentów, natomiast terapia AN (LAM i FMC) dotyczyła znacznie mniejszego odsetka pacjentów i wynosiła średnio 7,6% pacjentów. Zgodnie z informacją przedstawioną w badaniu oceniane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem analizowanych parametrów wyjściowych. W sumie w badaniu udział wzięło 184 pacjentów.

Adefowir podawano pacjentom w dawce 10 mg/dobę. Okres leczenia w pierwszej fazie wynosił 48 tyg., po nim dokonano oceny poszczególnych punktów końcowych. W momencie ukazania się publikacji faza druga badania, zaplanowanego na 5 lat, znajdowała się w toku.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki populacji oraz interwencji stosowanej w badaniu przedstawiono poniżej (Tabela 15), szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

**Tabela 15.**  
**Podsumowanie charakterystyki badania RCT dla porównania ADV vs PLC**

Analizowany obszar	ADV vs PLC	Łącznie	Różnica pomiędzy grupami
<b>Populacja</b>			
Wielkość próby docelowej	123 vs 61	184	nd
Wiek [lata]	46 vs 45	45,7(10)	NS
Wcześniejsze leczenie [% pacjentów]	LAM: 8 vs 7; FMC: 6 vs 11 IFN: 39 vs 46 <sup>a</sup>	LAM: 7,6; FMC: 7,6 IFN: 41, <sup>a</sup>	NS
HBV DNA w <i>baseline</i> [log <sub>10</sub> kopii/ml]	6,9 vs 6,9	6,9	NS
<b>Metodyka</b>			
Schemat i jakość badania	<b>4/5 pkt w skali Jadad</b> Randomizacja (2 pkt), podwójne zaślepienie (1 pkt), prawidłowy opis utraty z badania (1 pkt)		
Markery zapalne przy kwalifikacji	HBsAg; Anty-HBe; HBV DNA; ALT		

a) Pacjenci mogli przyjmować więcej niż jeden rodzaj leku.

#### 5.1.1.4. TDF vs ADV

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedno badanie (2 publikacje) dla porównania preparatu tenofowir z ADV (TDF-102 [59, 94]), które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Pracę zaprojektowano w schemacie randomizowanej, wieloośrodkowej próby klinicznej przeprowadzonej w układzie grup równoległych. Kody randomizacyjne wygenerowano centralnie za pomocą metody bloków permutowanych. Alokację pacjentów do grup poprzedzała stratyfikacja ze względu na wcześniejsze leczenie AN (lamiwudyną lub emtrycytabiną). Ukrycie kodu alokacji zostało opisane w sposób prawidłowy. W publikacji przedstawiono informację, że rodzaj otrzymywanej interwencji podlegał podwójnemu zaślepieniu, nie przedstawiono jednak właściwego opisu, pozwalającego uznać zastosowaną metodę za wystarczającą do podtrzymania maskowania w okresie obserwacji. Po zakończeniu podwójnie zaślepionej fazy badania pacjenci mieli możliwość kontynuowania terapii TDF w schemacie jednoramiennej, otwartej próby klinicznej, prowadzonej w 7-letnim horyzoncie czasowym. W pracy podano pełną informację na temat utraty pacjentów z badania. Wiarygodność badania TDF-102 oceniono na dobrą (4/5 pkt w skali Jadad). Sponsorem badania był podmiot odpowiedzialny za wytwarzanie leku firma *Gilead Sciences*.

W badaniu testowano hipotezę o wyższej skuteczności (*superiority*) tenofowiru w porównaniu z adefowirem. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była odpowiedź złożona, zdefiniowana jako jednoczesny zanik HBV DNA do poziomu <400 kopii/ml oraz poprawa histologiczna określona jako ≥2 pkt redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg Knodell, bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia. Drugorzędowo oceniano zanik HBV DNA, normalizację poziomu ALT poprawę histopatologiczną, serokonwersję, lekooporność oraz profil bezpieczeństwa terapii. Wyniki analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniając wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dodatkowo

w przypadku oceny zaniku HBV DNA i normalizacji poziomu ALT, przeprowadzono uzupełniającą analizę uwzględniającą wyłącznie tych pacjentów, których udział w badaniu przebiegał zgodnie z protokołem (PP, *per protocol*). Pacjentów, u których nie dokonano pomiaru po zakończeniu okresu interwencji w fazie randomizowanej, traktowano w analizie statystycznej wyników jako chorych bez odpowiedzi na leczenie (*imput all failures*, analiza ICA-0).

Populację docelową w badaniu stanowili pacjenci z przewlekłym WZW B oraz wyrównaną czynnością wątroby. Do badania kwalifikowano wyłącznie chorych z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe. Średni wiek pacjentów wynosił ok. 44 lata. Ponad 77% pacjentów biorących udział w badaniu stanowili mężczyźni. Średni poziom HBV DNA wynosił 6,9 [ $\log_{10}$ kopii/ml]. Wcześniejsze leczenie IFN raportowano u 17,3% pacjentów, wcześniejsze leczenie AN (LAM lub ETC) u 17,6% pacjentów. Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu charakterystyki wyjściowe pacjentów z poszczególnych grup były porównywalne w odniesieniu do wszystkich analizowanych obszarów. W sumie w badaniu wzięło udział 375 chorych.

Tenofowir podawano pacjentom w dawce 300 mg/dobę, zaś adefowir w dawce 10 mg/dobę. Czas leczenia wynosił 48 tyg. Po jego upływie dokonano oceny punktów końcowych.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki populacji oraz interwencji stosowanej w opisanym badaniu przedstawiono poniżej (Tabela 16), szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

**Tabela 16.**  
Podsumowanie charakterystyki badania RCT dla porównania TDF vs ADV

Analizowany obszar	TDF vs ADV	Łącznie	Różnica pomiędzy grupami
<b>Populacja</b>			
Wielkość próby docelowej	250 vs 125	375	nd
Wiek [lata]	44 vs 43	44	NS
Wcześniejsze leczenie [% pacjentów]	LAM lub ETC: 17 vs 18 IFN: 17 vs 18	LAM lub ETC: 17,6 IFN: 17,3	NS
HBV DNA w <i>baseline</i> [ $\log_{10}$ kopii/ml]	6,86 vs 6,98	6,90	NS
<b>Metodyka</b>			
Schemat i jakość badania	<b>4/5 pkt w skali Jadad</b> Randomizacja (2 pkt), podwójne zaślepienie (1 pkt), prawidłowy opis utraty z badania (1 pkt)		
Markery zapalne przy kwalifikacji	HBsAg, HBV DNA, ALT		

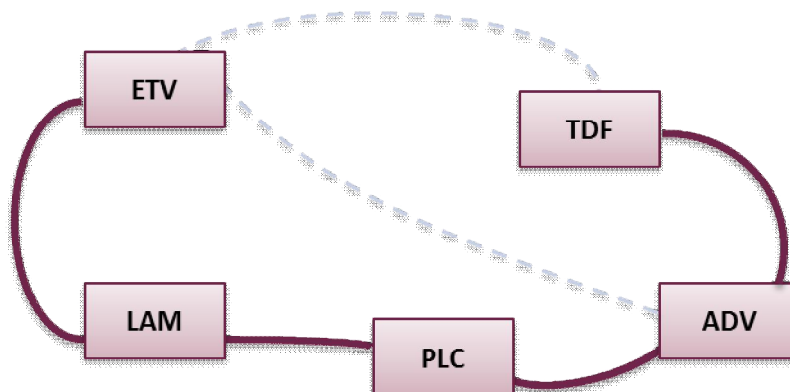
### 5.1.2. Ocena homogeniczności badań RCT

Bezpośrednie porównanie względnej efektywności ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów możliwe jest wyłącznie w przypadku ETV oraz LAM. Porównanie ETV z pozostałymi



analogami – tj. ADV oraz TDF na podstawie badań RCT – wymaga wnioskowania pośredniego. Na drodze systematycznego przeszukania baz medycznych zidentyfikowano badania oceniające efektywność kliniczną wspomnianych komparatorów, jednak w żadnym przypadku nie uwzględniały one porównania TDF lub ADV ze wspólną dla ETV grupą referencyjną – tj. LAM (wyklucza to możliwość porównania pośredniego metodą Büchera). Do analizy klinicznej zakwalifikowane zostały natomiast badania porównujące LAM oraz ADV z placebo, dzięki czemu możliwe było rozważanie przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC. Na podstawie zebranych danych zaprojektowano sieć połączeń, która z technicznego punktu widzenia umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego ETV względem ADV oraz TDF (Rysunek 11). Przed przeprowadzeniem właściwych kalkulacji dokonano analizy homogeniczności badań tworzących sieć połączeń w odniesieniu do kluczowych obszarów związanych z ich metodyką, badaną populacją oraz definicją ocenianych punktów końcowych. Analiza homogeniczności umożliwia bowiem odpowiedź na pytanie, czy zbudowana sieć połączeń daje szansę na uzyskanie wiarygodnych rezultatów. Estymacja względnych efektów terapeutycznych za pomocą analizy MTC możliwa jest dopiero po wykluczeniu istotnych rozbieżności pomiędzy badaniami tworzącymi sieć połączeń.

**Rysunek 11.**  
Analiza dostępności danych umożliwiających utworzenie sieci dla porównania MTC



Linią ciągłą oznaczono porównania bezpośrednie, linią przerywaną – możliwe porównania pośrednie.

## Metodyka

Wszystkie badania włączone do analizy były spójne w zakresie podstawowych obszarów metodycznych. Zaprojektowano je jako randomizowane próby kliniczne, z podwójnym zaślepieniem rodzaju otrzymywanej interwencji, w których testowano hipotezę przewagi grupy badanej nad grupą kontrolną. Wszystkie badania cechowały się dobrą lub bardzo dobrą jakością metodologiczną (4–5/5 możliwych pkt w skali Jadad), jedyną przyczyną obniżenia punktacji był brak opisu metody maskowania interwencji, lub brak pełnej informacji o przyczynach utraty pacjentów z badania.

Dla każdego z porównań dostępne były badania przeprowadzone na próbach liczących powyżej 100 pacjentów. Dane analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia, uwzględniającą chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, a w przypadku oceny odpowiedzi

histologicznej, również tych pacjentów, dla których dostępne są wyniki z dokonywanej w *baseline* biopsji. We wszystkich pracach imputacja danych w przypadku braku pomiarów po zakończeniu okresu interwencji, zakładała brak uzyskania odpowiedzi na leczenie (*imput all failures*, analiza ICA-0).

Jedynie, aczkolwiek istotne rozbieżności, jakie zidentyfikowano na etapie oceny spójności metodologicznej włączonych do analizy badań, dotyczyły okresów obserwacji. W większości prac wynosiły one 48–52 tyg., podczas gdy w dwóch badaniach porównujących LAM względem PLC okres obserwacji znacznie się różnił, przy czym w jednym był krótszy i wynosił 24 tyg. (Tassopoulos 1999), natomiast w drugim był dłuższy i wynosił 104 tyg. (Chan 2007). W dłuższym z badań (Chan 2007) protokół badania nie zakładał przeprowadzenia analiz o pośrednich okresach raportowania (*interim data analysis*), spójnych z okresem raportowania w pozostałych pracach, tj. po 48–52 tyg. Szczegółowe informacje na temat metodyki badań włączonych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

## Populacja

Populację we wszystkich badaniach stanowili pacjenci z przewlekłym WZW B oraz wyrównaną czynnością wątroby i ujemnym oznaczeniem antygenu HBe. W żadnym badaniu nie uczestniczyli chorzy z jednoczesną koinfekcją HCV czy HIV. Kryteria kwalifikacji uwzględniały pacjentów dorosłych ( $\geq 16$  lub  $\geq 18$  r.ż. w zależności od badania). Średni wiek chorych pomiędzy poszczególnymi badaniami pozostawał generalnie spójny, oscylując w granicach 39–44 lat, jedynym wyjątkiem jest badanie ETV-023, w którym uczestniczyła populacja nieco młodsza od populacji z pozostałych badań, licząca średnio 30 lat. Pacjenci spełniali kryteria kwalifikacji, jeżeli stwierdzano u nich utrzymujący się podwyższony poziom HBV DNA oraz podwyższony poziom ALT, zdefiniowany jako  $\geq 1,0$ – $1,5$  x ULN. We wszystkich badaniach przeważający odsetek stanowili mężczyźni (ok. 80%).

Parametry wyjściowe w zakresie HBV DNA oraz ALT były generalnie zbliżone, zaobserwowano jednak, że w badaniu Chan 2007 początkowy poziom HBV DNA, wynoszący 5,7 kopii  $\log_{10}/\text{ml}$ , był niższy niż w pozostałych pracach, w których mieścił się w przedziale od 6,9 do 7,7  $\log_{10}/\text{ml}$ . Po przeliczeniu powyższych danych na średnią liczbę kopii na ml, różnica pomiędzy badaniem Chan 2007 a pozostałymi pracami mieści się w przedziale od 1,2 do 2,0  $\log_{10}/\text{ml}$ . W większości badań uczestniczyli chorzy nieleczeni uprzednio AN lub odsetek ten był znikomy, największa liczba pacjentów otrzymujących wcześniej AN uczestniczyła w badaniu TDF-102 (średnio 17,6%). Uprzednią terapię interferonami raportowano w dwóch pracach (ADV-438 oraz TDF-102), w których średni odsetek pacjentów po leczeniu wynosił odpowiednio 41% oraz 17%. Średnie wyjściowe nasilenie zmian martwiczo-zapalnych było porównywalne w badaniach ETV-027 (7,9 pkt wg Knodell) oraz TDF-102 (7,8 pkt wg Knodell), natomiast nieco wyższe w badaniu ADV-438 (9,4 pkt wg Knodell). W próbach klinicznych dotyczących porównania LAM vs PLC nasilenie zmian zapalnych raportowano w postaci mediany. Wyjściowy stopień zwłóknienia był porównywalny we wszystkich ocenianych

pracach (ok. 2,0 pkt w skali Ishaka). Szczegółowe informacje na temat populacji w badaniach włączonych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.  
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej

Analizowany obszar	ETV vs LAM		LAM vs PLC		ADV vs PLC	TDF vs ADV
	ETV-027	ETV-023	Chan 2007	Tassopoulos 1999	ADV-438	TDF-102
<b>Metodyka</b>						
Randomizacja	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Zaślepienie	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość wg Jadad	4/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5
Testowana hipoteza	<i>Noninferiority/Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>
Analiza danych	Sk, Bp: mITT	Sk, Bp: mITT	Sk: mITT, PP; Bp: ITT	Sk: mITT; Bp: ITT,	Sk: mITT, PP; Bp: mITT	Sk: mITT, PP; Bp: mITT
Imputacja brakujących wyników	ICA-0	ICA-0	ICA-0	ICA-0	ICA-0	ICA-0
Okres raportowania danych	48 tyg.	48 tyg.	24/30 mies.	24 tyg.	48 tyg.	48 tyg.
<b>Populacja</b>						
Liczebność próby	331 vs 317	261 vs 264	89 vs 47	60 vs 65	123 vs 62	250 vs 125
Wiek [lata]	44 vs 44	30 vs 30	39 vs 39	42 vs 44 <sup>b</sup>	46 vs 45	44 vs 43
Odsetek mężczyzn [%]	76 vs 75	82 vs 83	84 vs 83	83 vs 77	83 vs 82	77 vs 78
Wyjściowy HBV DNA [log <sub>10</sub> kopii/ml]	7,6 vs 7,6	7,7 vs 7,6	5,7 vs 5,6	7,9 vs 7,4 <sup>b</sup>	6,9 vs 6,9	6,9 vs 7
Wcześniejsza terapia [% pacjentów]	AN	LAM: 3 vs 4	bd	bd	LAM: 8 vs 7 FMC: 6 vs 11	LAM lub ETC: 17 vs 18
	IFN	13 vs 12	14 vs 16	bd	bd	39 vs 46
Wyjściowy ALT [x ULN]	141 vs 143 <sup>a</sup>	225 vs 164 <sup>a</sup>	2,1 vs 2,6	3,2 vs 3,3 <sup>b</sup>	3,5 vs 3,6	127,5 vs 163,6
Zwłóknienie wątroby wg skali Ishaka [pkt.]	2,4 vs 2,5	bd	2 vs 2 <sup>b</sup>	bd	1,9 vs 1,8 <sup>c</sup>	2,3 vs 2,4 <sup>c</sup>
Zmiany martwiczo-zapalane wg skali Knodell [pkt.]	8 vs 7,7	bd	5 vs 5 <sup>b</sup>	5 vs 7 <sup>b</sup>	9,6 vs 8,9	7,8 vs 7,9

Dane w tabeli zaprezentowano jako średnia, chyba że zaznaczono inaczej. Sk – skuteczność; Bp – bezpieczeństwo.

a) Raportowano jako UI/I;

b) Mediana;

c) wg skali Knodell.

## Komparatory

Jak wspomniano na początku rozdziału dotyczącego oceny homogeniczności badań, w żadnej pracy oceniającej efektywność kliniczną ADV lub TDF nie przeprowadzono ich porównania względem LAM, tj. wspólnego z badaniami dla ETV ramienia referencyjnego.

## Punkty końcowe

W tabeli poniżej zamieszczono wykaz punktów końcowych ocenianych w ramach poszczególnych porównań. Zgodnie z nim parametry raportowane we wszystkich badaniach (kryterium konieczne do stworzenia przejść) dotyczą: zaniku HBV DNA, normalizacji ALT oraz poprawy histologicznej. W większości badań punkty te oceniano po 48 tyg. Jedynie dla porównania LAM vs PLC ten okres zbierania danych nie został uwzględniony w żadnej publikacji, natomiast dostępne dane pochodzą z 24. i/lub 104. tyg. (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Podsumowanie ocenianych punktów końcowych dla odnalezionych badań RCT

	Punkt końcowy	Porównanie (okres raportowania danych [tyg.])			
		ETV vs LAM	TDF vs ADV	ADV vs PLC	LAM vs PLC
Odpowiedź na leczenie	Zanik HBV DNA	✓ (24/48)	✓ (48)	✓ (48)	✓ (24/104)
	Serokonwersja HBsAg	x	✓ (48)	✓ (48)	✓ (24)
	Urata HBsAg	✓ (48)	✓ (48)	x	✓ (24/104)
	Normalizacja ALT	✓ (48)	✓ (48)	✓ (48)	✓ (104)
	Poprawa histologiczna	✓ (48)	✓ (48)	✓ (48)	✓ (104)
Progresja choroby	Dekompensacja wątroby	✓ (56)	x	x	x
	HCC	✓ (56)	x	x	✓ (28)
Bezpieczeństwo	AEs ogółem	✓ (56)	x	✓ (48)	✓ (26)

Dodatkowym ograniczeniem zidentyfikowanym przy analizie homogeniczności badań są różnice w definicji punktów końcowych. W poszczególnych pracach raportowano tzw. złożone odpowiedzi na leczenie, na które składało się więcej niż jedno kryterium. Definicje złożonych odpowiedzi były odmienne w każdym z włączonych do analizy badań (Tabela 19). Kolejną rozbieżność odnotowano w przypadku definicji zaniku HBV DNA. W tym zakresie badania różniły się zarówno przyjętymi progami, jak również metodami detekcji (Tabela 20). Najbardziej restrykcyjne kryterium zastosowano w badaniach dotyczących ETV (<300 kopii/ml), zbliżoną definicję przyjęto również w badaniach dotyczących TDF oraz ADV (<400 kopii). Zdecydowane różnice odnotowano w dwóch pracach dla porównania LAM vs PLC, w których – w zależności od badania – odpowiedź wirusologiczną zdefiniowano przez spadek HBV DNA < 100 kopii/ml lub 10 000 kopii/ml (Chan 2007) lub <7,08 x 10<sup>5</sup> kopii/ml (Tassopoulos 1999). Odzwierciedleniem różnic w definicji punktów końcowych oraz okresie obserwacji są rozbieżności w zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź wirusologiczną

między poszczególnymi badaniami. Najlepiej uwidacznia się to w przypadku LAM. Na terapię LAM w badaniu ETV-027 odpowiadało blisko 70% chorych, a w badaniach dla porównania LAM vs PLC odsetki te nie przekraczały 30%.

Definicje odpowiedzi histologicznej oraz normalizacji ALT nie różniły się pomiędzy badaniami<sup>6</sup>, niemniej biorąc pod uwagę, że w badaniach dla LAM vs PLC punkty te oceniano wyłącznie po 104 tygo., a zatem dwukrotnie dłuższym czasie terapii niż w pozostałych badaniach, odnoszenie do siebie tak rozbieżnych danych wydaje się niezasadne. W przypadku obu tych punktów niedostępne były dane po 24 tyg., co wyklucza ewentualną możliwość przeprowadzenia analizy wrażliwości ze względu na czas zbierania danych, która pozwoliłaby określić, czy czas stosowania leku jest wykładnią efektów uzyskiwanych w zakresie tych punktów końcowych.

## Podsumowanie

Analiza homogeniczności badań wykazała, że oba badania porównujące LAM vs PLC różnią się w istotny sposób od badań dla pozostałych porównań w zakresie długości okresu obserwacji oraz definicji punktów końcowych. Jednocześnie wykluczenie tych badań uniemożliwia stworzenie sieci połączeń pomiędzy ETV a ADF oraz TDF, czyniąc porównanie pośrednie bezprzedmiotowym, gdyż dla porównania ETV vs LAM dostępne są badania *head to head*.

Oznacza to, że w świetle dostępnych dowodów naukowych, **przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC jest niezasadne**. Wyniki badań RCT dla poszczególnych zestawień zostaną zaprezentowane w formie tabelarycznej a wnioskowanie o ich względnej efektywności będzie przeprowadzone w sposób jakościowy, na drodze **porównania pośredniego, bez dostosowania** (*naive indirect comparison*). Jednocześnie **różnice w efektach terapeutycznych** pomiędzy poszczególnymi lekami **ocenione zostaną** na podstawie badań **CCT porównujących bezpośrednio ETV względem LAM, ADV oraz TDF** (Rozdz. 5.2).

Tabela 19.  
Definicje złożonych odpowiedzi na leczenie w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej

Porównanie	Definicje złożonych odpowiedzi na leczenie
ETV vs LAM	Jednoczesny zanik poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji (< 0,7 MEq/ml) oraz normalizacja poziomu ALT (< 1,25 x ULN).
LAM vs PLC	Jednoczesny zanik HBV DNA poniżej progu detekcji (<10 000 kopii/ml w badaniu Chan 2007 i 7,08 x 10 <sup>5</sup> kopii/ml w badaniu Tassopoulos 1999) oraz normalizacja poziomu ALT.
ADV vs PLC	nd
TDF vs ADV	Jednoczesny zanik poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji (< 400 kopii/ml) oraz poprawa histologiczna zdefiniowana jako ≥ 2 pkt redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg Knodell, bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia.

<sup>6</sup> Odpowiednio oznaczały ≥ 2 pkt poprawę zmian martwiczo-zapalnych, bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia, oraz osiągnięcie poziomu ALT ≤ 1 x ULN.

**Tabela 20.**  
**Progi detekcji HBV DNA w badaniach na populacji HBeAg(-)**

Porównanie	Definicje HBV DNA		
	Metody pomiaru	Progi detekcji [kopii/ml]	Odp. wirusologiczna [% pacjentów]
ETV vs LAM	bDNA ( <i>Bayer Quantiplex</i> )	<7,08x10 <sup>5</sup> (2,5 pg/ml)	95 vs 90
		<200	89 vs 70
	PCR ( <i>Roche COBAS</i> )	<300	91 vs 72
		<400	91 vs 74
LAM vs PLC	bDNA ( <i>Chiron Quantiplex</i> )	<7,08x10 <sup>5</sup> (2,5 pg/ml)	27 vs 20 <sup>a</sup>
	PCR ( <i>TaqMan RT-PCR</i> )	<100	26 vs 6 <sup>b</sup>
		<10 000	58 vs 19 <sup>b</sup>
ADV vs PLC	PCR ( <i>Roche</i> )	<400	51 vs 0
TFD vs ADV	PCR ( <i>Roche COBAS</i> )	<169	91 vs 56
		<300	92 vs 59
		<400	93 vs 63

Wyniki prezentowano dla 48. tyg., chyba że zaznaczono inaczej.

a) Wyniki dla 24. tyg.;

b) Wyniki dla 24. mies.

## 5.2. Badania nierandomizowane

Do analizy klinicznej kwalifikowano także nierandomizowane próby kliniczne porównujące bezpośrednio ETV względem wybranych komparatorów. Łącznie na drodze systematycznego przeszukania baz informacji zidentyfikowano 5 prób klinicznych (5 publikacji) spełniających kryteria włączenia do analizy, w tym:

- Chen 2011 [95]
- Dogan 2012 [96]
- Guzelbulut 2012 [97]
- Ha 2011 [98]
- Mete 2012 [99]

Dwie prace dotyczyły porównania ETV z ADV, w trzech porównywano ETV z TDF, nie odnaleziono natomiast żadnego badania, w którym przedstawiono by wyniki porównania ETV względem LAM. Tylko w jednej pracy dane zbierano w sposób prospektywny (Chen 2011), trzy badania były retrospektywne, zaś w jednej publikacji sposobu zbierania danych nie określono. Trzy badania były wieloośrodkowe (Ha 2011, Dogan 2012, Mete 2012), a pozostałe dwa jednoośrodkowe (Chen 2010, Guzelbulut 2012). Konsekwentny dobór próby zastosowano tylko w jednej pracy (Ha 2011). Odnalezione próby kliniczne charakteryzowały się wysoką lub średnią jakością metodologiczną, ocenianą w skali NOS. Głównymi przyczynami obniżenia punktacji były niejasności związane z selekcją pacjentów do badania (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, brak informacji odnośnie do porównywalności grup), a także brak danych na temat utraty pacjentów z badania. Jedną pracę opublikowano wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego, co dodatkowo

zmniejsza jej wiarygodność (Mete 2012). Pomimo iż badanie to, jako opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu, nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, zdecydowano się na wzięcie go pod uwagę ze względu na wielkość próby (181 pacjentów, w dwóch pozostałych badaniach dla tego porównania brało udział łącznie 66 chorych). Równocześnie, w przypadku kumulacji ilościowej wyników, przeprowadzona będzie analiza wrażliwości, wykluczająca to badanie, celem sprawdzenia, czy wpływa ono na wnioskowanie końcowe.

W jednej pracy nie określono wielkości stosowanych dawek interwencji ocenianej i komparatora (Mete 2012), w pozostałych dawkowanie było zgodne z zapisami we wskazaniu rejestracyjnym. Okres obserwacji i raportowania danych wahał się od 12 mies. (Dogan 2012, Guzelbulut 2012) do 36 mies. (mediana okresu obserwacji w pracy Ha 2011). Najważniejsze informacje dotyczące metodyki ocenianych prac oraz populacji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

W odnalezionych badaniach obserwacyjnych oceniano odpowiedzi: wirusologiczną (zanik i średnia redukcja HBV DNA), serologiczną (zanik HBsAg i/lub serokonwersja HBsAg, a w pracach obejmujących populację mieszaną względem statusu HBeAg również serokonwersję i zanik HBeAg), biochemiczną (odsetki pacjentów z unormowanym ALT oraz średnim poziomem enzymu) oraz odsetki pacjentów z lekoopornością. W analizie punktów końcowych dotyczących odpowiedzi wirusologicznej i serologicznej uwzględniano wyniki wszystkich pacjentów, dla których były dostępne dane, zaś w przypadku normalizacji poziomu ALT, brano pod uwagę wyniki dla pacjentów z wyjściowym poziomem enzymu powyżej ULN.

Populację docelową stanowili chorzy na przewlekłe WZW B z HBeAg(-), z wyrównaną<sup>7</sup> czynnością wątroby, nieleczeni wcześniej AN. Większość prac obejmowała populację mieszaną pod względem HBeAg, dlatego niektóre charakterystyki odnoszą się nie tylko do populacji HBeAg(-), ale do wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. Średni wiek pacjentów wahał się od 37 do 52 lat, we wszystkich badaniach przeważającą większość pacjentów stanowili mężczyźni. Średni wyjściowy poziom HBV DNA wahał się od 5,5 do 8,5 IU/ml, poziom ALT od 62 do 160 IU/L. Histologiczne dane dostępne były wyłącznie w badaniach porównujących ETV względem TDF. Średnie wyniki dla zwłóknienia wahały się od 2,3 do 3,1 pkt, zaś dla zmian martwiczo-zapalnych od 6,3 do 10,6 pkt.

Charakterystyka wyjściowa populacji w zidentyfikowanych pracach była porównywalna pomiędzy grupami, za wyjątkiem początkowego poziomu HBV DNA w badaniu Ha 2011 (znamiennie statystycznie niższy w grupie ADV), a także zwłóknienia wątroby wg skali Ishaka w pracy Mete 2012 (istotnie statystycznie większy w grupie ETV). Zidentyfikowane prace obejmowały w sumie 485 pacjentów z HBeAg(-). Najważniejsze informacje na temat populacji w odnalezionych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Zidentyfikowano pewne różnice pomiędzy badaniami w obrębie poszczególnych porównań, aczkolwiek ich znaczenie w kontekście uzyskanych wyników wydaje się mieć ograniczone znaczenie.

<sup>7</sup> W badaniach nie przedstawiono jednoznacznej informacji wskazującej na udział pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (za wyjątkiem pracy Dogan 2012), niemniej wszyscy chorzy otrzymywali dawkę 0,5 mg wskazaną w terapii WZW-B z wyrównaną czynnością wątroby



W przypadku porównania ETV vs ADV różnice zaznaczały się w obszarze metodyki (kierunek badania, metoda doboru oraz wielkość próby) oraz definicji punktów końcowych (różne progi detekcji HBV DNA: <100 kopii/ml oraz <300 kopii/ml). Niemniej, jak wskazują wyniki z badań RCT dla ETV oraz TDF, różnice w progach detekcji na poziomie 100-400 kopii/ml mają w przypadku metody PCR niewielkie znaczenie. W przypadku porównania ETV vs TDF największe różnice dotyczyły liczebności prób docelowych oraz wyjściowego poziomu ALT. W pozostałych przypadkach dane wyjściowe były stosunkowo spójne, zarówno w zakresie średniego wieku oraz wyjściowego HBV DNA, jak również definicji punktów końcowych, szczególnie progów detekcji dla zaniku HBV DNA.

Z tego względu uznano za zasadne przeprowadzenie ilościowej kumulacji zidentyfikowanych prac CCT, jednocześnie w przypadku wystąpienia heterogeniczności statystycznej poszukiwano jej przyczyn biorąc, pod uwagę powyżej opisane czynniki różnicujące.

**Tabela 21.**  
**Charakterystyka metodyki badań NRCT oceniających ETV względem komparatorów**

Badanie	ETV vs ADV		ETV vs TDF		
	Chen 2011	Ha 2011	Dogan 2012	Guzelbulut 2012	Meté 2012
<b>Metodyka</b>					
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywny	Retrospektywny	Retrospektywny	Retrospektywny	Retrospektywny
<b>Dobór próby</b>	Niejasny	Konsekutywny	Niejasny	Niejasny	Niejasny
<b>OI [mies.]</b>	24	36 (12-48) <sup>a</sup>	12	12	24 (11) vs 19 (12)
<b>Q (NOS) [pkt]</b>	7/9	9/9	5/9	6/9	7/9
<b>Pełny tekst</b>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
<b>Populacja</b>					
<b>Liczebność</b>	16 vs 19	107 vs 82	19 vs 36	19 vs 14	93 vs 78
<b>Wiek [lata]</b>	39,4 vs 36,6	52 vs 52	18-73 <sup>b</sup>	43,6 vs 37,8 <sup>c</sup>	41 vs 38 <sup>d</sup>
<b>% mężczyzn</b>	88 vs 68	75 vs 78	62 <sup>b</sup>	71 vs 70 <sup>c</sup>	71 vs 60 <sup>d</sup>
<b>Wyjściowy HBV DNA</b>	6,76 vs 6,44	5,6 vs 5,5	7,4 vs 7,5	7,4 vs 7,4 <sup>c</sup>	8,46 vs 8,18 <sup>d</sup>
<b>Wyjściowy ALT</b>	159,3 vs 160	62 vs 77 <sup>a</sup>	67 vs 151 <sup>b</sup>	143,5 vs 126,2 <sup>c</sup>	bd
<b>Zwłóknienie wg Ishaka</b>	bd	bd	2,9 vs 2,3 <sup>b</sup>	3,71 vs 3,10 <sup>c</sup>	2,62 vs 2,59 <sup>d</sup>
<b>Zmiany martwiczo-zapalne wg Ishaka</b>	bd	bd	10,6 vs 8,6 <sup>be</sup>	6,33 vs 6,20 <sup>ce</sup>	8,55 vs 7,52 <sup>d</sup>

a) Mediana (zakres);

Podane wartości odnoszą się do wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu: b) N = 94; c) N = 24 vs 20; d) N = 130 vs 121;

e) wg HAI.

## 6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA SKUTECZNOŚCI TERAPII

### 6.1. Porównanie ETV względem LAM

#### 6.1.1. Odpowiedź pacjenta na leczenie

##### 6.1.1.1. Odpowiedź złożona

W obu włączonych do analizy badaniach oceniano skonsolidowaną odpowiedź na leczenie, wyrażoną za pomocą zaniku wirerii poniżej progu detekcji, przy jednoczesnej normalizacji ALT. Odsetek pacjentów, u których raportowano tak zdefiniowaną korzyść kliniczną był znamienne statystycznie wyższy w grupie ETV w porównaniu z ramieniem LAM. Kumulacja ilościowa wyników wskazała na znamienne statystycznie przewagę terapii ETV nad terapią LAM, przy braku heterogeniczności pomiędzy badaniami (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do złożonej odpowiedzi na leczenie

Badanie	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH <sup>†</sup>	G
<b>Zanik HBV DNA &lt; 0,7 MEq/ml i normalizacja ALT (&lt;1,25 x ULN)</b>							
<b>ETV-023</b>	48	32/33 (97)	31/40 (78)	<b>1,25 [1,05; 1,49]</b>	<b>NNT = 6 [3; 19]</b>	bd	W
<b>ETV-027</b>	48	275/325 (85)	245/313 (78)	<b>1,08 [1,003; 1,16]</b>	<b>NNT = 16 [9; 314]</b>	bd	W
<b>Metaanaliza</b>	48	307/358 (86)	276/353 (78)	<b>1,10 [1,02; 1,18]</b>	<b>NNT = 14 [8; 49]</b>	0,13	W

† – W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

##### 6.1.1.2. Odpowiedź wirusologiczna

Analiza ilościowa wykazała, że niezależnie od przyjętego progu detekcji HBV DNA oraz okresu obserwacji, prawdopodobieństwo zaniku wirerii było istotnie statystycznie większe w trakcie terapii ETV w porównaniu z LAM. Po 48 tyg. terapii odpowiedź wirusologiczną osiągało blisko 92% pacjentów otrzymujących ETV, podczas gdy w grupie LAM odsetek ten był zdecydowanie niższy, wynosząc nieco ponad 70% (Tabela 23).

Również średnia redukcja HBV DNA względem wartości wyjściowych była znamienne statystycznie większa w grupie ETV w porównaniu z ramieniem LAM (Tabela 24). W żadnej z przeprowadzonych metaanaliz nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami.

**Tabela 23.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej

Badanie	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH <sup>†</sup>	G
<b>Zanik HBV DNA 200 kopii/ml</b>							
ETV-027	48	289/325 (89)	218/313 (70)	1,28 [1,18; 1,39]	NNT = 8 [6; 12]	<0,0001	W
<b>Zanik HBV DNA &lt;300 kopii/ml</b>							
ETV-023	48	31/33 (94)	29/40 (73)	1,30 [1,05; 1,60]	NNT = 5 [3; 19]	bd	W
ETV-027	24	153/316 (48)	114/302 (38)	1,28 [1,07; 1,54]	NNT = 10 [6; 35]	bd	W
	48	293/325 (90)	225/313 (72)	1,25 [1,16; 1,36]	NNT = 6 [5; 9]	<0,001	W
Metaanaliza	48	324/358 (91)	254/353 (72)	1,26 [1,17; 1,35]	NNT = 6 [5; 8]	0,77	W
<b>Zanik HBV DNA &lt;400 kopii/ml</b>							
ETV-027	48	297/325 (91)	230/313 (71)	1,24 [1,15; 1,34]	NNT = 7 [6; 10]	<0,0001	W

† – W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

**Tabela 24.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do średniej redukcji HBV

Badanie	OI [tyg.]	ETV		LAM		Porównanie	p/TH <sup>†</sup>	G
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]		
<b>Redukcja poziomu HBV DNA [log<sub>10</sub> kopii/ml]</b>								
ETV-023	48	33	-5,22 (1,32)	40	-4,50 (1,78)	-0,72 [-1,43; -0,01]	bd	Ś
ETV-027	48	325	-5,00 (1,70)	313	-4,50 (1,90)	-0,50 [-0,78; -0,22]	bd	Ś
Metaanaliza	48	358	-5,02 (1,67)	353	-4,5 (1,88)	-0,53 [-0,79; -0,27]	0,574	Ś

† – W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

### 6.1.1.3. Odpowiedź biochemiczna

Analiza ilościowa wykazała, że odpowiedź biochemiczną, wyrażoną za pomocą odsetka pacjentów osiągających normalizację ALT ( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ), raportowano znamienne statystycznie częściej w trakcie terapii ETV, w porównaniu ze stosowaniem LAM. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności badań. Przy nieco mniej restrykcyjnej definicji odpowiedzi biochemicznej ( $\text{ALT} < 1,25 \times \text{ULN}$ ) odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź w grupie ETV był nadal wyższy niż w ramieniu LAM, ale różnica pomiędzy interwencjami nie przekroczyła progu istotności statystycznej (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV z LAM w odniesieniu do odpowiedzi biochemicznej

Badanie	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH <sup>†</sup>	G
<b>Normalizacja ALT <math>\leq 1 \times \text{ULN}</math></b>							
ETV-023	48	31/33 (94)	31/40 (78)	1,21 [1,004; 1,46]	NNT = 7 [4; 87]	bd	Ś
ETV-027	48	253/325 (78)	222/313 (71)	1,10 [1,001; 1,20]	NNT = 15 [8; 625]	0,045	W
Metaanaliza	48	284/358 (79)	253/353 (72)	1,11 [1,02; 1,21]	NNT = 13 [8; 62]	0,34	W

Badanie	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH <sup>†</sup>	G
<b>Normalizacja ALT &lt; 1,25 x ULN</b>							
<b>ETV-027</b>	48	280/325 (86)	254/313 (81)	1,06 [0,99; 1,14]	0,05 [-0,01; 0,11]	0,17	Ś

† – W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

#### 6.1.1.4. Odpowiedź histologiczna

Analiza ilościowa wykazała, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi histologicznej, mierzonej redukcją zmian martwiczo-zapalnych bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia, było istotnie statystycznie większe w trakcie terapii ETV, aniżeli w przypadku LAM (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do odpowiedzi histologicznej

Badanie	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p	G
<b>Poprawa o ≥2 pkt w skali Knodell, bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia</b>							
<b>ETV-027</b>	48	208/296 (70)	174/287 (61)	<b>1,16 [1,03; 1,31]</b>	<b>NNT = 11 [6; 52]</b>	0,01	W

#### 6.1.1.5. Odpowiedź serologiczna

Odpowiedź serologiczna, która w przypadku pacjentów HBeAg(-) odnosi się do zaniku lub serokonwersji w układzie HBs raportowana była w trakcie 48 tygodniowej terapii u 2 pacjentów, w tym jednego leczonego ETV oraz jednego z grupy LAM (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do odpowiedzi serologicznej

Badanie	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH <sup>†</sup>	G
<b>Zanik HBsAg</b>							
<b>ETV-023</b>	48	0/33 (0)	0/40 (0)	nd	nd	nd	Ś
<b>ETV-027</b>	48	1/325 (<1)	1/313 (<1)	0,96 [0,06; 15,33]	-0,00 [-0,01; 0,01]	bd	Ś
<b>Metaanaliza</b>	48	1/358 (<1)	1/353 (<1)	1,04 [0,11; 9,87]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	0,927	Ś

† – W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

### 6.1.2. Wpływ terapii na progresję choroby

#### 6.1.2.1. Dekompensacja wątroby

W trakcie 48-tygodniowej terapii u żadnego pacjenta, niezależnie do rodzaju otrzymywanej interwencji, nie doszło do progresji choroby manifestującej się rozwojem dekompenacji wątroby (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do wystąpienia dekompensacji wątroby

Badanie	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p	G
<b>Dekompensacja wątroby</b>							
ETV-023	52	0/33 (0)	0/40 (0)	nd	nd	bd	N
ETV-027	56	0/325 (0)	bd	nd	nd	bd	N

### 6.1.2.2. HCC

W badaniu ETV-027 zaraportowano łącznie pięć przypadków HCC, z czego 2 wystąpiły w grupie leczonej ETV, a 3 w grupie otrzymującej LAM. Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów badania wszystkie zdarzenia obserwowano na krótko po randomizacji i rozpoczęciu terapii, co sugeruje, że choroba nie została zdiagnozowana na etapie *screeningu* i pacjenci ci byli obciążeni nowotworem już w momencie rekrutacji. W pracy ETV-023 nie zaraportowano żadnego przypadku HCC w całym okresie obserwacji (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do wystąpienia HCC

Badanie	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH <sup>†</sup>	G
<b>HCC</b>							
ETV-023	52	0/33 (0)	0/40 (0)	nd	nd	bd	Ś
ETV-027	56	2/325 (1)	3/313 (1)	0,64 [0,11; 3,82]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
Metaanaliza	52–56	2/358 (1)	3/353 (1)	0,71 [0,14; 3,57]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,77	Ś

† – W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

### 6.1.3. Jakość życia

W żadnym z badań dla porównania ETV vs LAM nie oceniano jakości życia pacjentów.

## 6.2. Porównanie ETV względem pozostałych AN

### 6.2.1. Porównanie pośrednie na podstawie badań RCT

Z uwagi na heterogeniczność w odniesieniu do definicji złożonych odpowiedzi na leczenie, a także brak danych dla niektórych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (patrz: Rozdz. 5.1.2, Tabela 18) dla ETV, ADV oraz TDF, przeprowadzono wyłącznie porównanie pośrednie jakościowe, bez dostosowania w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej, biochemicznej oraz histologicznej.

### 6.2.1.1. Odpowiedź wirusologiczna

W przypadku dwóch leków, tj. LAM oraz ADV skuteczność kliniczną wyrażoną prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi wirusologicznej oceniano względem PLC. W obu wykazano istotną statystycznie przewagę aktywnej terapii nad grupą kontrolną, wskazując że zarówno LAM, jak również ADV należą do leków o potwierdzonej skuteczności w terapii WZW B.

Badania RCT wskazują, że w populacji pacjentów z przewlekłym WZW B oraz ujemnym oznaczeniem antygenu HBe, ETV cechuje się znamienne statystycznie silniejszym potencjałem przeciwwirusowym niż LAM, a TDF okazuje się istotnie statystycznie skuteczniejszy od ADV. Biorąc pod uwagę, że zarówno LAM, jak również ADV są preparatami o udowodnionej skuteczności, należy uznać, że ETV oraz TDF są również lekami o potwierdzonej w testach przewadze (*superiority*) skuteczności. Wnioskowanie o względnej efektywności klinicznej ETV oraz ADV i TDF w populacji HBeAg(-) nie jest jednak możliwe na podstawie dostępnych danych. Tym niemniej, analizując efekty terapeutyczne uzyskane w poszczególnych grupach, można stwierdzić, że po 48 tyg. terapii najwyższy odsetek odpowiedzi wirusologicznych, przekraczający 90%, uzyskano w grupach ETV oraz TDF, natomiast znacznie niższy w grupach ADV (51% do 63%) oraz LAM (73%). W badaniach porównujących LAM względem PLC odnotowano znacznie niższe odsetki odpowiedzi na leczenie, jednakże z uwagi na różnice w okresie obserwacji oraz definicjach punktu końcowego (Rozdz. 5.1.2) wyników tam uzyskanych nie można porównywać z wynikami pozostałych badań.

Podsumowując, wyniki badań RCT wskazują, że wszystkie oceniane preparaty są terapiami o udowodnionej skuteczności. Ponadto z porównania bezpośredniego wynika, że ETV jest terapią skuteczniejszą od LAM, a TDF od ADV. Jednocześnie porównanie pośrednie bez dostosowania wskazuje, że najwyższy odsetek odpowiedzi wirusologicznych uzyskiwano przy pomocy ETV i TDF, natomiast mniejszy, gdy stosowano ADV czy LAM.

**Tabela 30.**  
Zestawienie wyników dla analogów na podstawie badań RCT w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej

Porównanie	Definicja odpowiedzi	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	Porównanie grup: RR [95%CI]
<b>Porównanie z placebo</b>					
<b>LAM vs PLC</b>	HBV DNA < 2,5 pg/ml	24	15/54 (28)	11/54 (20)	1,36 [0,69; 2,69]
	HBV DNA < 100 kopii/ml	104	23/89 (26)	3/47 (6)	<b>4,05 [1,28; 12,79]</b>
<b>ADV vs PLC</b>	HBV DNA < 400 kopii/ml	48	63/123 (51)	0/61 (0)	<b>63,50 [4,00; 1009,28]</b>
<b>Porównanie z aktywną terapią o potwierdzonej skuteczności</b>					
<b>ETV vs LAM</b>	HBV DNA < 400 kopii/ml	48	297/325 (91)	230/313 (73)	<b>1,24 [1,15; 1,34]</b>
	HBV DNA < 300 kopii/ml	24	153/316 (48)	114/302 (38)	<b>1,28 [1,07; 1,54]</b>
		48	324/358 (91)	254/353 (72)	<b>1,26 [1,17; 1,35]</b>
<b>TDF vs ADV</b>	HBV DNA < 400 kopii/ml	24	212/250 (85)	62/125 (50)	<b>1,71 [1,42; 2,06]</b>
		48	233/250 (93)	79/125 (63)	<b>1,47 [1,28; 1,69]</b>

Porównanie	Definicja odpowiedzi	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	Porównanie grup: RR [95%CI]
	HBV DNA < 300 kopii/ml	48	230/250 (92)	74/125 (59)	<b>1,55 [1,34; 1,81]</b>

### 6.2.1.2. Odpowiedź biochemiczna

LAM oraz ADV stosowane zamiast PLC pozwalają z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem osiągnąć odpowiedź biochemiczną wyrażoną normalizacją ALT ( $\leq 1 \times \text{ULN}$ ).

W porównaniu z aktywną terapią przewagę nad grupą kontrolną wykazał jedynie ETV oceniany względem LAM. Porównanie TDF względem ADV wskazało na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, niemniej ekstrapolowanie wniosków o względnych różnicach pomiędzy ETV a pozostałymi komparatorami (ADV lub TDF) na podstawie dostępnych danych jest obarczone zbyt dużym błędem (Tabela 31).

Analizując efekty terapeutyczne uzyskane w poszczególnych grupach, można stwierdzić, że po 48 tyg. najwyższy odsetek odpowiedzi biochemicznych obserwowano w grupie ETV (79%), przy czym dla ADV i TDF były one tylko nieznacznie niższe (odpowiednio 75% i 76%).

**Tabela 31.**  
Porównanie pośrednie analogów na podstawie badań RCT w odniesieniu do odpowiedzi biochemicznej

Porównanie	Definicja odpowiedzi	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	Porównanie grup: RR [95%CI]
<b>Porównanie z placebo</b>					
<b>LAM vs PLC</b>	ALT $\leq 1 \times \text{ULN}$	104	66/89 (74)	17/47 (36)	<b>2,05 [1,38; 3,06]</b>
<b>ADV vs PLC</b>	ALT $\leq 1 \times \text{ULN}$	48	84/116 (72)	17/59 (29)	<b>2,51 [1,66; 3,81]</b>
<b>Porównanie z aktywną terapią o potwierdzonej skuteczności</b>					
<b>ETV vs LAM</b>	ALT $\leq 1 \times \text{ULN}$	48	284/358 (79)	253/353 (72)	<b>1,11 [1,02; 1,21]</b>
<b>TDF vs ADV</b>	ALT $\leq 1 \times \text{ULN}$	48	180/236 (76)	91/118 (77)	0,99 [0,88; 1,12]

### 6.2.1.3. Odpowiedź histologiczna

Zarówno ADV, jak również LAM (w odniesieniu do parametru bezwzględnego), wykazują znamienne statystycznie przewagę nad PLC w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi histologicznej. Należy zwrócić przy tym uwagę, że definicja punktu końcowego oraz okres obserwacji w badaniu dla LAM vs PLC różniły się od pozostałych badań w tym zakresie, pozwala to jednak wnioskować o potwierdzonej skuteczności tego leku.

Stosowanie ETV przyczynia się do uzyskania odpowiedzi histologicznej przez istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów niż terapia LAM. W przypadku porównania TDF z ADV nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami. Ponieważ zarówno LAM, jak i ADV są lekami o udowodnionej

skuteczności, należy uznać, że ETV oraz TDF są również lekami o potwierdzonej skuteczności. Wnioskowanie o względnej efektywności klinicznej ETV oraz ADV i TDF w populacji HBeAg(-) nie jest jednak możliwe na podstawie dostępnych w badaniach RCT danych (Tabela 32).

Analiza efektów terapii w poszczególnych grupach wskazuje, że po 48 tyg. terapii najwyższy odsetek odpowiedzi biochemicznych, przekraczający 70%, uzyskano w grupach ETV oraz TDF, a w przypadku terapii ADV i LAM wynosił on odpowiednio 66% i 61%.

**Tabela 32.**  
Porównanie pośrednie analogów na podstawie badań RCT w odniesieniu do odpowiedzi histologicznej

Porównanie	Definicja odpowiedzi	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	Porównanie grup: RR [95%CI]
<b>Porównanie z placebo</b>					
<b>LAM vs PLC</b>	≥ 2 pkt redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg Knodell	104	14/18 (78)	2/8 (25)	3,11 [0,91; 10,59] <sup>a</sup>
<b>ADV vs PLC</b>	≥ 2 pkt redukcja zmian martwiczo-zapalnych bez pogorszenia włóknienia wg Knodell	48	77/121 (64)	19/57 (33)	<b>1,91 [1,29; 2,82]</b>
<b>Porównanie z aktywną terapią o potwierdzonej skuteczności</b>					
<b>ETV vs LAM</b>	≥ 2 pkt redukcja zmian martwiczo-zapalnych bez pogorszenia włóknienia wg Knodell	48	208/296 (70)	174/287 (61)	<b>1,16 [1,03; 1,31]</b>
<b>TDF vs ADV</b>	≥ 2 pkt redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg Knodell bez pogorszenia włóknienia	48	181/250 (72)	86/125 (69)	1,05 [0,91; 1,21]

a) Istotna statystycznie przewaga LAM nad PLC wyrażona za pomocą parametru bezwzględnego RD = 0,53 [0,17; 0,88]



## 6.2.2. Porównanie bezpośrednie na podstawie badań nRCT

W badaniach nRCT skuteczność terapii w populacji pacjentów HBeAg(-) oceniano w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej, biochemicznej oraz serologicznej. W żadnym badaniu w populacji HBeAg(-) nie raportowano wpływu terapii na progresję choroby manifestującej się oznakami dekompensacji wątroby lub HCC.

### 6.2.2.1. Odpowiedź wirusologiczna

Analiza ilościowa wskazała, że prawdopodobieństwo zaniku wiremii poniżej progu detekcji jest znamienne statystycznie wyższe w trakcie terapii **ETV, w porównaniu z ADV**. Istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami raportowano dla wyniku łącznego oraz w publikacji Ha 2011. W pracy Chen 2011 odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź wirusologiczną również był numerycznie wyższy w ramieniu ETV niż w grupie ADV (po 2 latach: 100% vs 84%), a brak istotności statystycznej może być związany z małą liczebnością próby (Tabela 33).

Porównanie **ETV względem TDF** wskazało na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w pojedynczych próbach klinicznych, jak również w odniesieniu do wyniku łącznego. W żadnej z przeprowadzonych metaanaliz nie obserwowano istotnej statystycznie heterogeniczności badań (Tabela 34). Wyniki wykonanej dla tego porównania analizy wrażliwości, uwzględniającej wyłącznie wyniki publikacji pełno tekstowych, były spójne z kumulacją łączną i nie zmieniły kierunku wnioskowania (wyniki zaprezentowane w Aneksie stanowiącym załącznik do dokumentu głównego).

Analiza średniej redukcji HBV DNA wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami (Tabela 35; Tabela 36).

**Tabela 33.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do zaniku HBV DNA na podstawie badań nRCT

Badanie (ETV vs ADV)	OI [tyg]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p/TH <sup>†</sup>	G
<b>Zanik HBV DNA &lt;300 kopii/ml</b>							
<b>Chen 2011</b>	12	1/16 (6)	3/19 (16)	0,40 [0,05; 3,44]	-0,10 [-0,30; 0,11]	NS	N
	24	9/16 (56)	4/19 (21)	<b>2,67 [1,01; 7,06]</b>	<b>NNT = 3 [2; 22]</b>	<b>0,032</b>	N
	36	11/16 (69)	7/19 (37)	<b>1,87 [0,95; 3,67]</b>	<b>NNT = 4 [2; 199]</b>	NS	N
	52	12/16 (75)	12/19 (63)	1,19 [0,76; 1,85]	0,12 [-0,18; 0,42]	0,452	N
	60	16/16 (100)	14/19 (74)	<b>1,34 [1,01; 1,78]</b>	<b>NNT = 4 [3; 20]</b>	<b>IS</b>	N

Badanie (ETV vs ADV)	OI [tyg]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p/TH <sup>†</sup>	G
	72	16/16 (100)	15/19 (79)	<b>1,25 [0,98; 1,61]</b>	<b>NNT = 5 [3; 94]</b>	NS	N
	90	16/16 (100)	16/19 (84)	1,18 [0,95; 1,46]	0,16 [-0,03; 0,34]	NS	N
	104	16/16 (100)	16/19 (84)	1,18 [0,95; 1,46]	0,16 [-0,03; 0,34]	0,234	N
<b>Zanik HBV DNA &lt;100 kopii/ml</b>							
Ha 2011	52	97/107 (91)	57/82 (70)	<b>1,30 [1,12; 1,52]</b>	<b>NNT = 5 [4;11]</b>	<0,0001	N
	104	95/99 (96)	59/74 (80)	<b>1,20 [1,07; 1,36]</b>	<b>NNT = 7 [4;16]</b>	0,007	N
	156	77/78 (99)	51/58 (88)	<b>1,12 [1,02; 1,24]</b>	<b>NNT = 10 [6; 50]</b>	bd	N
	208	44/46 (96)	40/44 (91)	1,05 [0,94; 1,18]	0,05 [-0,06; 0,15]	bd	N
<b>Metaanaliza</b>							
Metaanaliza	52	109/123 (90)	69/101 (70)	<b>1,29 [1,11; 1,49]</b>	<b>NNT = 6 [4;12]</b>	0,70	N
	104	111/115 (97)	75/93 (81)	<b>1,20 [1,08; 1,33]</b>	<b>NNT = 7 [4;14]</b>	0,86	N

† – W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 34.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem TDF w odniesieniu do zaniku HBV DNA na podstawie badań nRCT

Badanie (ETV vs TDF)	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p/TH <sup>†</sup>	G
<b>Zanik HBV DNA &lt;400 kopii/ml</b>							
<b>Mete 2012<sup>a</sup></b>	52	55/72 (76)	43/55 (78)	0,98 [0,81; 1,18]	-0,02 [-0,16; 0,13]	0,811	N
<b>Dogan 2012</b>	52	13/19 (68)	27/36 (75)	0,91 [0,64; 1,31]	-0,07 [-0,32; 0,19]	0,89	N
<b>Guzelbulut 2012</b>	52	19/19 (100)	13/14 (93)	1,08 [0,90; 1,30]	0,07 [-0,10; 0,24]	bd	N
<b>Metaanaliza</b>	52	87/110 (79)	83 /105 (79)	0,98 [0,85; 1,13]	-0,02 [-0,13; 0,10]	0,530	N

† – W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

a) Brak dokładnej definicji progu detekcji.

Tabela 35.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do średniej redukcji HBV DNA na podstawie badań nRCT

Badanie	OI [tyg.]	ETV		ADV		Porównanie	p	G
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]		
<b>Redukcja poziomu HBV DNA [log<sub>10</sub> kopii/ml]</b>								
Chen 2011	12	16	-3,5	19	-2,8	-0,7	NS	N
	24	16	-5,2	19	-3,2	-2,0	IS	N
	36	16	-5,9	19	-4,3	-1,6	IS	N
	52	16	-5,9	19	-4,8	-1,1	NS	N
	60	16	-6,8	19	-5,5	-1,3	NS	N
	72	16	-6,8	19	-5,7	-1,1	NS	N
	90	16	-6,8	19	-6,0	-0,8	NS	N
	104	16	-6,8	19	-5,9	-0,9	0,192	N

Tabela 36.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem TDF w odniesieniu do średniego poziomu HBV DNA na podstawie badań nRCT

Badanie	OI [tyg.]	ETV		TDF		Porównanie MD [95% CI]	p	G
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
<b>Końcowy poziom HBV DNA [log<sub>10</sub> kopii/ml]</b>								
Dogan 2012	52	19	3,2 (3,8)	36	3,3 (3,8)	-0,10 [-2,21; 2,01]	ns	N

### 6.2.2.2. Odpowiedź biochemiczna

Analiza ilościowa wskazała, że pacjenci otrzymujący ETV zamiast ADV osiągnęli znamienne statystycznie większe korzyści terapeutyczne wyrażone prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi biochemicznej. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ETV odnotowano w publikacji Ha 2011. W pracy Chen 2011 odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź biochemiczną również był numerycznie wyższy w ramieniu ETV niż w grupie ADV (po 2 latach: 100% vs 79%), a brak istotności statystycznej w odniesieniu do parametru względnego może wynikać z małej liczebności próby.

Wynik metaanalizy dla tego punktu końcowego wskazuje na istotną statystycznie przewagę ETV nad ADV, przy braku istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami (Tabela 37).

Tabela 37.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do normalizacji ALT na podstawie badań nRCT

Badanie (ETV vs ADV)	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p/TH <sup>†</sup>	G
<b>Normalizacja ALT</b>							
Chen 2011	12	12/16 (75)	14/19 (74)	1,02 [0,69; 1,50]	0,01 [-0,28; 0,30]	NS	N
	24	13/16 (81)	14/19 (74)	1,10 [0,77; 1,58]	0,08 [-0,20; 0,35]	NS	N
	36	14/16 (88)	14/19 (74)	1,19 [0,86; 1,65]	0,14 [-0,12; 0,39]	NS	N
	52	14/16 (88)	14/19 (74)	1,19 [0,86; 1,65]	0,14 [-0,12; 0,39]	NS	N
	60	16/16 (100)	17/19 (89)	1,11 [0,92; 1,33]	0,11 [-0,06; 0,27]	NS	N
	72	14/16 (88)	15/19 (79)	1,11 [0,82; 1,49]	0,09 [-0,16; 0,33]	NS	N
	84	15/16 (94)	13/19 (68)	1,37 [0,98; 1,91]	NNT = 4 [3; 78]	NS	N
	104	16/16 (100)	15/19 (79)	1,25 [0,98; 1,61]	NNT = 5 [3; 94]	NS	N
Ha 2011	52	94/107 (88)	58/82 (71)	<b>1,24 [1,06; 1,45]</b>	<b>NNT = 6 [4; 19]</b>	0,003	N
	104	86/99 (87)	53/74 (71)	<b>1,21 [1,03; 1,43]</b>	<b>NNT = 7 [4; 34]</b>	0,007	N
Metaanaliza	52	108/123 (88)	72/101 (72)	<b>1,23 [1,07; 1,42]</b>	<b>NNT = 7 [4; 17]</b>	0,807	N
	104	102/115 (89)	68/93 (73)	<b>1,22 [1,06; 1,40]</b>	<b>NNT = 7 [4; 19]</b>	0,829	N

† – W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

### 6.2.2.3. Odpowiedź serologiczna

W żadnym badaniu, niezależnie od porównania i okresu obserwacji, nie odnotowano przypadku serokonwersji HBsAg. Po 4 latach od rozpoczęcia terapii 2 pacjentów stosujących ADV osiągnęło utratę HBsAg, podobnych zdarzeń nie obserwowano w przypadku ETV oraz TDF (Tabela 38, Tabela 39).

**Tabela 38.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do serokonwersji HBsAg na podstawie badań nRCT

Badanie (ETV vs ADV)	Parametr	OI [tyg]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p	G
<b>Odpowiedź serologiczna</b>								
Ha 2011	Serokonwersja	208	0/107 (0)	0/82 (0)	nd	nd	nd	N
	Utrata HBsAg	208	0/107 (0)	2/82 (2)	0,15 [0,01; 3,16]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd	N

a) Średnia (SD);  
b) Mediana.

**Tabela 39.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem TDF w odniesieniu do serokonwersji HBsAg na podstawie badań nRCT

Badanie (ETV vs TDF)	Parametr	OI [tyg]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p	G
<b>Odpowiedź serologiczna</b>								
Metz 2012	Serokonwersja	104 vs 76	0/93 (0)	0/78 (0)	nd	nd	nd	N
Dogan 2012	Utrata HBsAg	52	0/19 (0)	0/36 (0)	nd	nd	nd	N

## 6.3. Podsumowanie wyników analizy skuteczności

Analiza kliniczna przeprowadzona na podstawie badań RCT wykazała, że **ETV należy uznać za lek o silnym potencjale przeciwwirusowym wykazującym istotną statystycznie przewagę nad LAM** w zakresie odpowiedzi:

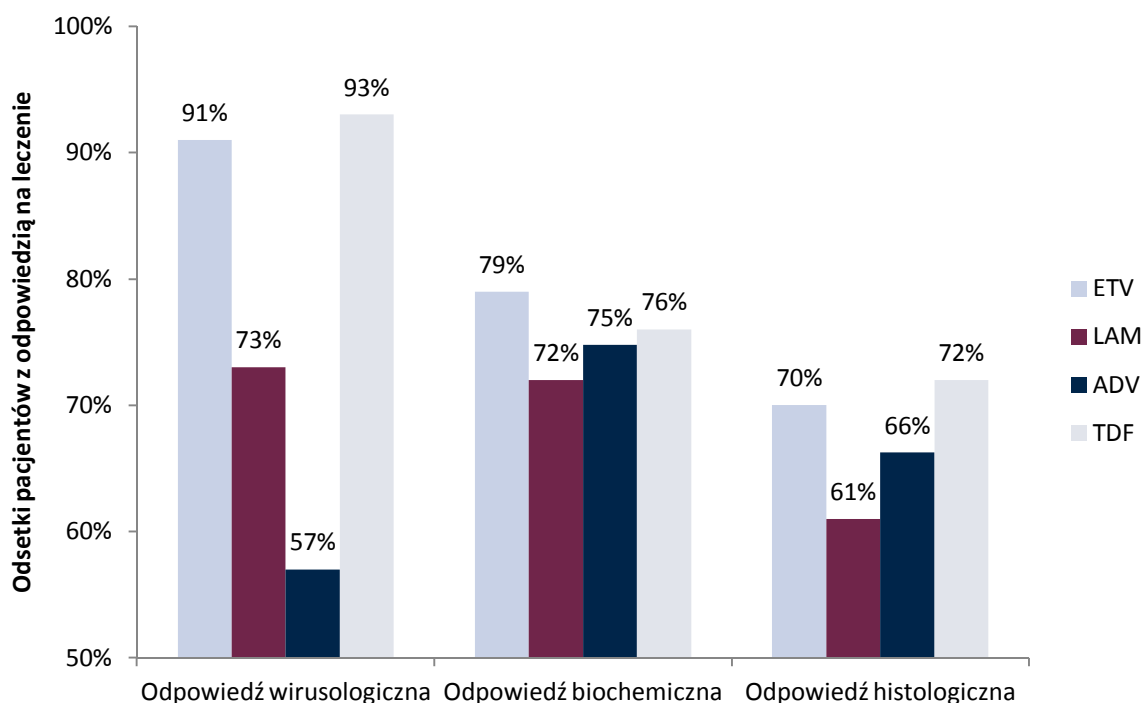
- **wirusologicznej**, wyrażonej zanikiem HBV DNA niezależnie od tego, jak restrykcyjna była definicja progu detekcji (<200 kopii/ml, <300 kopii/ml oraz <400 kopii/ml) i niezależnie od okresu obserwacji (24 lub 48 tyg.),
- **biochemicznej**, wyrażonej normalizacją aktywności ALT  $\leq 1 \times$  ULN mierzonej po 48 tyg.,
- **histologicznej**, wyrażonej redukcją zmian martwiczo-zapalnych, bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia wątroby mierzonych po 48 tyg.

Wykazano również, że **jednoczesny zanik HBV DNA i normalizację ALT** osiągał istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów stosujących ETV zamiast LAM. U żadnego pacjenta nie doszło do progresji choroby manifestującej się dekompenzacją choroby. Zareportowano 5 przypadków

HCC (2 w ETV oraz 3 w LAM), jednak wg autorów badania nie miały one związku z terapią, gdyż stwierdzono je w krótkim okresie czasu od rozpoczęcia terapii.

Badania RCT porównujące bezpośrednio ETV z ADV oraz TDF nie były dostępne. Wyniki odnalezionych prac RCT dla porównań bezpośrednich tych analogów względem grup kontrolnych, wskazują, że wszystkie należą do leków o udowodnionej skuteczności. Porównania *head-to-head* wskazują, iż ETV wykazuje przewagę nad LAM w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej, biochemicznej oraz histologicznej, zaś TDF jest lepszy od ADV w odniesieniu do zaniku HBV DNA poniżej progu detekcji. Najwyższe odsetki odpowiedzi wirusologicznej obserwowano u pacjentów leczonych ETV i TDF (>90%), najniższe w grupach LAM (72%) oraz ADV (59%; Rysunek 12).

**Rysunek 12.**  
Wyniki badań RCT w odniesieniu do odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 48 tyg. terapii



Powyższe obserwacje z porównania pośredniego metodą jakościową są zbieżne z wynikami badań nRCT bezpośrednio porównujących ETV z ADV i TDF, które wskazują na istotną statystycznie przewagę ETV nad ADV w zakresie odpowiedzi wirusologicznej oraz odpowiedzi biochemicznej. Z kolei, w porównaniu z TDF, nie wykazano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do żadnego z ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

W tabelach poniżej dokonano jakościowego (Tabela 40) oraz ilościowego (Tabela 41) podsumowania wyników analizy klinicznej w odniesieniu do skuteczności terapii.

Tabela 40.  
Jakościowe podsumowanie wyników analizy klinicznej dla skuteczności terapii (wyniki po 48–52 tyg. terapii)

Punkt końcowy	Badania RCT		Badania nRCT	
	ETV vs LAM	TDF vs ADV	ETV vs ADV	ETV vs TDF
Odpowiedź wirusologiczna	IS (ETV)	IS (TDF)	IS (ETV)	NS
Odpowiedź biochemiczna	IS (ETV)	NS	IS (ETV)	BD
Odpowiedź histologiczna	IS (ETV)	NS	BD	BD

Tabela 41.  
Ilościowe podsumowanie wyników analizy klinicznej dla skuteczności terapii (wyniki po 48–52 tyg.)

Badania	Porównanie	Parametr	Odpowiedź na leczenie		
			Wirusologiczna <sup>a</sup>	Biochemiczna	Histologiczna
Badania RCT	ETV vs LAM	Nb	358 vs 353	358 vs 353	296 vs 287
		Rb vs Rk	91% vs 72%	79% vs 72%	70% vs 61%
		RR [95%CI]	<b>1,26 [1,17; 1,35]</b>	<b>1,11 [1,02; 1,21]</b>	<b>1,16 [1,03; 1,31]</b>
		NNT [95%CI]	<b>6 [5; 8]</b>	<b>13 [8; 62]</b>	<b>11 [6; 52]</b>
	TDF vs ADV	Nb	250 vs 125	236 vs 118	250 vs 125
		Rb vs Rk	92% vs 59%	76% vs 77%	72% vs 69%
		RR [95%CI]	<b>1,55 [1,34; 1,81]</b>	0,99 [0,88; 1,12]	1,05 [0,91; 1,21]
		NNT [95%CI]	<b>4 [3; 5]</b>	NS	NS
Badania nRCT	ETV vs ADV	Nb	123 vs 101	123 vs 101	bd
		Rb vs Rk	90% vs 70%	88% vs 72%	bd
		RR [95%CI]	<b>1,29 [1,11; 1,49]<sup>c</sup></b>	<b>1,23 [1,07; 1,42]</b>	bd
		NNT [95%CI]	<b>6 [4;12]</b>	<b>7 [4; 17]</b>	bd
	ETV vs TDF	Nb	110 vs 105	bd	bd
		Rb vs Rk	79% vs 79% <sup>b</sup>	bd	bd
		RR [95%CI]	0,98 [0,85; 1,13]	bd	bd
		NNT [95%CI]	NS	bd	bd

a) Dla progu detekcji HBV DNA < 300 kopii/ml;

b) Dla progu detekcji HBV DNA < 400 kopii/ml;

c) Dla progów detekcji HBV DNA < 300 kopii/ml i <100 kopii/ml (kumulacja ilościowa).

## 7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA BEZPIECZEŃSTWA TERAPII

### 7.1. Działania niepożądane ogółem

#### Badania RCT

Porównanie LAM oraz ADV względem PLC nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do żadnego z ocenianych punktów końcowych. Oznacza to, że żadna z tych terapii nie przyczyniała się do wzrostu ryzyka działań niepożądanych, w tym również zdarzeń o przebiegu ciężkim oraz poważnym. Działania niepożądane prowadzące do uraty z badania obserwowano sporadycznie.

Wyniki badań porównujących bezpośrednio między sobą preparaty z grupy AN wykazują, że profil bezpieczeństwa ETV jest porównywalny do LAM, a profil bezpieczeństwa TDF nie różnił się istotnie statystycznie od ADV. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, raportowanych w badaniach RCT

Punkt końcowy	Porównanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]
AEs ogółem	LAM vs PLC	28/60 (47)	40/65 (62)	0,76 [0,54; 1,06]	-0,15 [-0,32; 0,02]
	ADV vs PLC	94/123 (76)	45/61 (74)	1,04 [0,87; 1,24]	0,03 [-0,11; 0,16]
	ETV vs LAM	400/583 (69)	393/574 (68)	0,98 [0,91; 1,06]	-0,01 [-0,06; 0,04]
	TDF vs ADV	317/426 (74)	158/215 (73)	1,01 [0,92; 1,12]	0,01 [-0,06; 0,08]
AEs związane z leczeniem	LAM vs PLC	bd	bd	bd	bd
	ADV vs PLC	0/123 (0)	0/61 (0)	nd	nd
	ETV vs LAM <sup>a</sup>	109/325 (34)	102/313 (33)	1,03 [0,83; 1,28]	0,01 [-0,06; 0,08]
	TDF vs ADV	bd	bd	bd	bd
Utrata z powodu AEs	LAM vs PLC	1/60 (2)	0/65 (0)	3,25 [0,13; 78,18]	0,02 [-0,03; 0,06]
	ADV vs PLC	1/123 (1)	0/61 (0)	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]
	ETV vs LAM	7/583 (1)	12/574 (2)	0,57 [0,23; 1,43]	-0,01 [-0,02; 0,01]
	TDF vs ADV	5/426 (1)	3/215 (1)	0,84 [0,20; 3,49]	-0,00 [-0,02; 0,02]
SAEs ogółem	LAM vs PLC	bd	bd	bd	bd
	ADV vs PLC	4/123 (3)	4/61 (7)	0,50 [0,13; 1,92]	-0,03 [-0,10; 0,04]
	ETV vs LAM	30/583 (5)	36/574 (6)	0,82 [0,51; 1,30]	-0,01 [-0,04; 0,02]
	TDF vs ADV	27/426 (6)	14/215 (7)	0,97 [0,52; 1,82]	-0,00 [-0,04; 0,04]
SAEs związane z leczeniem	LAM vs PLC	bd	bd	bd	bd
	ADV vs PLC	0/123 (0)	0/61 (0)	nd	nd
	ETV vs LAM	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy	Porównanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]
	<b>TDF vs ADV</b>	7/426 (2)	5/215 (2)	0,71 [0,23; 2,20]	-0,01 [-0,03; 0,02]
<b>Poważne AEs</b>	<b>LAM vs PLC</b>	bd	bd	bd	bd
	<b>ADV vs PLC</b>	7/123 (6)	6/61 (10)	0,58 [0,20; 1,65]	-0,04 [-0,13; 0,04]
	<b>ETV vs LAM</b>	45/583 (8)	53/574 (9)	0,83 [0,57; 1,22]	-0,02 [-0,05; 0,02]
	<b>TDF vs ADV</b>	bd	bd	bd	bd
<b>SAEs: Zgony</b>	<b>LAM vs PLC</b>	bd	bd	bd	bd
	<b>ADV vs PLC</b>	0/123 (0)	0/61 (0)	nd	nd
	<b>ETV vs LAM</b>	2/358 (1)	0/353 (0)	3,12 [0,31; 31,01]	0,01 [-0,01; 0,02]
	<b>TDF vs ADV</b>	0/250 (0)	0/125 (0)	nd	nd

Wyniki odnoszą się do następujących okresów leczenia: LAM vs PLC: 26 tyg.; ADV vs PLC i TDF vs ADV: 48 tyg.; ETV vs LAM: 52–56 tyg.

a) wyniki po 52 tyg.

## Badania nRCT

W badaniach nRCT bezpieczeństwo w odniesieniu do działań niepożądanych o charakterze ogólnym raportowano jedynie dla zdarzeń wymagających zmiany terapii (ETV vs ADV) oraz zdarzeń uznanych za klinicznie istotne, przy braku bardziej dokładnej definicji tego punktu końcowego (ETV vs TDF). W badaniu porównującym ETV vs ADV raportowano 2 zdarzenia wymagające zmiany terapii, oba w grupie ADV (RR = 0,15 [0,01; 3,16]; NNH = NS). W badaniu dla porównania ETV vs TDF u żadnego pacjenta nie wystąpiły działania niepożądane zaklasyfikowane do zdarzeń klinicznie istotnych.

## 7.2. Szczegółowe działania niepożądane

### Badania RCT

Analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia niepożądanego wykazała, że w **porównaniu z PLC** stosowanie LAM nie prowadziło do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka żadnego z ocenianych w publikacjach działań niepożądanych. ADV w porównywaniu z PLC prowadził natomiast do istotnego statystycznie:

- wzrostu ryzyka **bólu brzucha** (RR = 2,98 [0,91; 9,71]; NNH<sub>48 tyg.</sub> = 10 [5; 69]),
- redukcji ryzyka poważnych **zaburzeń testów biochemicznych**, wyrażonych nieprawidłowym poziomem:
  - ALT w stopniu 3 (RR = 0,42 [0,20; 0,88]; NNT<sub>48 tyg.</sub> = 9 [5; 109] oraz w stopniu 4 RR = 0,14 [0,03; 0,66]; NNT<sub>48 tyg.</sub> = 11 [6; 65],
  - AST (RR = 0,05 [0,00; 0,81]; NNT<sub>48 tyg.</sub> = 13 [7; 97]).

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń raportowanych w badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AN i PLC.



Bezpośrednie porównanie **ETV względem LAM** wykazało, że stosowanie ETV przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia biegunki (RR = 2,02 [1,13; 3,62]; NNH<sub>52-56t tyg.</sub> = 35 [19; 184]), podwyższonego poziomu bilirubiny (RR = 1,86 [1,42; 2,45]; NNH<sub>56 tyg.</sub> = 6 [4; 10]) oraz podwyższonego poziomu amylazy, która mogła mieć związek z leczeniem (4% vs 2%, RR = 2,70 [0,98; 7,40]; NNH<sub>56 tyg.</sub> = 36 [18; 977]), przy czym ocena tego samego punktu końcowego dla zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia oraz zdarzeń poważnych wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami<sup>8</sup>). W odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych różnice pomiędzy ETV i LAM nie były istotne statystycznie, co wskazuje na fakt, że oba leki cechuje porównywalny i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Stosowanie **TDF zamiast ADV** prowadziło natomiast do znamiennego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia nudności (RR = 3,36 [1,45; 7,81]; NNH<sub>48 tyg.</sub> = 15 [9; 32]) oraz skoków ALT w stopniu 3. (RR = 3,28 [0,75; 14,41]; NNH<sub>48 tyg.</sub> = 47 [23, 2258]).

Wyniki dotyczące najczęściej raportowanych AEs, z uwzględnieniem ryzyka zdarzeń w grupie badanej i kontrolnej oraz parametru NNH, zebrano poniżej (Tabela 44). Szczegółowe dane, obejmujące wartości parametrów względnych i bezwzględnych oraz źródło danych, przedstawiono w Aneksie (załącznik do dokumentu głównego).

## Badania nRCT

W badaniach nRCT szczegółowe bezpieczeństwo raportowano w odniesieniu do wpływu terapii na poziom ALT oraz stężenie kreatyniny. W badaniu porównującym ETV względem ADV wykazano, że ryzyko wystąpienia skoków ALT było istotnie statystycznie niższe w trakcie terapii ETV, w porównaniu z terapią ADV (Tabela 43). W trakcie terapii ADV odnotowano 4 przypadki podwyższonego poziomu kreatyniny, u żadnego pacjenta stosującego ETV oraz TDF nie raportowano nieprawidłowych wyników tego parametru (Tabela 43). Należy jednak mieć na uwadze, że liczebność próby w odnalezionych badaniach była stosunkowo niska, zapewne niewystarczająca do wykazania ewentualnych różnic pomiędzy grupami.

Uzupełnienie powyższych danych przedstawiono w rozdziale dotyczącym poszerzonej analizy bezpieczeństwa (Rozdz. 10).

**Tabela 43.**  
Wyniki analizy bezpieczeństwa z uwzględnieniem szczegółowych zdarzeń niepożądanych w badaniach nRCT

Badanie	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p	G
<b>ETV vs ADV: Skoki ALT</b>							
Chen 2010	104	3/48 (6)	10/52 (19)	0,32 [0,10; 1,11]	<b>NNT = 8 [4; 375]</b>	bd	bN
<b>ETV vs ADV: Podwyższony poziom SCr</b>							
Chen 2010	104	0/48 (0)	4/52 (8)	0,12 [0,01; 2,18]	-0,08 [-0,16; 0,003]	bd	bN
<b>ETV vs TDF: Istotny wzrost poziomu SCr</b>							
Dogan 2012	52	0/19 (0)	0/36 (0)	nd	nd	nd	bN

<sup>8</sup> Dla porównania ETV vs LAM nie raportowano danych odnośnie do amylazy w stopniu poważnym.

Tabela 44.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa z uwzględnieniem szczegółowych zdarzeń niepożądanych (u  $\geq$  10% pacjentów w grupie z aktywną terapią) raportowanych w badaniach RCT

Punkt końcowy	Porównanie przez LAM				Porównanie przez ADV			
	LAM vs PLC		ETV vs LAM		ADV vs PLC		TDF vs ADV	
	Rb vs Rk	NNH [95%CI]	Rb vs Rk	NNH [95%CI]	Rb vs Rk	NNH [95%CI]	Rb vs Rk	NNH [95%CI]
<b>Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych</b>								
Ogółem (w stopniu $\geq$ 3)	10% vs 20%	NS	bd	–	bd	–	bd	–
ALT (w stopniu $\geq$ 3)	bd	–	14% vs 17%	NS	11% vs 33%	<b>NNT = 5 [3; 11]</b>	bd	–
Skoki ALT (stopień 3 <sup>a</sup> )	bd	–	2% vs 3%	NS	bd	–	3% vs 1%	<b>NNH = 47 [23; 2258]</b>
Skoki ALT (stopień 4 <sup>b</sup> )	bd	–	2% vs 3%	NS	2% vs 11%	<b>NNT = 11 [6; 65]</b>	3% vs 2%	NS
AST (w stopniu $\geq$ 3)	bd	–	5% vs 6%	NS	3% vs 15%	<b>NNT = 9 [5; 49]</b>	bd	–
Amylaza (w stopniu $\geq$ 3)	bd	–	2% vs 2% <sup>c</sup>	NS <sup>c</sup>	3% vs 0%	NS	bd	–
Bilirubina całkowita	0% vs 0%	nd	35% vs 19%	<b>NNH = 6 [4; 10]</b>				
Kreatynina ( $\uparrow < 0,5$ mg/dl)	bd	–	bd	–	18% vs 13%	NS	bd	–
<b>Infekcje</b>								
Infekcje górnych dróg oddechowych	5% vs 3%	NS	10% vs 10%	NS	bd	–	3% vs 5%	NS
Objawy grypopodobne	bd	–	9% vs 6%	NS	11% vs 21%	NS	bd	–
Przeziębienia	bd	–	14% vs 10%	NS	bd	–	10% vs 11%	NS
Zapalenie gardła	bd	–	bd	–	19% vs 23%	NS	4% vs 5%	NS
<b>Stany ogólne</b>								
Bóle brzucha	7% vs 12%	NS	4% vs 5%	NS	15% vs 5%	<b>NNH = 10 [5; 69]</b>	bd	–
Bóle głowy	17% vs 19%	NS	15% vs 17%	NS	24% vs 16%	NS	13% vs 14%	NS
Bóle pleców	bd	–	8% vs 8%	NS	10% vs 7%	NS	7% vs 5%	NS
Zmęczenie	13% vs 12%	NS	7% vs 9%	NS	13% vs 16%	NS	8% vs 7%	NS

Punkt końcowy	Porównanie przez LAM				Porównanie przez ADV			
	LAM vs PLC		ETV vs LAM		ADV vs PLC		TDF vs ADV	
	Rb vs Rk	NNH [95%CI]	Rb vs Rk	NNH [95%CI]	Rb vs Rk	NNH [95%CI]	Rb vs Rk	NNH [95%CI]
<b>Zaburzenia psychiczne</b>								
Ogółem	bd	–	12% vs 11%	NS	bd	–	bd	–
<b>Zaburzenia skórne</b>								
Ogółem	bd	–	11% vs 13%	NS	bd	–	bd	–
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>								
Ogółem	bd	–	20% vs 20%	NS	bd	–	bd	–
<b>Zaburzenia pracy układu moczowego</b>								
Krwimocz (w stopniu ≥ 3)	bd	–	10% vs 9%	NS	8% vs 3%	NS	bd	–
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>								
Zaburzenia neurologiczne	bd	–	16% vs 16%	NS	bd	–	bd	–
Zapalenie CUN	bd	–	18% vs 19%	NS	bd	–	bd	–
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>								
Ogółem	bd	–	15% vs 16%	NS	bd	–	bd	–
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>								
Ogółem	5% vs 5%	NS	34% vs 31%	NS	bd	–	bd	–
Biegunka	5% vs 3%	NS	6% vs 3%	<b>NNH = 35 [19; 184]</b>	4% vs 3%	NS	7% vs 5%	NS
Nudności	bd	–	5% vs 4%	NS	4% vs 3%	NS	9% vs 3%	<b>NNH = 15 [9; 32]</b>

a) &gt;2x wartość wyjściowa oraz &gt; 5xULN;

b) &gt;2x wartość wyjściowa oraz &gt; 10xULN;

c) Różnice IS dla podwyższonego poziomu amylazy we krwi, zaklasyfikowanej jako AE związane z leczeniem: 4% vs 2%; RR = 2,70 [0,98; 7,40]; NNH<sub>56 tyg.</sub> = 36 [18; 977].

### 7.3. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie wyników badań RCT wykazały, że stosowanie AN (LAM lub ADV) zamiast PLC nie zwiększa ryzyka wystąpienia dowolnego działania niepożądanego, w tym także: ciężkiego, poważnego oraz prowadzącego do utraty z badania. Analiza szczegółowych zdarzeń niepożądanych wykazała, że ADV zwiększał ryzyko bólów brzucha, ale posiadał bardziej korzystny niż PLC profil w zakresie parametrów biochemicznych. W związku z tym w obu przypadkach, zarówno LAM, jak również ADV, opcje te należy uznać za leki o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

W porównaniu ETV względem LAM na podstawie badań RCT wykazano, iż w ramieniu ETV było znamienne statystycznie wyższe ryzyko biegunki, a także nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (podwyższone poziomy bilirubiny oraz amylazy, mogące mieć związek z leczeniem), niemniej w odniesieniu do żadnego z pozostałych raportowanych w badaniu działań niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami, co oznacza, że również **profil bezpieczeństwa ETV należy uznać za akceptowalny**.

Porównanie bezpieczeństwa ETV względem ADV przeprowadzane na podstawie badań nRCT wykazało, że lek ten wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem skoków ALT aniżeli ADV. W odniesieniu do pozostałych punktów, jakie raportowano w publikacjach, nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami. Bezpośrednie porównanie ETV względem TDF w badaniach nRCT nie wskazało na znamienne statystycznie różnice pomiędzy obiema interwencjami. Należy jednak dodać, że porównania bezpośrednie ETV vs ADV oraz ETV vs TDF przeprowadzone zostały na małych liczebnie próbach, niewystarczających do pełnej oceny profilu bezpieczeństwa.

## 8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA LEKOOPORNOŚCI NA PODSTAWIE BADAŃ RCT ORAZ ICH FAZ PRZEDŁUŻONYCH

W niniejszym rozdziale szczegółowej analizie poddano częstość występowania lekooporności w trakcie terapii AN oraz jej konsekwencje kliniczne związane ze skutecznością kolejnych linii leczenia u pacjentów z lekoopornością wywołaną stosowaniem LAM.

### 8.1. Bariera oporności poszczególnych AN

Potencjał do indukowania lekooporności przez poszczególne preparaty AN analizowano na podstawie danych z badań RCT oraz ich faz *extension* zidentyfikowanych w toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), a także na drodze uzupełniającego przeszukania bazy NATAP (data ostatniego przeszukania: 14 stycznia 2013 r.).

Uwzględnienie w analizie lekooporności wyników z faz *extension* znajduje swoje uzasadnienie w naturze zjawiska lekooporności, której ryzyko wystąpienia jest odsunięte w czasie. W pierwszych dwóch latach od rozpoczęcia leczenia, a zatem w okresie obserwacji uwzględnionym w większości badań RCT, częstość raportowania lekooporności może być znikoma, co nie oznacza, że nie dojdzie do gwałtownej eskalacji ryzyka jej wystąpienia w kolejnych latach od rozpoczęcia terapii. Z tej przyczyny konieczne jest uwzględnienie danych pochodzących z dłuższych, niż uwzględniane w badaniach RCT, okresów obserwacji.

Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 16 badań RCT i ich faz przedłużonych opublikowanych łącznie w 27 pozycjach. Populację w analizowanych badaniach stanowili pacjenci z wyrównaną funkcją wątroby, bez wcześniejszej lekooporności, stosujący AN w dawkach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi<sup>9</sup>. W analizie uwzględniano wyniki badań, w których kwalifikowano pacjentów bez względu na status HBeAg, jak również prace przeprowadzone na homogennych populacjach, tj. wyłącznie z HBeAg(+) lub HBeAg(-), co podyktowane zostało ograniczoną dostępnością danych w badaniach *extension*, w których przeprowadzono raportowano dane z podziałem na status HBe. W pierwszej kolejności ekstrahowano dane dla populacji łącznych, a w przypadku ich braku, korzystano z danych dla wyodrębnionych w badaniach subpopulacji (jak np. analiza dostępna wyłącznie dla podgrupy pacjentów o pochodzeniu azjatyckim). W sytuacji, gdy dane z tego samego okresu i dla tego samego badania publikowane były zarówno w postaci pełnego tekstu, jak również doniesienia konferencyjnego, za bardziej wiarygodne uznawano dane pełnotekstowe. Analizę zebranych danych przeprowadzono w rocznych przedziałach czasowych. Dane dla każdego

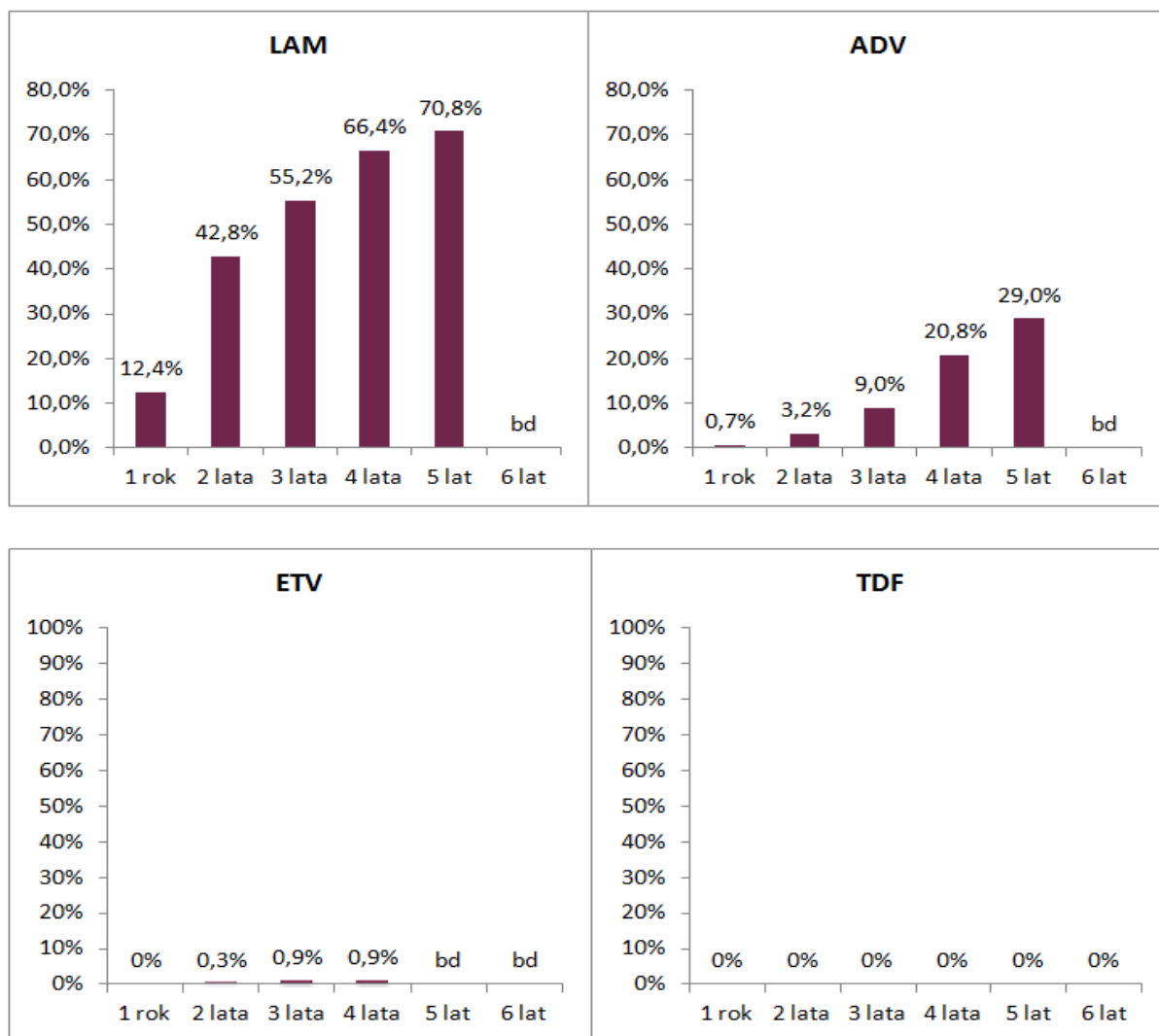
<sup>9</sup> W przypadku ETV pod uwagę brano wyłącznie dawkę 0,5 mg zarejestrowaną u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, nieleczonych uprzednio AN.

interwału czasowego prezentowano w postaci średniej ważonej, wyznaczonej na podstawie wyników pochodzących z pojedynczych badań.

Maksymalny dostępny w badaniach horyzont czasowy sięgał 6-letniej obserwacji. Analiza danych wykazała, że już w pierwszym roku od rozpoczęcia terapii raportowano pierwsze przypadki lekooporności na LAM oraz ADV. Kolejne lata w przypadku obu tych preparatów związane były z dalszym, istotnym narastaniem lekooporności. Po 5 latach stosowania LAM, której bariera oporności jest najniższa spośród wszystkich dostępnych na rynku preparatów AN, sięgała 71%. Najkorzystniejszy profil w zakresie bariery oporności posiadają ETV oraz TDF. Po 4 latach od rozpoczęcia terapii ETV w dawce 0,5 mg zaraportowano jedynie 3 przypadki wystąpienia lekooporności (skumulowane ryzyko wynoszące 0,9%).

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

**Rysunek 13.**  
Podsumowanie wyników analizy lekooporności wśród pacjentów z bez wyjściowej lekooporności na AN



## 8.2. Skuteczność terapii AN u pacjentów bez i z lekoopornością

Jak wykazano we wcześniejszym rozdziale LAM jest AN o najsilniejszym potencjalnie do indukowania lekooporności (71% po 5 latach stosowania). Zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym w Polsce jest to terapia pierwszej linii leczenia AN w populacji HBeAg(-), dopiero po jej niepowodzeniu można zastosować inne AN. Konsekwencją kliniczną wystąpienia lekooporności jest obniżenie wrażliwości wirusa na zastosowanie innych AN, takich jak: ETV, ADV czy TDF. [38] Z tego względu w niniejszym rozdziale ocenie poddano wpływ lekooporności (na LAM) na skuteczność AN stosowanych aktualnie w Polsce w ramach Programu Lekowego u pacjentów HBeAg(-) w kolejnych liniach leczenia, w porównaniu ze skutecznością tej grupy leków u pacjentów bez lekooporności.

Analizę danych przeprowadzono na podstawie badań RCT opublikowanych w postaci pełnych tekstów, w których przynajmniej jedno ramię otrzymywało AN stanowiący, zgodnie z Programem Lekowym, terapię kolejnego rzutu po niepowodzeniu LAM, tj.: ETV, TDF lub ADV. Badania zidentyfikowano w trakcie systematycznego przeszukania baz informacji medycznej, przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy. Dane analizowano w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej (zanik HBV DNA), biochemicznej (normalizacja ALT) oraz histologicznej (redukcja zmian martwiczo-zapalnych bez pogorszenie zwłóknienia) raportowanych po 48–52 tyg.

Ponieważ dane pochodzące z badań RCT przeprowadzonych wyłącznie na pacjentach HBeAg(-) są ograniczone ilościowo (łącznie 5 badań RCT dla pacjentów bez lekooporności<sup>10</sup>) zdecydowano, że w celu przeprowadzenia rzetelnej oceny wpływu lekooporności na skuteczność terapii konieczne jest uwzględnienie wszystkich doniesień z badań RCT, bez względu na status oznaczenia HBe. Zrobiono natomiast analizę wrażliwości wyodrębniającą wyniki wyłącznie dla subpopulacji HBeAg(-). Szczegółowe wyniki dla poszczególnych AN ze wskazaniem źródła informacji przedstawiono w Aneksie.

Z kalkulacji przeprowadzonych na podstawie danych z 16 badań RCT wynika, że skumulowane prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej, definiowanej jako zanik HBV DNA poniżej 300–400 kopii/ml po zastosowaniu AN w kolejnej linii u pacjentów lekoopornych, maleje ponad dwukrotnie względem zaniku HBV DNA raportowanego u pacjentów, u których nie doszło do powstania oporności na LAM (odpowiednio 25% vs 67%). Przeprowadzona analiza w warstwach na podstawie 3 badań uwzględniająca wyłącznie ocenę skuteczności ETV w tak wyodrębnionych populacjach wykazała, że różnice te manifestowały się jeszcze silniej (odpowiednio 22% i 76%). Analiza wrażliwości uwzględniająca wyłącznie wyniki dla populacji HBeAg(-) potwierdziła niższą skuteczność AN u pacjentów z lekoopornością na LAM, w porównaniu z chorymi bez lekooporności (60% vs 81%), przy czym – z uwagi na małą liczebność grupy pacjentów lekoopornych (N = 15) – uzyskane wyniki obarczone są znacznego stopnia niepewnością.

<sup>10</sup> Bez uwzględnienia badań dla LAM vs PLC.

Ocena odpowiedzi biochemicznej oraz histologicznej wskazuje, że odsetek pacjentów z potwierdzoną lekoopornością osiągający te punkty końcowe był niższy niż w przypadku pacjentów nieleczonych uprzednio AN, jednakże różnice te nie zaznaczały się tak wyraźnie, jak w przypadku odpowiedzi wirusologicznej. (Tabela 45). Należy jednak podkreślić, że odpowiedź biochemiczna jest zdecydowanie mniej czułym punktem końcowym, gdyż definiujący ją poziom ALT może ulegać zmianom niekoniecznie wynikającym z zastosowanego leczenia.

Szczegółowe zestawienie danych z poszczególnych badań zamieszczono w Aneksie, który jest załącznikiem do dokumentu głównego.

**Tabela 45.**  
**Porównanie punktów końcowych w populacji z lekoopornością i bez lekooporności**

Punkt końcowy	Populacja	Populacja bez lekooporności			Populacja z lekoopornością		
		N RCT	n/N	%	N RCT	n/N	%
Zanik HBV DNA	MIX	10	1438/2140	<b>67%</b>	6	70/281	<b>25%</b>
	UJEMNA	5	742/912	<b>81%</b>	1	9/15	<b>60%</b>
Normalizacja ALT	MIX	11	1566/2152	<b>73%</b>	8	194/291	<b>67%</b>
	UJEMNA	5	688/884	<b>78%</b>	2	20/29	<b>69%</b>
Poprawa histologiczna	MIX	6	1059/1540	<b>69%</b>	1	68/124	<b>55%</b>
	UJEMNA	4	552/792	<b>70%</b>	bd	bd	<b>bd</b>

MIX – populacja mieszana pod względem statusu HBeAg; ujemna – populacja z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe (HBeAg(-)).

### 8.3. Podsumowanie

Analiza lekooporności wykazała, że ETV oraz TDF należą do leków o najkorzystniejszym profilu w zakresie bariery genetycznej dla powstawania oporności na terapię. Najwyższy odsetek pacjentów lekoopornych raportowano w trakcie terapii LAM. Jednocześnie wykazano, że stosowanie AN: ETV, TDF lub ADV w momencie wystąpienia lekooporności, redukuje prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej.



## 9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

### 9.1. Wyniki badań obserwacyjnych dla entekawiru

Ocenę efektywności klinicznej entekawiru poszerzono o dane z badań obserwacyjnych, odzwierciedlających skuteczność i bezpieczeństwo leku w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. W toku przeszukania baz informacji medycznej, poza badaniami nierandomizowanymi porównującymi ETV względem innych AN (ADV oraz TDF), które opisano w Rozdz. 6.2.2, zidentyfikowano również szereg innych badań nieeksperymentalnych, których wyniki stanowią dodatkowe informacje na temat efektywności rzeczywistej ETV w populacji HBeAg(-).

Łącznie do analizy efektywności rzeczywistej włączonych zostało 13 prób klinicznych<sup>11</sup>, spośród których cztery opisano jako retrospektywne, trzy jako prospektywne, natomiast w pięciu przypadkach nie określono kierunku obserwacji efektów terapeutycznych. Ponadto jedno badanie miało charakter mieszany (Lampertico 2012), w którym część danych analizowano prospektywnie, a część na drodze retrospektywnej. Analizę oparto na stosunkowo dużych liczebnie próbach, liczących około 100 pacjentów. Największe badanie obejmowało 604 pacjentów (Hou 2012), tylko dwa spośród włączonych do analizy badań przeprowadzono na niewielkich liczebnie próbach (Lee 2011, Ridruejo 2011) uwzględniających odpowiednio 25 oraz 27 pacjentów. W sześciu pracach (Buti 2012, Ha 2011, Lampertico 2012, Wong 2012, Yuen 2012, Zoutendijk 2012) jednoznacznie określono, że dobór pacjentów odbywał się na drodze konsekwentnej.

We wszystkich badaniach populację docelową stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW B i ujemnym oznaczeniem HBeAg<sup>12</sup>, którzy nie otrzymywali uprzednio AN. W czterech pracach (Lampertico 2012, Ono 2012, Ridruejo 2011, Zoutendijk 2011) raportowano także odsetki pacjentów z jednoczesną marskością wątroby, przy czym tylko w Lampertico 2012 podano dane na temat odsetka, u którego miała ona charakter niewyrównany (24% spośród pacjentów z marskością). W poszczególnych badaniach uczestniczyli chorzy o zróżnicowanym wyjściowym HBV DNA wynoszącym od 5,2 do 8,7 log<sub>10</sub> IU/ml, oraz w różnym średnim wieku z przewagą pacjentów ok. 50 r.ż. We wszystkich pracach ETV podawano w dawce 0,5 mg/dobę. Odpowiedź chorych na leczenie oceniano w odniesieniu do parametrów wirusologicznych, biochemicznych, serologicznych oraz histologicznych. W części prób klinicznych odnoszono się również do oceny progresji choroby oraz lekooporności. Wszystkie badania przeprowadzono w przynajmniej rocznym horyzoncie czasowym, w większości obserwacja prowadzona była przez 3 lata. Najdłuższe badanie (Lampertico 2012) obejmowało 5-letni okres obserwacji, jednocześnie przeprowadzono je na dużej liczebnie próbie

<sup>11</sup> Do analizy kwalifikowano próby przeprowadzone na populacji przynajmniej 20 pacjentów.

<sup>12</sup> W przypadku badań na populacji mieszanej wyniki dotyczące skuteczności uwzględniano wyłącznie, gdy podano je w podziale na podgrupy w zależności od oznaczenia HBeAg.

klinicznej liczącej 345 pacjentów rekrutowanych w sposób konsekwentny, co zwiększa wiarygodność (szczególnie zewnętrzną) raportowanych w tej pracy danych. Charakterystykę badań, w obszarach odnoszących się do metodyki oraz populacji docelowych, zamieszczono w tabelach poniżej (odpowiednio Tabela 46 i Tabela 47).

**Tabela 46.**  
**Metodyka badań nRCT opisujących efektywność rzeczywistą ETV**

Badanie	Dobór próby	OI [mies.]	Kierunek obserwacji	Pełny tekst	Lokalizacja
<b>Metodyka badań nRCT</b>					
Buti 2012 [100]	Konsekwentny	12,5 (11,5-13,3) <sup>ac</sup>	RETRO	Tak	Hiszpania
Ha 2011 [98, 101]	Konsekwentny	36 (12-48) <sup>a</sup>	RETRO	Tak	USA <sup>b</sup>
Hou 2012 [102]	Nie podano	36	PRO (część RCT)	Nie	Chiny
Lampertico 2012 [103–105]	Konsekwentny	53 (2-74) <sup>ac</sup>	RETRO/ PRO	Nie	Włochy
Lee 2011 [106]	Nie podano	39 (24-60) <sup>ac</sup>	Nie podano	Nie	Korea
Mete 2012 [99]	Nie podano	24 (11)	Nie podano	Nie	Turcja
Ono 2012 [107]	Nie podano	28,4 (6-86,4) <sup>ac</sup>	RETRO	Tak	Japonia
Papatheodoridis 2011 [108]	Nie podano	36 <sup>a</sup>	Nie podano	Nie	Grecja
Papatheodoridis 2012 [109]	Nie podano	36 (12-62) <sup>a</sup>	Nie podano	Nie	Grecja
Ridruejo 2011 [110]	Nie podano	29 (13,5)	bd	Tak	Argentyna
Wong 2012 [111]	Konsekwentny	34 (9)	RETRO	Tak	Chiny
Yuen 2012 [112]	Konsekwentny	36,2 <sup>ac</sup>	PRO	Tak	Hong Kong
Zoutendijk 2011 [113]	Konsekwentny	19 (3-45) <sup>a</sup>	PRO	Tak	Międzynarodowe

Wartości przedstawiono jako średnie (SD), chyba że w poszczególnych komórkach zaznaczono inaczej;

a) Mediana (zakres);

b) 100% pacjentów azjatyckich;

c) Badanie przeprowadzone w populacji mieszanej pod względem statusu HBeAg, podane wartości odnoszą się do wszystkich pacjentów.

**Tabela 47.**  
**Charakterystyka populacji w badaniach nRCT opisujących efektywność rzeczywistą ETV**

Badanie	N	Początkowe HBV DNA <sup>b</sup>	Wiek [lata]	Marskość wątroby (%)	Mężczyźni (%)
<b>Charakterystyka populacji badań nRCT</b>					
Buti 2012	133	5,2 (4,4-6,3) <sup>a*</sup>	47 (38-55) <sup>a</sup>	bd	76%
Ha 2011	107	5,6 (2,0-8,2) <sup>a</sup>	52 (11)	bd	75%
Hou 2012	604	6,76 <sup>c</sup>	bc	bd	80% <sup>c</sup>
Lampertico 2012	347	6,0 (1,5-9) <sup>ac</sup>	58 (18-82) <sup>ac</sup>	49% <sup>d</sup>	76% <sup>c</sup>
Lee 2011	27	7,5 (5,4-9,9) <sup>ac</sup>	49 (21-78) <sup>ac</sup>	bd	73%
Mete 2012	94	8,64 <sup>c</sup>	41 (13)	bd	71%
Ono 2012	252	6,7 <sup>ac</sup>	47 (17-82) <sup>ac</sup>	22%	68% <sup>c</sup>
Papatheodoridis 2011	84	5,7 (3,3-9,4) <sup>a</sup>	53 (12)	bd	63%
Papatheodoridis 2012	114	5,3 (3,3-9,4) <sup>a</sup>	53 (14)	bd	62%

Badanie	N	Początkowe HBV DNA <sup>b</sup>	Wiek [lata]	Marskość wątroby (%)	Mężczyźni (%)
Ridruejo 2011	25	5,6 (1,6)	49 (8)	64%	63%
Wong 2012	280	5,9 (1,4)	51 (11)	bd	66%
Yuen 2012	132	7,1 <sup>ac</sup>	47 (21-77) <sup>ac</sup>	bd	71% <sup>c</sup>
Zoutendijk 2011	157	6,2 (1,7)	43 (14)	24%	73%

Wartości przedstawiono jako średnie (SD), chyba że w poszczególnych komórkach zaznaczono inaczej;

a) Mediana (zakres)/odstęp międzykwartylowy;

b) Log<sub>10</sub> IU/ml;

c) Badanie przeprowadzone w populacji mieszanej pod względem statusu HBeAg, podane wartości odnoszą się do wszystkich pacjentów;

d) U 49 pacjentów (24%) marskość miała charakter niewyrównany.

### 9.1.1. Odpowiedź na leczenie

#### 9.1.1.1. Odpowiedź wirusologiczna

**Odpowiedź wirusologiczną** oceniano we wszystkich włączonych do analizy pracach na łącznej próbie 2 346 pacjentów. Progi detekcji były różnie określone w poszczególnych pracach. W większości przypadków były one zbliżone do progów definiujących odpowiedź na leczenie w ramach badań RCT, oscylując w okolicach 300-400 kopii/ml. W kilku pracach natomiast progi zaniku HBV DNA ustalone zostały bardzo restrykcyjnie, kwalifikując pacjenta jako odpowiadającego na terapię, dopiero gdy doszło u niego do spadku wiremii poniżej 35-70 kopii/ml. W dwóch badaniach nie określono progu odpowiedzi wirusologicznej.

Uzyskiwane wyniki wskazały, że w większości badań, niezależnie do przyjętego kryterium zaniku HBV DNA, odpowiedź na leczenie w trakcie terapii ETV osiągało przynajmniej 90% pacjentów. Średnio po 12 mies. leczenia odpowiedź wirusologiczną osiągnęło 91% pacjentów. Odsetek pacjentów z zanikiem HBV DNA wzrastał systematycznie w trakcie okresu obserwacji, osiągając 97% po 3 latach, 99% po 4 aż do 100% po 5 latach terapii, przy czym w 5. roku terapii dostępny był wynik wyłącznie z jednego badania (Tabela 48). Trend wzrostowy obserwowano zarówno w populacji ogólnej (Tabela 48), jak i w analizie wrażliwości, w ramach której sprawdzano czy kierunek wnioskowania ulegnie zmianie, gdy uśrednieniu poddane zostaną wyniki prac zbliżone pod względem konsekwentnego doboru próby, kierunku zbierania danych (prospektywny, retrospektywny), oraz przyjętego progu detekcji HBV DNA (Rysunek 14, Tabela 49). Na tle wszystkich prac odstają wyniki wyłącznie trzech prac (Mete 2012, Lee 2011, oraz Wong 2012), co należy tłumaczyć małą liczebnością próby (Lee 2011) lub brakiem możliwości określenia ocenianego w badaniu progu detekcji (Mete 2012, Wong 2012).

Tabela 48.  
Wyniki dla zaniku HBV DNA w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą leku

Badanie	N	Kryterium zaniku HBV DNA	Okres obserwacji [mies.]				
			12	24	36	48	60
Buti 2012	127	<290 kopii/ml	92%	x	x	x	x
Ha 2011	107	<160 kopii/ml	91%	96%	99%	96%	x
Hou 2012	602	<290 kopii/ml	90%	92%	94%	x	x
Lampertico 2012	346	<70 kopii/ml	90%	96%	98%	98%	100%
Lee 2011	27	<140 kopii/ml	x	x	85%	x	x
Metz 2012	93	Nie podano	x	76%	x	x	x
Ono 2012	252	<400 kopii/ml	99%	99%	100%	100%	x
Papatheodoridis 2011	84	<260 kopii/ml	96%	x	99%	x	x
Papatheodoridis 2012	114	<260 kopii/ml	97%	97%	98%	100%	x
Ridruejo 2011	25	<35 kopii/ml	91%	100%	x	x	x
Wong 2012	280	Nie podano	81%	x	x	x	x
Yuen 2012	132	<70 kopii/ml	88%	96%	98%	x	x
Zoutendijk 2011	157	<400 kopii/ml	89%	98%	99%	x	x
<b>Średnia ważona</b>	<b>2386</b>	<b>Dowolny</b>	<b>91%</b>	<b>94%</b>	<b>97%</b>	<b>99%</b>	<b>100%</b>

Rysunek 14.  
Odpowiedź wirusologiczna w zależności od przyjętego progu detekcji HBV DNA, oceniana w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą ETV

Odsetki pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną w zależności od progu detekcji HBV DNA

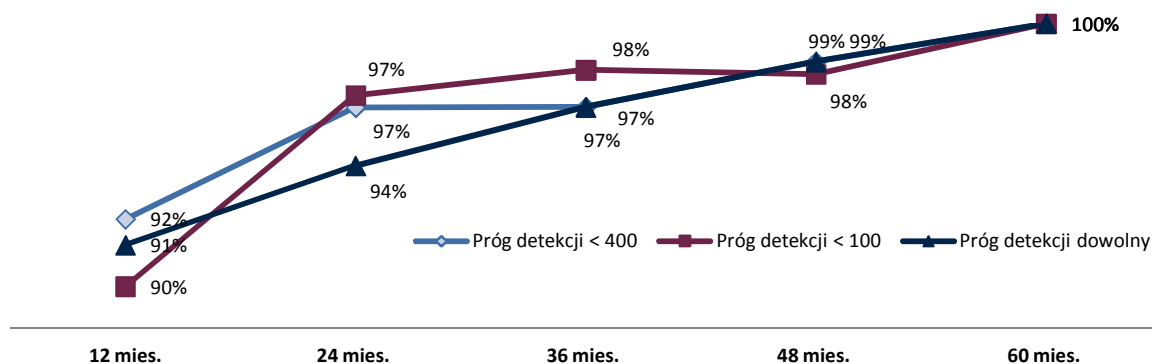


Tabela 49.  
Wyniki dla zaniku HBV DNA w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą leku – analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości: Oceniane podgrupy	N	Liczba badań	Okres obserwacji [mies.]					
			12	24	36	48	60	
Konsekwentny dobór próby	TAK	1149	6	88%	96%	99%	97%	100%
	Nie podano	1197	7	95%	93%	95%	100%	x
Kierunek obserwacji	Prospektywne	1237	4	89%	95%	97%	98%	100%
	Retrospektywne	766	4	91%	98%	100%	98%	x
Wielkość próby	<100 pacjentów	229	4	94%	88%	92%	x	x
	>100 pacjentów	2117	9	91%	96%	98%	99%	100%
Próg detekcji	≤400 kopii/ml	1973	11	92%	97%	97%	99%	100%
	≤100 kopii/ml	503	3	90%	97%	98%	98%	100%

### 9.1.1.2. Odpowiedź biochemiczna

Odpowiedź biochemiczną obserwowano średnio u 87% do 94% pacjentów stosujących terapię ETV (Tabela 50). Kryteria definicji normalizacji ALT były zbliżone w poszczególnych pracach. W badaniach raportujących wyniki w kilku okresach obserwacji odnotowano, że efekty terapeutyczne utrzymywały się na zbliżonym poziomie w kolejnych interwałach czasowych.

Tabela 50.  
Odsetki pacjentów z normalizacją ALT w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą leku

Badanie	Kryterium normalizacji ALT	Okres obserwacji [mies.]				
		12	24	36	48	60
Buti 2012	≤1 x ULN	83%	x	x	x	x
Ha 2011	Nie podano	88%	87%	x	x	x
Lampertico 2012	<1 x ULN	x	86%	x	x	x
Lee 2011	< 40 IU/ml	x	x	85%	x	x
Ono 2012	<1 x ULN	85%	91%	93%	91%	x
Papatheodoridis 2012	<1 x ULN	98%	97%	98%	97%	x
Ridruejo 2011	Nie podano	x	100%	x	x	x
Yuen 2012	<1 x ULN	83%	82%	86%	x	x
Średnia ważona	nd	87%	91%	91%	94%	x

### 9.1.1.3. Odpowiedź histologiczna

Odpowiedź histologiczną oceniano tylko w jednej pracy (Papatheodoridis 2012), wykazując że stosowanie ETV przez okres od 12 do 62 mies. (mediana: 36 mies.) prowadziło do statystycznie poprawy histologicznej, ocenianej metodą elastografii krótkotrwałej. Poprawę wyniku *liver stiffness measurements* (LSMs), w porównaniu do wartości wyjściowych, obserwowano po 12

( $p = 0,037$ ), 24 ( $p < 0,001$ ), 36 ( $p < 0,001$ ), jak i 48 mies. terapii ( $p = 0,001$ ). Optymalną poprawę obserwowano u pacjentów z najwyższym wyjściowym wynikiem LSM, sugerującym zwłóknienie lub uszkodzenie wątroby w stopniu przynajmniej umiarkowanym (brak danych liczbowych).

#### 9.1.1.4. Odpowiedź serologiczna

Utratę HBsAg obserwowano u 7 spośród 1145 pacjentów (0,6% łącznej populacji z 7 badań), zaś serokonwersję HBs u 7 na 885 leczonych (0,7% łącznej populacji 7 badań).

#### 9.1.2. Wpływ terapii na progresję choroby

Dane dotyczące ryzyka wystąpienia powikłań odległych WZW B raportowano w trzech badaniach. Skumulowane wyniki tych prac wskazują, że w badanej populacji ryzyko wystąpienia **HCC** wynosiło średnio 1,7%, natomiast ryzyko **zgonu z przyczyn wątrobowych** średnio 1,3% (Tabela 51). W pracy Buti 2012 przypadki HCC odnotowywano kolejno w 8., 12. i 28. tyg., co oznacza, że pacjenci ci byli prawdopodobnie obciążeni chorobą w momencie rozpoczynania terapii. W pracy Lampertico 2012 nie podano okresu, w którym rozpoznawano przypadki HCC, podano jedynie informację, że we wszystkich 5 przypadkach HCC rozwinął się u pacjentów z marskością wątroby, stwierdzoną już na początku badania (Tabela 51).

Tabela 51.

Wyniki analizy dla ryzyka HCC i zgonu z przyczyn wątrobowych w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą leku

Badanie	Okres interwencji [mies.]	HCC		Zgon z przyczyn wątrobowych	
		n/N	[%]	n/N	[%]
Buti 2012	12	3/133	2,3%	0/133	0%
Lampertico 2012	23 (8-28) <sup>a</sup>	5/311	1,6%	6/311	1,9%
Ridruejo 2011	29 (13,5) <sup>b</sup>	0/25	0%	0/25	0%
<b>Średnia ważona</b>	<b>≥ 12</b>	<b>8/469</b>	<b>1,7%</b>	<b>6/469</b>	<b>1,3%</b>

#### 9.1.3. Lekooporność

Z jednoramiennych badań nRCT pochodzą również uzupełniające dane na temat lekooporności, stanowiące dodatkowe, poza badaniami RCT i fazami *extension*, źródło informacji o częstości występowania tego punktu końcowego w trakcie terapii ETV. Wyniki odnoszące się do ryzyka wystąpienia **lekooporności** raportowano w ośmiu spośród odnalezionych badań obserwacyjnych. Lekooporności nie stwierdzono u żadnego z 1488 pacjentów biorących udział w tych badaniach, niezależnie od długości przyjmowania terapii (Tabela 52).

**Tabela 52.**  
**Wyniki analizy lekooporności w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą leku**

Badanie	Okres interwencji [mies.]	Lekooporność	
		n/N	[%]
Buti 2012	12	0/133	0%
Ha 2011	48	0/107	0%
Lampertico 2012	23 (8-28) <sup>a</sup>	0/311 <sup>c</sup>	0%
Ono 2012	28,4 (6-86,4) <sup>a</sup>	0/252	0%
Papatheodoridis 2012	36 (12-62) <sup>a</sup>	0/114	0%
Wong 2012	34 (9) <sup>b</sup>	0/282	0%
Yuen 2012	36,2 <sup>a</sup>	0/132	0%
Zoutendijk 2011	19 (3-45) <sup>a</sup>	0/157	0%
<b>Średnia ważona</b>	nd	<b>0/1488</b>	<b>0%</b>

a) Mediana (zakres);

b) Średnia (SD);

c) W publikacji z wynikami dla okresu leczenia 53 mies. (2–74) podano informacje o jednym przypadku lekooporności, aczkolwiek nie wiadomo, czy było to w podgrupie pacjentów z HBeAg(-).

#### 9.1.4. Podsumowanie

Analiza danych z badań nieeksperymentalnych przeprowadzonych na łącznej próbie ponad 2 tys. pacjentów wykazała, że efekty terapeutyczne obserwowane w trakcie terapii ETV w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej są zbliżone (odpowiedź wirusologiczna) lub nawet lepsze w porównaniu z rezultatami badań randomizowanych (odpowiedź serologiczna i biochemiczna). Analiza lekooporności na znacznie większej próbie (blisko 15-krotnie) niż w badaniach RCT i ich fazach *extension* wykazała, że u żadnego pacjenta nie wykształciła się oporność na działanie leku. Wyniki raportowane w poszczególnych pracach były stosunkowo jednorodne, **potwierdzając wysoką, skuteczność leku wykazaną wcześniej w kontrolowanych warunkach eksperymentalnych badań RCT**, w dużym stopniu niezależną od charakterystyki wyjściowej populacji (wyjściowego poziomu HBV DNA, średniego wieku oraz wyjściowego obciążenia marskością wątroby) oraz warunków prowadzenia terapii (warunki eksperymentalne vs rzeczywista praktyka kliniczna).

**Tabela 53.**  
**Porównanie wyników uzyskanych w badaniach RCT i obserwacyjnych**

Punkt końcowy	Badania RCT			Badania obserwacyjne		
	OI [mies.]	N	%	OI [mies.]	N	%
Odpowiedź wirusologiczna	12	358	91%	12	2346	91%
Odpowiedź serologiczna <sup>a</sup>	12	358	0,3%	12–48	1145	0,6%
Odpowiedź biochemiczna	12	358	79%	12	bd	87%
HCC	12	358	0,6%	12–29	469	1,7%
Zgon z przyczyn wątrobowych	12	358	0,6% <sup>b</sup>	12–29	469	1,3%
Lekooporność	48	107	0,9% <sup>c</sup>	12–48	1488	0%

a) Utrata HBsAg;  
b) Zgony ogółem;  
c) Dane z faz *extension*.

## 9.2. Analiza stosowania się do zaleceń lekarskich w trakcie terapii poszczególnymi preparatami AN

Analizę stopnia stosowania się do zaleceń terapeutycznych w zależności od rodzaju przyjmowanego preparatu AN przeprowadzono na podstawie dwóch badań: Chotiyaputta 2011 oraz Han 2012. [114, 115]

W obu zidentyfikowanych pracach kierunek obserwacji prowadzony był retrospektywnie. Pod względem metodologicznym oba badania zaprojektowano jako obserwacyjne, kohortowe próby kliniczne. Dane, z których korzystano w analizie pochodziły z baz danych gromadzonych w archiwach szpitalnych, aptecznych lub przez ubezpieczycieli. Okres obserwacji wynosił od 3 do 5 lat, w zależności od badania. W próbie Han 2012 autorzy pracy skupili się na ocenie potencjalnych różnic w zakresie adherencji pacjentów do leków, które rekomendowane są przez wytyczne w pierwszym rzucie terapii WZW B (ETV lub TDF) względem leków, których nie zaleca się w terapii I linii (LAM, ADV, LdT). W pracy Chotiyaputta 2011 analizę przeprowadzono dwuetapowo: w pierwszej kolejności określając, czy *compliance* różni się w zależności od stosowania się od rodzaju stosowanego preparatu AN (ETV, LAM, ADV, TDF), a następnie poddając analizie kwestię, które czynniki mogą korelować z różnym stopniem adherencji do terapii. W obu badaniach populację stanowili wyłącznie pacjenci z przewlekłym WZW B, nie podano jednak szczegółowej charakterystyki, umożliwiającej ocenę stopnia obciążenia chorobą (m.in. wyjściowy HBV DNA, stopień zwłóknienia lub obecność zmian martwiczych), a tym samym określenie różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów. W badaniu Ha 2012 wykonano jednak analizę z dostosowaniem do czynników wyjściowych, natomiast w pracy Chotiyaputta 2011 nie podano takiej informacji. Obie prace przeprowadzono na dużych pod względem liczebności próbach pacjentów. Podsumowanie najważniejszych informacji z zakresu metodyki oraz prób docelowych odnalezionych badań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 54).



**Tabela 54.**  
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Analizowany obszar	Chotiyaputta 2011	Han 2012
<b>Cel badania</b>	Ocena <i>compliance</i> w zależności od AN Ocena czynników wpływających na <i>compliance</i>	Ocena <i>compliance</i> dla leków zalecanych w I linii leczenia vs w II linii leczenia
<b>Oceniane interwencje</b>	LAM, ADV, ETV, TDF	<b>I linia:</b> TDF lub ETV; <b>II linia:</b> LAM, ADV LdT
<b>Okres raportowania</b>	<b>3 lata:</b> I.I.2007–I.XII.2009	<b>5 lat:</b> VII 2005–IV 2010
<b>Źródło danych</b>	Bazy danych z aptek, szpitali i/lub ubezpieczalni zdrowotnych	
<b>Kierunek obserwacji</b>	Retrospektywny	
<b>Próba docelowa</b>	Przewlekłe WZW B, brak ograniczeń wiekowych	Przewlekłe WZW B, 18–64 r.ż.
<b>Wielkość próby</b>	N = 11 100	N = 1741
<b>Stosowane AN<sup>a</sup></b>	LAM: 19% ADV: 47% ETV: 30% TDF: 4%	I linia: 47% II linia: 53%
<b>Sponsor</b>	Gilead Science, Tuktawa Foundation	Bristol-Myers Squibb

a) Procent pacjentów stosujących poszczególne preparaty.

W obu badaniach dostępne były dane z zakresu adherencji pacjentów do terapii oraz czasu, przez jaki pacjent stosuje terapię w sposób nieprzerwany (*persistence*). Definicję tych punktów końcowych określonych w poszczególnych pracach przedstawiono w Tabeli 55.

**Tabela 55.**  
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach Ha 2012 oraz Chotiyaputta 2011.

Definicja	Chotiyaputta 2011	Han 2012
<b>Persistence</b>	Ciągłość realizowania przez pacjenta recept na określony lek w okresie 12 mies. (dozwolona przerwa ≤ 15 dni oraz zmiana na inny lek, z puli analizowanych w badaniu).	Okres (w dniach) pomiędzy rozpoczęciem terapii a przerwaniem leczenia (dozwolona przerwa ≤ 30 dni), zmianą na inny lek lub zwiększeniem dawki.
<b>Adherence</b>	Procent dni, w których pacjent posiadał lek podczas trwania terapii, wyrażony w MPR.	Procent dni, w których pacjent posiadał lek podczas trwania terapii, wyrażony w MPR.

MPR – średni procent dni, w których pacjent posiadał lek podczas trwania terapii; *Medication Possession Ratio*.

### Ocena stopnia *persistence*

Wyniki badania Chotiyaputta 2011 wskazują, że ciągłość rocznej terapii wśród pacjentów przyjmujących AN jest stosunkowo wysoka, utrzymuje się na poziomie 81% i jest porównywalna dla każdego preparatu (Tabela 56). Zaobserwowano jednak, iż w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych AN częściej dochodzi do przerwania terapii w pierwszych 6 mies. od jej rozpoczęcia, aniżeli u pacjentów, którzy otrzymywali już wcześniej terapię AN (22,4% vs 9,1%). Trend ten obserwowano głównie wśród pacjentów przyjmujących LAM lub ADV. W badaniu Han 2012 wykazano, iż ciągłość terapii jest średnio o 63 dni dłuższa wśród pacjentów przyjmujących AN rekomendowane w terapii I linii, w porównaniu z terapią AN zalecanymi dopiero w kolejnym rzucie ( $p = 0,001$ ). W badaniu tym przedstawiono także wyniki analizy w podgrupach dla bezpośredniego porównania zalecanych leków I linii (TDF vs ETV), wykazując że ciągłość terapii w trakcie TDF była krótsza niż w przypadku ETV, przy czym obserwowane różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej (Tabela 57).

**Tabela 56.**  
Wyniki analizy w odniesieniu do *persistence* w badaniu Chotiyaputta 2011

Rodzaj AN	N	<i>Persistence rate</i>	Różnica pomiędzy grupami
LAM	2163	81,3%	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatami. p = NS
ADV	5189	83 %	
ETV	3329	78,7 %	
TDF	419	74,9 %	

*Persistence rate* oznacza % czasu w skali rocznej, w trakcie której pacjent zachowywał ciągłość terapii.

**Tabela 57.**  
Wyniki analizy w odniesieniu do *persistence* w badaniu Han 2012

Punkt końcowy	Porównanie	Średnia ciągłość terapii [dni]		MD [95% CI]	Wartość p
<i>Persistence</i>	I linia vs Inne AN	361	298	63 [25; 100]	0,001
	TDF vs ETV	303	356	-53 [-114; 7]	0,085

### Ocena stopnia *adherence*

W badaniu Chotiyaputta 2011 wykazano, że średni MPR był stosunkowo wysoki niezależnie od rodzaju przyjmowanego preparatu AN i wynosił 87,8%, przy czym najbardziej konsekwentną grupę pacjentów w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich stanowią pacjenci przyjmujący, którzy zamiast LAM stosowali inne rodzaje AN (Tabela 58). W badaniu Han 2012, w analizie z dostosowaniem do czynników zakłócających zaobserwowano natomiast, iż wskaźnik MPR > 80% ma szansę osiągnąć 2 razy więcej pacjentów z grupy leczonych AN rekomendowanymi w pierwszej linii leczenia, w porównaniu do chorych przyjmujących LAM, ADV lub LdT (OR = 2,09 [1,66; 2,65]; p < 0,001). Wynik ten, wg autorów publikacji, można tłumaczyć mniej korzystnym profilem bezpieczeństwa (głównie w aspekcie lekooporności) AN niezalecanych w grupie terapii pierwszego rzutu. W badaniu tym przedstawiono także wyniki analizy w podgrupach dla porównania leków rekomendowanych w pierwszej linii, tj. TDF oraz ETV, przy czym analiza z dostosowaniem do czynników wyjściowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi lekami. (Tabela 59).

**Tabela 58.**  
Wyniki analizy w odniesieniu do *adherence* w badaniu Chotiyaputta 2011

Rodzaj AN	N	Odsetek pacjentów z <i>adherencją</i> do terapii		Wartość p
		MPR ≤ 90%	MPR > 90%	
LAM	1261	621 (49,2%)	640 (50,8%)	LAM vs Inne < 0,001
ADV	3094	1223 (39,5%)	1871 (60,5%)	
ETV	2434	1007 (41,4%)	1427 (58,6%)	
TDF	403	154 (38,2%)	249 (61,8%)	

**Tabela 59.**  
**Wyniki analizy w odniesieniu do *adherence* w badaniu Han 2012**

Punkt końcowy	Porównanie	nb/Nb	nk/Nk	OR [95% CI]	Wartość p
<b>Adherence</b> (MPR $\geq$ 80% vs < 80%)	I linia vs inne AN	bd	bd	2,09 [1,66; 2,65]	< 0,001
	TDF vs ETV	bd	bd	1,17 [0,81; 1,71]	0,402

### Podsumowanie

Podsumowując, wyniki analizy dla *persistence* oraz *adherence* wykazały, że pacjenci stosujący leki rekomendowane w terapii pierwszej linii, tj. ETV oraz TDF częściej stosują się do zaleceń lekarskich niż pacjenci przyjmujący leki niewskazywane w terapii pierwszego rzutu, tj. ADV, LAM oraz LdT. Najniższą *adherence* stwierdzano w przypadku terapii LAM. W analizie z dostosowaniem wykazano, że ciągłość terapii jest większa dla ETV i TDF, w porównaniu z innymi AN.

## 10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 10.1. Ocena ryzyka nefrotoksyczności

Sugeruje się, że przewlekłe stosowanie preparatów z grupy AN może wiązać się z ryzykiem uszkodzenia funkcji nerek. [116]

#### Metodyka

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa dokonano uzupełniającego przeszukania źródeł informacji medycznej, w tym: MEDLINE, NATAP.org oraz sieci Internet (data ostatniego wyszukiwania: 31 grudnia 2012 r.) ukierunkowanego na odnalezienie danych odnośnie do wpływu stosowania preparatów z grupy AN na zaburzenia czynności nerek. W analizie uwzględniano prace, w których preparaty AN (adefowir, tenofowir, entekawir, lamiwudyna) oceniano między sobą lub względem braku terapii AN. Z analizy wykluczono badania, w których preparaty AN stosowano w dawkach niezarejestrowanych.

#### Odnalezione badania

W sumie odnaleziono 7 badań (opisanych w 6 publikacjach) oceniających profil bezpieczeństwa AN w zakresie nefrotoksyczności:

- Deterding 2011a [117]
- Deterding 2011b [117]
- Gish 2012 [118]
- Ha 2009 [119]
- Ha 2012 [120]
- Mauss 2011 [121]
- Seansawat 2012 [122]

Większość z nich to retrospektywne próby kliniczne, z wyjątkiem jednej pracy (Mauss 2011), w której kierunek obserwacji był prospektywny. W trzech pracach (Deterding 2011a, Ha 2012, Mauss 2011) preparaty z grupy AN oceniano względem braku terapii (non-AN), natomiast w pozostałych czterech oceniano poszczególne preparaty pomiędzy sobą. Łączna liczba pacjentów wynosiła 2017 (od 160 do 528). W jednej pracy uczestniczyli pacjenci wyłącznie z dodatnim oznaczeniem antygenu HBe (Deterding 2011a), w trzech pracach (Ha 2009, Mauss 2011, Seansawat 2012) populacja była mieszana pod względem statusu HBeAg, natomiast w pozostałych pracach nie podano informacji na ten temat. W trzech badaniach (Gish 2012, Ha 2009, Ha 2012) uwzględniano pacjentów ze schorzeniami współtowarzyszącymi, np. cukrzycą, nadciśnieniem. W niektórych badaniach

uczestniczyli pacjenci w początkowych stadiach niewydolności nerek (Gish 2012 i Deterding 2011b) lub po przeszczepie narządu (Gish 2012), przy czym jedynie w badaniu Gish 2012 przeprowadzono analizę w warstwach wyodrębnionych ze względu na wcześniejszą transplantację narządu. W pozostałych pracach nie kwalifikowano pacjentów z niewydolnością nerek lub nie podano informacji na ten temat. Charakterystyki wyjściowe porównywalnych grup nie różniły się między sobą w badaniu Gish 2012, natomiast w badaniu Ha 2009 i Ha 2012 stwierdzono różnice w zakresie: czasu trwania terapii, statusu HBeAg, wyjściowego poziomu HBV DNA oraz odsetka pacjentów z marskością wątroby. W pozostałych pracach nie podano informacji na powyższy temat.

W zidentyfikowanych pracach ocenę funkcjonowania nerek przeprowadzono w oparciu o pomiar: współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), poziom kreatyniny w surowicy, a także dokonano analizy dodatkowych działań niepożądanych, związanych z zaburzeniami układu wydalniczego. Większość odnalezionych prac skupiała się jednak na ocenie parametru eGFR, który stanowi najbardziej precyzyjny wskaźnik funkcjonowania nerek uwzględniający jednocześnie poziom kreatyniny w surowicy, a także inne parametry, takie jak: wiek, płeć, rasę oraz masę ciała. Oceny poziomu eGFR w poszczególnych badaniach dokonywano metodą CG (*Cockcroft-Gault*) lub MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), które różnią się sposobem wyliczania wartości współczynnika.

### ***Wyniki dla porównania AN względem terapii niezawierającej preparatów z grupy AN***

Wyniki odnalezionych badań dla porównania AN z brakiem terapii AN (non-AN) wskazują na możliwy związek terapii AN z występowaniem zaburzeń nerkowych. W jednym badaniu (Deterding 2011a) wykazano podwyższone ryzyko wystąpienia łagodnego i umiarkowanego upośledzenia funkcji nerek w grupie AN, w porównaniu z grupą non-AN, przy czym obserwowane różnice pomiędzy grupami znajdowały się na granicy istotności statystycznej (12% vs 7%;  $p = 0,05$ ). W pozostałych dwóch badaniach (Mauss 2011, Ha 2012) nie wykazano zależności pomiędzy obniżeniem wartości współczynnika eGFR a stosowaniem AN. W badaniu Ha 2012 dodatkowo przeprowadzono analizę wyników z dostosowaniem do wieku, płci oraz obecności schorzeń współistniejących (nadciśnienie, marskość wątroby, cukrzyca), której wyniki nie zmieniły kierunku wnioskowania. Należy dodać, iż w ramach terapii AN w badaniu Mauss 2011 stosowano większość dostępnych preparatów z tej grupy, tj. ETV, TDF, ADV, LAM; podczas gdy w badaniu Ha 2012 wyłącznie ETV lub TDF ± LAM. W badaniu Deterding 2011a w grupie ADV raportowano przypadki glikozurii i proteinurii (odpowiednio 5% i 11%).

### ***Wyniki dla porównania poszczególnych preparatów AN między sobą***

W badaniu Ha 2009 wykazano, że stosowanie ADV w porównaniu z innymi preparatami z grupy AN (non-ADV) wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem upośledzenia funkcji nerek, objawiającym się obniżeniem  $eGFR_{(MDRD)}$  ( $p = 0,0001$ ), redukcją  $eGFR_{(CG/MDRD)} \geq 20-30\%$  ( $p = 0,0001$ ) oraz wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy. Zbliżone wnioski pochodzą z pracy Seansawat 2012, w której wykazano, że spośród trzech ocenianych preparatów (ETV, TDF i ADV) największym ryzykiem redukcji  $eGFR_{(MDRD)} > 20\%$  obarczona była terapia ADV, podczas gdy w przypadku

stosowania ETV i TDF ryzyko to było znacznie niższe (19% vs 7% vs 8%;  $p = 0,001$ ). Ponadto autorzy badania wskazali, że terapia ADV była jedynym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo redukcji eGFR  $\geq 20\%$  ( $p < 0,001$ ). W tej samej pracy w trakcie pierwszych 2 lat terapii nie obserwowano różnic w zakresie poziomu kreatyniny w surowicy pomiędzy preparatami AN, natomiast po 3 latach istotnie statystycznie wyższe stężenie kreatyniny odnotowano w grupie ADV, w porównaniu z grupą ETV ( $p = 0,028$ ), z kolei nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADV i TDF oraz ETV i TDF. Także autorzy pracy Deterding 2011b wskazują, że największy wzrost stężenia kreatyniny odnotowano podczas terapii ADV (wzrost o 34% w stosunku do wartości wyjściowych), natomiast w przypadku terapii pozostałymi AN (ETV, TDF, LAM) odnotowano nieznaczne zaburzenia tego parametru (wzrost o mniej niż 10% względem wartości wyjściowych).

Analiza przeprowadzona w badaniu Gish 2012 wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETV i TDF w zakresie redukcji eGFR poniżej 60 ml/min oraz redukcji GFR  $\geq 20\%$ . Wprawdzie w grupie TDF, w porównaniu z grupą ETV, odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających redukcji eGFR<sub>(CG)</sub> poniżej 60 ml/min ( $p = 0,022$ ), jednakże analiza w warstwach uwzględniająca wyłącznie pacjentów bez wcześniejszej transplantacji narządu nie potwierdziła rezultatów uzyskanych w populacji łącznej. W tej samej pracy zaobserwowano, że ryzyko przekroczenia górnych wartości stężenia kreatyniny w surowicy nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy ETV i TDF w odniesieniu do większości zdefiniowanych punktów odcięcia, jedynym wyjątkiem był odsetek pacjentów doświadczających wzrostu stężenia kreatyniny o co najmniej 0,5 mg/dl, który okazał się wyższy w grupie ETV niż w ramieniu TDF (14% vs 4%;  $p = 0,025$ ). Autorzy pracy nie przedstawili w tym zakresie stosownej analizy w warstwach. Wśród czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń funkcjonowania nerek autorzy zidentyfikowanych prac wskazywali: wiek, początkową niewydolność nerek oraz płeć męską, a także wcześniejszy przeszczep narządu.

Szczegółowe zestawienie danych zebranych dla analizy nefrotoksyczności zamieszczono w Aneksie.

### **Podsumowanie**

Wykazano, że ETV cechuje się korzystniejszym wpływem na funkcję nerek niż ADV, oraz zbliżonym do pozostałych ocenianych AN, tj. LAM oraz TDF. Stosowanie ADV związane było z istotnie statystycznie większym obniżeniem eGFR oraz wzrostem poziomu kreatyniny w stosunku do terapii innymi preparatami z grupy AN. W trakcie terapii ETV oraz TDF obserwowano wprawdzie niewielkie spadki poziomu eGFR, przy czym mogą one być związane z postępowaniem chorób współistniejących oraz procesem starzenia się. Czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo uszkodzenia funkcji nerek podczas terapii AN są: starszy wiek, początkowa niewydolność nerek, a także wcześniejsza transplantacja narządu (nerki lub wątroby). Zdaniem autorów odnalezionych prac ciągłe monitorowanie funkcji nerek wydaje się być niezbędnym elementem długotrwałej terapii przeciwwirusowej zwłaszcza w grupach pacjentów z podwyższonym ryzykiem.

## 10.2. Alerty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa terapii wydane przez organizacje ds. leków

W celu odnalezienia informacji pozwalających na szczegółową analizę bezpieczeństwa ocenianych interwencji dokonano przeszukania stron internetowych organizacji: EMA (*European Medicines Agency*), FDA (*Food and Drug Administration*), MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*), TGA (*Therapeutic Goods Administration*) oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL).

### Entekawir

W 2007 r. firma Bristol-Myers Squibb wydała ostrzeżenie, w którym zaleca zachowanie ostrożności podczas terapii entekawirem u pacjentów z koinfekcją HIV/HBV bez jednoczesnej terapii HAART, ze względu na możliwość wystąpienia lekoopornych mutacji wirusa HIV. [123–126] Odnaleziono również dokumenty z 2008 i 2010 r., w których FDA informuje o uzupełnieniu treści ulotki informacyjnej o ostrzeżenia dotyczące możliwości wystąpienia kwasicy mleczanowej i ciężkiej hepatomegalii ze stłuszczeniem, których następstwem może być zgon. Przypadki wystąpienia opisanych wyżej działań niepożądanych raportowano zarówno u pacjentów stosujących AN w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lekami antyretrowirusowymi. [127] Kwasica mleczanowa była często raportowana wraz z dekompenzacją czynności wątroby, innymi poważnymi schorzeniami lub ekspozycją na leki. [128]

### Tenofowir

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji i urzędów odnaleziono alerty dotyczące stosowania TDF z innymi lekami, w tym:

- dokument FDA z 2008 r., dotyczący terapii pacjentów z koinfekcją HIV i HBV, w którym agencja zaleca stosowanie TDF, jedynie jako elementu terapii skojarzonej ze względu na możliwość rozwoju lekooporności wirusa HIV, oraz jednocześnie nie zaleca stosowania TDF w terapii skojarzonej z ADV, ze względu na możliwe zaburzenia funkcjonowania nerek, [129]
- ostrzeżenie EMA z 2005 r. o występowaniu rzadkich działań niepożądanych, których następstwem był zgon – kwasicy mleczanowej oraz zapalenia trzustki u pacjentów stosujących równocześnie tenofowir z didanozyną w ramach terapii antywirusowej, [130]
- ostrzeżenie z 2003 r., w którym firma Gilead nie zaleca stosowania TDF w terapii skojarzonej z didanozyną i lamiwudyną u pacjentów z koinfekcją HIV, ze względu na częste niepowodzenie terapii oraz rozwój lekooporności związanej z wystąpieniem mutacji wirusa HIV, [131]
- ostrzeżenie z 2003 r., w którym firma GlaxoSmithKline nie zaleca stosowania tenofowiru w terapii skojarzonej z abakawirem i lamiwudyną ze względu na częste niepowodzenie terapii. [132]

Odnaleziono również informacje o zmianach treści ulotki informacyjnej zaaprobowanych przez FDA:

1. W 2008 r. do ulotki informacyjnej dodano informacje zawierające ostrzeżenia o możliwości wystąpienia:
  - poważnego i ostrego nasilenia objawów zapalenia wątroby po zaprzestaniu terapii TDF, [129]
  - IRIS oraz nadmiernego gromadzenia lub redystrybucji tkanki tłuszczowej u pacjentów z infekcją HIV leczonych skojarzoną terapią antyretrowirusową, uwzględniającą TDF, [129]
  - kwasicy mleczanowej i ciężkiej hepatomegalii ze stłuszczeniem, również śmiertelnej, u pacjentów leczonych analogami nukleotydów, w tym tenofowirem, [133]
  - rozmiękania kości, związanego z zaburzeniami czynności kanalika bliższego. [133]
2. W 2011 r. do ulotki informacyjnej dodano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia chorób autoimmunologicznych, takich jak choroba Gravesa, zapalenie wielomięśniowe, zespół Guillain-Barre, które mogą się pojawić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. [134]
3. W 2012 r., w której zalecano kontrolę gęstości mineralnej kości zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, u których w przeszłości występowały patologiczne złamania kości lub występują dodatkowe czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy lub utraty tkanki kostnej należy rozważyć ocenę gęstości mineralnej kości. [135]

## Adefowir

Odnaleziono 3 alerty FDA uwzględnione w treści ulotki informacyjnej, które dotyczą stosowania ADV:

- w dokumencie z 2008 r. FDA zaleca stosowanie terapii skojarzonej, tj. ADV z LAM u pacjentów z infekcją HBV, u których wystąpiła lekooporność na LAM, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia lekooporności na adefowir, [136]
- w dokumentach z 2009 oraz 2012 r. FDA nie zaleca równoczesnego stosowania ADV z preparatami zawierającymi TDF, [137, 138]
- w dokumencie z 2012 r. FDA informuje o możliwości występowania działań niepożądanych związanych z zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego oraz tkanki łącznej, miopatii i rozmiękania kości, które związane są z zaburzeniami czynności kanalika bliższego. [138]

## Lamiwudyna

Odnaleziono łącznie 3 alerty wydane przez FDA, MHRA związane ze stosowaniem LAM w połączeniu z innymi lekami. W dokumencie z 1999 r. MHRA informuje o wystąpieniu chorób mitochondrialnych u noworodków, których matki zakażone wirusem HIV stosowały zydowudynę w skojarzeniu z LAM. Nie stwierdzono jednak związku pomiędzy stosowaną terapią a występowaniem zaburzeń mitochondrialnych u noworodków. [139] W 2003 r. firmy Gilead i GlaxoSmithKline wydały ostrzeżenia, w których nie zalecają stosowania LAM w terapii skojarzonej z tenofowirem i abakawirem/didanozyną u pacjentów z koinfekcją HIV/HBV (opisane poprzednio). [131, 132]

Dodatkowo TGA w 2008 r. wydała komunikat dotyczący bezpieczeństwa terapii antywirusowej stosowanej w leczeniu przewlekłego WZW B, w którym ADRAC (*Adverse Drug Reactions Advisory*



Committee) ostrzega o ryzyku wystąpienia niewydolności wątroby, skutkującej transplantacją narządu po zaprzestaniu przyjmowania leków ADV, ETV, LAM, TDF oraz telbivudyny. [140]

### 10.3. Specjalne środki ostrożności z ChPL

Poniżej w tabeli zamieszczono specjalne środki ostrożności zgodnie z zapisami z ChPL (Tabela 60).

Tabela 60.  
Ostrzeżenia dotyczące analogów nukleozydów zawarte w ChPL

Kategoria	Ostrzeżenia
<b>Entekawir</b>	
<b>Schorzenia wątroby</b>	<b>Zaostrzenia zapalenia wątroby</b> , występujące zarówno po rozpoczęciu leczenia (charakteryzujące się przemijającym zwiększeniem aktywności ALT w surowicy), jak i po jego przerwaniu (związane ze zwiększeniem miana HBV DNA). Zaostrzenia zapalenia wątroby zazwyczaj ustępują samoistnie, jednak w niektórych przypadkach mogą mieć charakter poważny i prowadzić do zgonu.
<b>Zaburzenia czynności nerek</b>	U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się zmianę dawkowania.
<b>Koinfekcje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych na temat skuteczności terapii ETV u pacjentów z równoczesnym WZW C lub D.</li> <li>• Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa ETV u pacjentów z koinfekcją HIV i HBV, u których nie stosowano równoczesnego leczenia przeciwretrowirusowego, jednakże odnotowano przypadki wystąpienia oporności wirusa HIV w tej grupie pacjentów.</li> <li>• Brak danych na temat skuteczności terapii ETV u pacjentów z koinfekcją HIV i HBV z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe, u których stosowano równocześnie leczenie przeciwretrowirusowe.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W trakcie terapii AN odnotowano przypadki wystąpienia <b>kwasicy mleczanowej</b>, zazwyczaj w połączeniu ze stłuszczeniem wątroby i ciężką hepatomegalią. Ze względu na fakt iż ETV ma zbliżoną budowę do AN, wykluczenie ryzyka rozwoju kwasicy mleczanowej nie jest możliwe. W ciężkich przypadkach następstwem kwasicy mleczanowej był zgon. Ponadto kwasicy mleczanowej może towarzyszyć zapalenie trzustki, niewydolność wątroby i nerek, stłuszczenie wątroby oraz podwyższony poziom mleczanów w surowicy.</li> <li>• U pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej i nerkowych AEs, takich jak <b>zespół nerkowo-wątrobowy</b>.</li> <li>• Wcześniejsza <b>oporność wirusa HBV</b> na LAM jest związana ze zwiększonym ryzykiem powstania oporności na ETV, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby.</li> <li>• Preparatu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (Lapp) lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</li> </ul>
<b>Adefowir</b>	
<b>Schorzenia wątroby</b>	<b>Zaostrzenia zapalenia wątroby</b> , występujące zarówno po rozpoczęciu leczenia (charakteryzujące się przemijającym zwiększeniem aktywności ALT w surowicy), jak i po jego przerwaniu (związane ze zwiększeniem miana HBV DNA). Zaostrzenia zapalenia wątroby zazwyczaj ustępują samoistnie, jednak w niektórych przypadkach mogą mieć charakter poważny i mogą prowadzić do zgonu.
<b>Zaburzenia czynności nerek</b>	Leczenie ADV może prowadzić do <b>zaburzenia czynności nerek</b> , jednak ryzyko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek jest niewielkie. Wzrasta ono w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub nimi zagrożonych oraz u pacjentów przyjmujących leki niekorzystnie wpływające na czynność nerek, lub wydalanych przez nerki. U pacjentów z zaawansowaną chorobą lub marskością wątroby, u których rozwija się niewydolność nerek, należy rozważyć dostosowanie przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami ADV lub zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwwirusowego. U pacjentów tych nie zaleca się przerywania leczenia przewlekłego WZW B.
<b>Koinfekcje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych na temat skuteczności terapii ADV u pacjentów z równoczesnym WZW C lub D.</li> <li>• Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa ADV u pacjentów z koinfekcją HIV i HBV są ograniczone, istnieje jednak potencjalne ryzyko wyselekcjonowania szczepów HIV opornych na adefowir z opornością krzyżową na inne leki przeciwwirusowe.</li> </ul>

Kategoria	Ostrzeżenia
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W trakcie terapii AN odnotowano przypadki wystąpienia <b>kwasy mleczanowej</b>, zazwyczaj w połączeniu ze stłuszczeniem wątroby i ciężką hepatomegalią. Ze względu na fakt iż ADV ma zbliżoną budowę do AN, wykluczenie ryzyka rozwoju kwasicy mleczanowej nie jest możliwe. W ciężkich przypadkach następstwem kwasicy mleczanowej był zgon. Ponadto kwasicy mleczanowej może towarzyszyć zapalenie trzustki, niewydolność wątroby i nerek, stłuszczenie wątroby oraz podwyższony poziom mleczanów w surowicy.</li> <li>Podczas terapii ADV możliwe jest wystąpienie <b>oporności</b> na stosowane leczenie, objawiające się nawrotem miana wirusa, który może prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby.</li> <li>Preparatu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (Lapp) lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</li> </ul>
<b>Lamiwudyna</b>	
<b>Schorzenia wątroby</b>	<p><b>Zaostrzenia zapalenia wątroby</b>, występujące zarówno po rozpoczęciu leczenia (charakteryzujące się przemijającym zwiększeniem aktywności ALT w surowicy), jak i po jego przerwaniu (związane ze zwiększeniem miana HBV DNA). Zaostrzenia zapalenia wątroby zazwyczaj ustępują samoistnie, jednak w niektórych przypadkach mogą mieć charakter poważny i mogą prowadzić do zgonu.</p>
<b>Zaburzenia czynności nerek</b>	-
<b>Koinfekcje</b>	<p>U pacjentów z koinfekcją HIV, u których nie jest wymagane leczenie przeciwretrowirusowe istnieje ryzyko wystąpienia mutacji wirusa HIV podczas stosowania monoterapii LAM w leczeniu przewlekłego WZW B.</p>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W trakcie terapii AN odnotowano przypadki wystąpienia <b>kwasy mleczanowej</b>, zazwyczaj w połączeniu ze stłuszczeniem wątroby i ciężką hepatomegalią. Ze względu na fakt, iż LAM ma zbliżoną budowę do AN, wykluczenie ryzyka rozwoju kwasicy mleczanowej nie jest możliwe. W ciężkich przypadkach następstwem kwasicy mleczanowej był zgon. Ponadto kwasicy mleczanowej może towarzyszyć zapalenie trzustki, niewydolność wątroby i nerek, stłuszczenie wątroby oraz podwyższony poziom mleczanów w surowicy.</li> <li>Podczas długotrwałego leczenia LAM może dojść do wyodrębnienia subpopulacji wirusa HBV o zmniejszonej wrażliwości na LAM.</li> <li>Zgłaszano <b>zaburzenia czynności mitochondriów</b> u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i/lub po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów, w tym zaburzenia układu krwiotwórczego, zaburzenia metabolizmu, zaburzenia neurologiczne.</li> </ul>
<b>Tenofowir</b>	
<b>Zaburzenia czynności nerek</b>	<p>W trakcie stosowania TDF obserwowano: niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię, zaburzenia czynności kanalikula bliższego, w tym zespół Fanconiego.</p>
<b>Koinfekcje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak danych na temat skuteczności terapii TDF u pacjentów z równoczesnym <b>WZW C lub D</b>.</li> <li>U pacjentów z równoczesnym zakażeniem <b>HIV i HBV</b>, ze względu na ryzyko rozwoju oporności HIV, TDF należy stosować tylko jako część skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W trakcie terapii AN odnotowano przypadki wystąpienia <b>kwasy mleczanowej</b>, której towarzyszyło stłuszczenie wątroby. W przypadku terapii TDF ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej jest niskie, jednak ze względu na zbliżoną budowę TDF do AN nie jest możliwe całkowite wykluczenie ryzyka jej rozwoju. Kwasica mleczanowa ma wysoką śmiertelność i może występować wraz z zapaleniem trzustki i niewydolnością wątroby lub nerek.</li> <li>W trakcie badania klinicznego u pacjentów z zakażeniem HIV w trakcie terapii skojarzonej, której składową był TDF, obserwowano niewielkie <b>zmniejszenie gęstości mineralnej kości</b> biodra i kręgosłupa, przy czym nie stwierdzono podwyższonego ryzyka złamań oraz istotnych klinicznie zmian w obrębie kości.</li> <li>Zgłaszano przypadki <b>martwicy kości</b>, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą AIDS i/lub poddanych długotrwałej, skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej.</li> <li>U pacjentów z zakażeniem HIV podczas terapii przeciwretrowirusowej obserwowano występowanie <b>lipodystrofii</b>. W przypadku terapii skojarzonej z TDF ryzyko wystąpienia lipodystrofii było niższe niż w przypadku innych terapii (stawudyny), jednak ze względu na zbliżoną budowę TDF do AN nie można wykluczyć rozwoju lipodystrofii.</li> <li>Zgłaszano <b>zaburzenia czynności mitochondriów</b> u niemowląt narażonych w okresie życia płodowego i/lub po urodzeniu na działanie AN; w tym zaburzenia układu krwiotwórczego, zaburzenia metabolizmu, zaburzenia neurologiczne.</li> <li>U pacjentów z AIDS w czasie rozpoczynania skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej wystąpić może reakcja zapalna (<b>zespół reaktywacji immunologicznej</b>) na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne.</li> <li>Preparatu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (Lapp) lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</li> </ul>

## 11. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku uzupełniającego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 opracowania wtórne dedykowane ocenie skuteczności ETV, ADV, LAM, LdT i TDF, które w kontekście daty publikacji oraz zidentyfikowanych w ramach przeszukania przeprowadzanego przez autorów tych przeglądów badań RCT – uznano za najbardziej aktualne i najbardziej reprezentatywne (najdokładniej odzwierciedlające aktualny stan wiedzy) spośród dostępnych opracowań wtórnych. Zidentyfikowane prace wtórne uwzględniały wszystkie oceniane w niniejszej analizie klinicznej interwencje (z wyjątkiem opracowania Wilt 2008, w którym nie ma danych dla TDF) i z tego względu pozwalają one na krytyczne odniesienie wyników niniejszego opracowania do wniosków prezentowanych przez autorów innych przeglądów systematycznych.

Żaden z odnalezionych przeglądów nie był dedykowany wyłączonej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa w populacji HBeAg(-). Odnalezione opracowania wtórne dotyczyły populacji ogólnej, jednakże uwzględniano w nich badania przeprowadzone na populacji HBeAg(-) bez wcześniejszej terapii AN. Najważniejsze informacje dotyczące metodyki, populacji docelowej, analizowanych punktów końcowych, a także wniosków wyciągniętych przez autorów wspomnianych przeglądów systematycznych i ograniczeń poszczególnych opracowań zaprezentowano zbiorczo poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.  
Przeglądy systematyczne dotyczące efektywności klinicznej analogów AN

Badania wtórne	Porównanie	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wnioski autorów <sup>a</sup>
Dakin 2010 [141]	ADV, ETV, LAM, LdT, TDF	<p><b>Populacja docelowa:</b> Pacjenci z przewlekłym WZW B, u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, w których raportowano dane dotyczące zaniku HBV DNA &lt; 1000 kopii/ml w okresie 10–18 mies. lub dane dotyczące utraty/serokonwersji HBeAg.</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE/PubMed, Cochrane Library/ (&lt;VIII 2007) strony producentów leków/ konferencji tematycznych, referencje opracowań wtórnych</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p>	Serokonwersja HBeAg, Zanik HBV DNA	<p><b>Liczba badań włączonych:</b> 4 badania RCT</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 1653</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Autorzy nie formułują wniosków dla populacji HBeAg(-) ze względu na niewystarczającą ilość badań.</p> <p><b>Ograniczenia:</b> Niewystarczająca ilość badań umożliwiających utworzenie sieci pomiędzy poszczególnymi analogami dla populacji pacjentów HBeAg(-)</p>
Wilt 2008 [142]	ADV, ETV, LAM, LdT, PegIFNα2a i α2b	<p><b>Populacja docelowa:</b> Pacjenci z przewlekłym WZW B, u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, z wynikami po &gt;12 tyg.</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE, Cochrane Library, Medwatch, United Kingdom Current Problems in Pharmacovigilance, European Public Assessment Report/ (2008)</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p>	Utrata HBeAg/HBsAg, Serokonwersja HBeAg i HBsAg, Zanik HBV DNA, Poprawa histologiczna, Normalizacja poziomu ALT, Lekooporność, AEs, Zmiany martwiczo-zapalnych, Zwłóknienia, Marskości wątroby HCC	<p><b>Liczba badań włączonych:</b> 6 badań RCT</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 2808</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Na podstawie wyników pojedynczych badań, przeprowadzonych w populacji HBeAg(-) niepoddanej wcześniejszej terapii wykazano istotną statystycznie przewagę: ADV nad PLC w zakresie zaniku HBV DNA, normalizacji ALT, poprawy histologicznej, LAM nad PLC w zakresie zaniku HBV DNA, normalizacji ALT, poprawy histologicznej. W przypadku porównania LdT z LAM nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. PegIFNα2a nad LAM<sup>b</sup> w zakresie zaniku HBV DNA i normalizacji ALT ETV vs LAM (brak danych).</p> <p><b>Ograniczenia:</b> Niewystarczająca liczba doniesień uniemożliwiła oszacowanie różnic w efektach terapeutycznych pomiędzy poszczególnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w WZW B. Ponadto autorzy deklarują włączenie badania ETV-027 dla porównania (ETV vs LAM) jednakże nie prezentują wyników pochodzących z tego badania.</p>

Badania wtórne	Porównanie	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wnioski autorów <sup>a</sup>
Woo 2010 [143]	PegIFNα, ADV, ETV, LAM, LdT, TDF	<p><b>Populacja docelowa:</b> Pacjenci z przewlekłym WZW B, u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, z wynikami po 12 mies.</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE Web of Science Databases/ (&lt;X 2009)</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p>	Zanik HBV DNA, Normalizacja ALT, Poprawa histologiczna.	<p><b>Liczba badań włączonych:</b> 8 badań RCT</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 2404</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> TDF jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w populacji HBeAg(-) po pierwszym roku terapii, zajmuje on I miejsce pod względem skuteczności w zakresie zaniku HBV DNA i poprawy histologicznej oraz II miejsce pod względem normalizacji ALT. Opcją o porównywalnej skuteczności jest ETV, który zajmuje II miejsce pod względem skuteczności w zakresie zaniku HBV DNA i poprawy histologicznej, oraz IV miejsce pod względem normalizacji ALT.</p> <p><b>Ograniczenia:</b> Pomimo iż autorzy opracowania deklarują przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC, ocena włączonych badań wskazuje na brak przejść umożliwiających utworzenie stosownej sieci pomiędzy poszczególnymi AN, stąd uzyskane wnioski należy interpretować z uzasadnioną ostrożnością.</p>

a) Wnioski autorów poszczególnych opracowań wtórnych dotyczą populacji HBeAg(-), nieleczonej AN;

b) Podano wynik po 24 tyg. od zakończenia terapii PegIFNα2a, dane po 48 tyg. wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią PegIFNα2a a LAM w zakresie zaniku HBV DNA oraz przewagę LAM nad PegIFNα2a w zakresie normalizacji ALT.

## 12. WNIOSKI KOŃCOWE

W analizie klinicznej wykazano, że w pierwszej linii leczenia pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe **ETV jest lekiem o istotnie statystycznie silniejszym potencjale przeciwwirusowym niż LAM, jedyna terapia aktualnie objęta finansowaniem ze środków publicznych w tym wskazaniu w Polsce.** Przewaga ETV nad LAM zaznaczała się we wszystkich ocenianych obszarach dotyczących odpowiedzi na leczenie. Przede wszystkim znacznie większy odsetek pacjentów osiągał zanik HBV DNA poniżej progu detekcji, przy jednoczesnej normalizacji ALT. Przewaga ETV nad LAM w zakresie odpowiedzi wirusologicznej była niezależna od przyjętego progu detekcji, a także okresu obserwacji. W trakcie terapii ETV u istotnie większego odsetka pacjentów dochodziło do redukcji zmian martwiczo-zapalnych, bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia. Nie odnotowano także żadnego przypadku progresji choroby wyrażonej wystąpieniem dekompensacji wątroby.

Wnioskowanie o różnicach w efektywności pomiędzy ETV a ADV oraz TDF na podstawie badań RCT miało charakter pośredni, przy czym wykryta heterogeniczność badań wykluczyła możliwość przeprowadzenia estymacji metodą MTC. Analiza jakościowa wskazuje, że najwyższy odsetek odpowiedzi wirusologicznych, przekraczający 90% po 48 tyg., uzyskiwano w grupach ETV oraz TDF, natomiast znacznie niższy w grupach ADV (51% do 63%). Bezpośrednie wnioskowanie o względnej efektywności tych leków przeprowadzono na podstawie badań CCT, które potwierdziły, że ETV jest lekiem istotnie statystycznie skuteczniejszym niż ADV w zakresie odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej, a jednocześnie cechuje się porównywalną skutecznością do TDF.

Analiza danych z badań obserwacyjnych wskazuje, że również w warunkach pozaeksperymentalnych skuteczność ETV utrzymywała się na bardzo wysokim poziomie, wynoszącym 91% po pierwszym roku leczenia. W kolejnych latach leczenia ETV obserwowano dalszy wzrost odsetka pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną, który w 4. roku terapii sięgał 99%. Analiza wrażliwości potwierdziła jednocześnie, że uzyskiwane wartości nie zależały od przyjętych progów detekcji ani kierunku obserwacji. Pacjenci osiąkali zbliżone efekty, niezależnie od wyjściowego zróżnicowania w zakresie cech demograficznych, co potwierdza wysoką wiarygodność zewnętrzną uzyskanych wyników.

ETV cechuje się również wysoką barierą dla powstawania lekooporności. Na podstawie badań RCT i ich faz przedłużonych wykazano, że po 4 latach terapii lekooporność wystąpiła u 3 spośród 107 pacjentów (0,9%). Jednocześnie w ramach badań obserwacyjnych obejmujących niemal 1500 pacjentów, odzwierciedlających rutynową praktykę kliniczną, nie stwierdzono żadnego przypadku lekooporności. Pod tym względem ETV wykazuje podobny profil działania jak TDF a zdecydowanie korzystniejszy niż LAM czy ADV. Szczególnie wysoki odsetek lekooporności obserwowano w przypadku LAM, sięgający 70% po 5 latach terapii.

Wystąpienie lekooporności niesie ze sobą konieczność zmiany terapii, a ponadto zdecydowanie pogarsza rokowanie odnośnie do skuteczności terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia. Wykazano bowiem, że u pacjentów z opornością na LAM prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej było ponad 2-krotnie niższe, niż u pacjentów nieleczonych wcześniej AN.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej pozwalają uznać profil bezpieczeństwa poszczególnych AN za akceptowalny. Porównanie LAM oraz ADV względem PLC nie wskazało znamiennej zmiany w zakresie żądanych z analizowanych działań niepożądanych, z wyjątkiem bólu brzucha raportowanego częściej w trakcie terapii ADV. Porównanie ze sobą aktywnych terapii wskazało, że ETV częściej niż LAM może powodować biegunkę oraz prowadzić do wzrostu poziomu bilirubiny i amylazy. Z kolei TDF w porównaniu z ADV zwiększał ryzyko nudności oraz poważnych skoków ALT. W odniesieniu do pozostałych działań niepożądanych, w tym także dowolnych zdarzeń ciężkich czy poważnych, nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa są spójne z danymi raportowanymi w badaniach RCT. W zapisach ChPL dla ETV, TDF oraz ADV zwraca się szczególną uwagę na potencjalne ryzyko nefrotoksyczności, podobnych zapisów nie zamieszczono jedynie w przypadku LAM. Na podstawie zidentyfikowanych w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa prac obserwacyjnych wykazano natomiast, że może ono dotyczyć przede wszystkim ADV, nie ma natomiast jednoznacznych przesłanek do potwierdzenia takiej korelacji w przypadku terapii ETV lub TDF.

## 13. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza kliniczna miała za zadanie określić skuteczność oraz profil bezpieczeństwa ETV u pacjentów z przewlekłym WZW B oraz ujemnym oznaczeniem antygenu HBeAg, u których nie stosowano wcześniej AN. Zgodnie z zapisem programu lekowego jedyną terapią finansowaną ze środków publicznych u tych chorych jest LAM [73], dlatego w warunkach polskich stanowi ona podstawowy komparator dla ETV w przedmiotowym wskazaniu [4, 38, 40, 57], pomimo że jej stosowanie w pierwszej linii leczenia jest niezgodne z aktualnie obowiązującą wiedzą medyczną, a ponadto odbywa się poza wskazaniami rejestracyjnymi. [74, 75] Z tego też względu przeprowadzono również ocenę kliniczną ETV względem pozostałych dwóch preparatów z grupy AN (tj. TDF oraz ADV) dopuszczonych do stosowania w przedmiotowym wskazaniu oraz finansowanych obecnie na identycznych zasadach jak ETV, czyli po nieskuteczności LAM. [73]

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania RCT bezpośrednio porównujące ETV z LAM u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe, którzy dotychczas nie byli leczeni AN. [47, 84] Wcześniejsze stosowanie INF $\alpha$ , stanowiących zgodnie z obecnym kształtem programu lekowego [73] terapię pierwszej linii w WZW B, raportowano u 13–15% pacjentów, w zależności od badania. Badań RCT na populacji w 100% przeleczonej INF $\alpha$  lub posiadającej przeciwwskazania do tej terapii nie odnaleziono. Z tego też względu w analizie klinicznej kryteria kwalifikacji w obszarze odnoszącym się do populacji zdefiniowano wyłącznie w odniesieniu do braku wcześniejszej terapii AN. Obie prace cechują się wysoką wiarygodnością metodyczną oraz wystarczająco dużą liczebnością próby, aby wykazać różnice pomiędzy interwencjami. Wyniki ilościowej kumulacji tych prac pozwalają zatem z dużą dokładnością wnioskować na temat względnej efektywności klinicznej ETV oraz LAM. Uzupełniono je rezultatami pochodzącymi z 13 badań obserwacyjnych, obejmujących łącznie ponad 2 000 pacjentów, w których ETV stosowano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Nie odnaleziono natomiast badań RCT bezpośrednio porównujących ETV względem TDF oraz ADV, dlatego poszukiwano prac, które umożliwiłyby wnioskowanie pośrednie. Ostatecznie w populacji z ujemnym oznaczeniem HBeAg zidentyfikowano jedno badanie dla porównania TDF z ADV, jedno dla porównania ADV z PLC oraz dwa oceniające LAM z PLC. Prace te umożliwiły wprowadzić utworzenie sieci połączeń wystarczającej dla porównania pośredniego ETV z pozostałymi komparatorami, jednakże stwierdzono heterogeniczność metodyczną pomiędzy badaniami oceniającymi LAM vs PLC a badaniami dla pozostałych porównań. W badaniach dla ETV, ADV oraz TDF odpowiedź wirusologiczną oceniano po 48–52 tyg. w oparciu o wynik HBV DNA uzyskany metodą PCR przy progu detekcji wynoszącymi 300 lub 400 kopii/ml. Tymczasem w dwóch starszych pracach ukierunkowanych na porównanie LAM z PLC, zanik HBV DNA oceniano po 24 lub 104 tyg. (brak wyniku po ok. 1 roku), wykorzystując starsze metody detekcji wirusa (bDNA) oraz stosując inne progi detekcji HBV DNA (<100 kopii/ml lub  $7,08 \times 10^5$  kopii/ml). [88, 89] Wszystkie te różnice spowodowały prawdopodobnie rozbieżności pomiędzy badaniami odnośnie do odsetka pacjentów



z odpowiedzią wirusologiczną w grupie LAM. W badaniach oceniających LAM względem PLC odpowiedź wirusologiczną na leczenie LAM uzyskiwało 28% pacjentów po 24 tyg. (Tassopoulos 1999) oraz 26% po 104 tyg. (Chan 2007). [88, 89] Tymczasem w badaniach dla ETV w grupie kontrolnej stosującej LAM, odsetek odpowiedzi wirusologicznych po 48 tyg. przekraczał 70%. Wobec tak znacznych różnic w uzyskanych wynikach dla LAM, porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody sieciowej prowadziłyby do wniosków obarczonych znacznego stopnia niepewnością, natomiast wykluczenie badań dla LAM z analizy uniemożliwia stworzenie odpowiedniej sieci połączeń pomiędzy ETV a ADV i TDF, a tym samym wyklucza analizę ilościową. Pozostałe badania RCT są zbliżone pod względem metodyki, definicji punktów końcowych, a także większości parametrów opisujących populację. Różnice odnotowano jedynie pod względem wcześniejszego leczenia AN, gdyż w badaniach dotyczących TDF oraz ADV, w przeciwieństwie do prac dla ETV, uczestniczyli również chorzy po wcześniejszej terapii LAM lub emtrycytabiną/famciclovirem. Analiza w warstwach przeprowadzona w badaniu wykazała, że czynnik ten nie miał wpływu na uzyskiwane efekty zdrowotne. [59] Biorąc pod uwagę stosunkowo dużą homogeniczność prac dla ETV, ADV oraz TDF, przeprowadzono analizę jakościową bez dostosowania, zestawiając wyniki poszczególnych prac. Podejście takie jest uprawnione, aczkolwiek z uwagi na brak możliwości zastosowania metod statystycznych, pozwala jedynie na orientacyjną ocenę różnic w wielkości efektu zdrowotnego. Dodatkowo przeprowadzono również porównanie ETV względem ADV oraz TDF na podstawie wyników badań nierandomizowanych zidentyfikowanych w toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej. W sumie do oceny ETV względem ADV zakwalifikowano dwie prace, w tym jedną poprawnie zaprojektowaną pod względem metodologicznym, przeprowadzoną na stosunkowo dużej liczbie próbie (N = 189), dobranej w sposób konsekwentny, z medianą okresu interwencji wynoszącą 3 lata. [98] Z kolei do porównania z TDF zakwalifikowano trzy badania retrospektywne, obejmujące łącznie ponad 200 pacjentów, w których okres interwencji wynosił co najmniej 12 mies. [97, 99, 144]

W porównaniu bezpośrednim na podstawie badań RCT wykazano przewagę ETV nad LAM w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych, w tym w szczególności odpowiedzi wirusologicznej, biochemicznej i histologicznej, a także w zakresie odpowiedzi złożonej, zdefiniowanej jako zanik HBV DNA poniżej progu detekcji, przy jednoczesnej normalizacji poziomu ALT. W badaniach RCT w ramieniu ETV odpowiedź wirusologiczną, zdefiniowaną jako zanik HBV DNA poniżej 300 kopii/ml, odnotowywano u prawie połowy pacjentów po 24 tyg. oraz około 90% chorych po 48 tyg. Odsetki te były znacznie niższe w ramieniu LAM, osiągając 38% oraz 72%, odpowiednio po 24 i 48 tyg. Wysokie korzyści z terapii ETV potwierdzono również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w ramach której odpowiedź wirusologiczną po 1. roku leczenia uzyskiwało 91% chorych pochodzących z 11 badań klinicznych (2 226 chorych). Dane z długoterminowych obserwacji wskazują, że odsetek pacjentów z odpowiedzią wirusologiczną w kolejnych latach leczenia może ulegać zwiększeniu nawet do 94–98% po 3 latach oraz do 100% po 5 latach. Dostępne dane wskazują, że terapia ETV, podobnie jak również innymi AN, powinna być kontynuowana bezterminowo (lub do czasu stwierdzenia serokonwersji w układzie HBs), gdyż wiadomo, że jej

przerwanie prowadzi do szybkiego nawrotu u znacznego odsetka chorych, sięgającego ok. 50% w grupie ETV oraz 65% w grupie LAM już po 24 tyg. od zaprzestania leczenia. [47]

Dostępne dane kliniczne dla ETV, potwierdzają jego wysoką skuteczność nie tylko w warunkach eksperymentalnych, gdzie terapia jest ściśle monitorowana, a dobór pacjentów regulowany przez kryteria włączenia i wykluczenia, ale również w codziennej praktyce klinicznej, gdzie zachowania poszczególnych pacjentów są mniej przewidywalne, a spektrum pacjentów i ich charakterystyka wyjściowa zdecydowanie bardziej zróżnicowana. Potwierdzają to wyniki badań ukierunkowanych na ocenę efektywności rzeczywistej, w których odpowiedź wirusologiczną uzyskiwało od 81% do 99% pacjentów po roku terapii ETV, przy czym najniższą wartość raportowano w pracy Wong 2012, w której nie określono progów detekcji przy oznaczaniu HBV DNA. [111] W pozostałych pracach pomimo zastosowania różnych progów detekcji (od 35 do 400 kopii/ml), odsetki odpowiedzi były nie niższe niż 88% po roku. Stosunkowo duża spójność wyników pochodzących z badań klinicznych różniących się nie tylko metodyką, ale również charakterystyką populacji (wyjściowy poziom HBV DNA, średni wiek, stopień zaawansowania choroby) oraz warunkami badania, świadczy o wysokiej i dobrze potwierdzonej skuteczności ETV, niezależnej od obecności chorób towarzyszących czy innych czynników zakłócających.

Analiza kliniczna potwierdziła również fakt, że ETV w porównaniu z LAM cechuje się znacznie wyższą barierą dla powstawania lekooporności. Na podstawie danych pochodzących z faz przedłużonych badań RCT opisano pojedyncze przypadki lekooporności po ETV, których ryzyko oszacowano na mniej niż 1% po 4 latach terapii. Zjawisko to w przypadku ETV wydaje się mieć w rzeczywistości charakter kazuistyczny, o czym świadczy fakt, że w populacji pochodzącej z badań nieeksperymentalnych, liczącej 1 488 pacjentów z HBeAg(-), nie odnotowano żadnego przypadku lekooporności. Z kolei stosowanie LAM prowadzi do rozwoju lekooporności już w 1. roku terapii u ponad 10% chorych, a odsetek ten systematycznie rośnie, osiągając 70% po 5 latach leczenia. Oznacza to, że aktualnie obowiązujące zapisy programu lekowego, wymuszające rozpoczęcie terapii od LAM, prowadzą w konsekwencji do rozwoju lekooporności u znacznego odsetka chorych, oraz konieczności włączenia terapii II linii (ETV, ADV lub TDF), której skuteczność jest zdecydowanie niższa niż w przypadku stosowania tych samych leków w terapii I linii. W populacji mieszanej pod względem antygenu HBe odpowiedź wirusologiczną na leczenie uzyskiwano u 67% pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii terapii oraz tylko u 25% chorych z opornością na LAM. [46, 47, 59, 84–87, 90, 91, 94, 145–156] W populacji z ujemnym oznaczeniem HBeAg odpowiadające im wartości wynosiły 81% i 60%, przy czym dane te obarczone są większą niepewnością z uwagi na małą liczebność próby (15 pacjentów). [47, 59, 84–87, 90, 91, 94, 153]

Porównanie z pozostałymi dwoma komparatorami pozwoliło na wykazanie, że ETV należy do najskuteczniejszych obecnie terapii stosowanych w przewlekłym WZW B. W ramach badań RCT wykazano, że zbliżoną do ETV skutecznością cechował się jedynie TDF, który pozwalał uzyskać odpowiedź wirusologiczną (HBV DNA < 300 kopii/ml) również u ponad 90% pacjentów po 48 tyg. terapii. [59, 94] Zdecydowanie gorsze efekty odnotowano w przypadku stosowania ADV, który obniżał

poziom HBV DNA poniżej progu detekcji u niespełna 60% chorych. [59, 90] Powyższe wnioski, z analizy pośredniej bez dostosowania, potwierdzono również na podstawie badań obserwacyjnych, bezpośrednio porównujących ETV z ADV oraz TDF. W stosunkowo dużym, poprawnie zaprojektowanym badaniu obserwacyjnym, istotnie statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi wirusologicznych uzyskano w grupie ETV w porównaniu z ADV (91% vs 70%;  $p < 0,0001$ ), co potwierdzono również w metaanalizie obu dostępnych badań dla tego porównania. [95, 98] Z kolei w żadnym z trzech dostępnych badań obserwacyjnych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETV a TDF, również skumulowane wyniki tych prac potwierdzają zbliżoną skuteczność tych preparatów (RR = 0,98 [0,85; 1,13]). [97, 99, 144]

Należy podkreślić, że żadne spośród odnalezionych badań z randomizacją nie zostało zaprojektowane do oceny klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak progresja choroby, HCC czy zgon z powodów wątrobowych. Wiarygodna ocena tego typu zdarzeń wymagałaby przeprowadzenia obserwacji na dużych liczebnie próbach i w wieloletnim horyzoncie czasowym. Niemniej jednak, oceniana we wszystkich zidentyfikowanych badaniach odpowiedź wirusologiczna powszechnie wykorzystywana jest do oceny efektywności terapeutycznej leków stosowanych w WZW B oraz do podejmowania decyzji odnośnie do dalszego sposobu postępowania z pacjentem. [4, 38–40, 45, 57, 73, 157] Jednocześnie Wilt i wsp. w 2008 r. przeprowadzili przegląd systematyczny, w którym na podstawie wyników długoterminowych badań prospektywnych i retrospektywnych potwierdzono zależność pomiędzy redukcją poziomu HBV DNA a zmniejszeniem ryzyka dekompensacji wątroby oraz rozwoju HCC. [142] Należy jednocześnie wspomnieć, że skuteczność ETV w redukcji ryzyka HCC została udowodniona w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W kohortowym badaniu Hosaka 2012 z historyczną grupą kontrolną, obejmującym 473 chorych z WZW B leczonych ETV oraz 1 143 pacjentów nieleczonych AN, wykazano że w 5-letnim okresie obserwacji stosowanie ETV prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka rozwoju HCC (3,7% vs 13,7%;  $p < 0,001$ ). Pomimo iż badanie miało charakter pozaeksperymentalny zadbane w nim, aby czynnik mogące potencjalnie zakłócać uzyskiwane wyniki (różnice w charakterystykach wyjściowych), zostały zminimalizowane poprzez dobieranie parami pacjentów o zbliżonych parametrach wyjściowych (tzw. technika PMS, *propensity score matching method*). Tym samym wykluczono w nim przypadkowość kierunku obserwacji i wniosku statystycznego. W badaniu Hosaka 2012 przeprowadzono także dodatkową analizę, w której dobraną metodą PMS grupę kontrolną stanowili chorzy leczeni LAM. Wyniki przeprowadzonych przez autorów badania kalkulacji wskazały na istotną statystycznie przewagę ETV nad LAM w zakresie supresji rozwoju HCC ( $p = 0,043$ ). [158]

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że oceniane preparaty są dobrze tolerowane. Na podstawie badań RCT ustalono, że profil bezpieczeństwa LAM nie różnił się istotnie od PLC. Z kolei ETV cechował się zbliżonym do LAM ryzykiem działań niepożądanych ogółem (69% vs 68%), w tym także ciężkich (5% vs 6%) oraz związanych z leczeniem (34% vs 33%). Jedynie w przypadku biegunki oraz niektórych parametrów laboratoryjnych zaobserwowano wyższe ryzyko w grupie ETV niż w ramieniu LAM. Jednak odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych był

niewielki zarówno wśród chorych leczonych ETV, jak również w ramieniu kontrolnym (1% vs 2%). Do rzadko występujących, ale poważnych konsekwencji związanych ze stosowaniem AN, zaliczono przypadki ostrej niewydolności nerek, które opisywano u pacjentów stosujących takie preparaty przeciwwirusowe, jak adefowir, tenofowir czy acyklowir. [116] Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że spośród ocenianych preparatów jedynie ADV w sposób istotny statystycznie zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek, podczas gdy pozostałe opcje terapeutyczne, w tym ETV, wydają się być pod tym względem zdecydowanie bezpieczniejsze. W badaniu Seansawat 2012 pogorszenie funkcji nerek, zdefiniowane jako spadek eGFR o co najmniej 20%, obserwowano częściej wśród pacjentów stosujących ADV niż w przypadku stosowania ETV czy TDF (19% vs 7% vs 8%;  $p = 0,001$ ), a różnice pomiędzy terapiami stwierdzono już po 3 latach leczenia. [122] Niekorzystny profil bezpieczeństwa ADV na tle pozostałych preparatów z grupy AN raportowano również w innych badaniach. [117, 119]

Wyniki niniejszej analizy są generalnie spójne z innymi opracowaniami wtórnymi. Zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej leczenie przewlekłego WZW B, niezależnie od statusu HBeAg, należy rozpoczynać od PegIFN $\alpha$ 2a lub AN. Spośród AN opcjami preferowanymi są ETV i TDF z uwagi na wysoką aktywność antywirusową oraz wysoką barierę oporności. [4, 37–40, 45, 57, 157, 159–162] Do nieco odmiennych wniosków doszli autorzy przeglądu systematycznego Woo 2010, którzy na podstawie metaanalizy sieciowej wykazali przewagę TDF nad ETV w populacji HBeAg(-). [143] W publikacji nie zaprezentowano jednak sieci połączeń wykorzystanej do przeprowadzenia porównania pośredniego, a szczegółowa analiza referencji włączonych badań wskazała na brak możliwości jej utworzenia w oparciu o włączone do analizy badania RCT dla populacji HBeAg(-). Na brak wystarczającej ilości danych do przeprowadzenia w populacji HBeAg(-) wiarygodnego porównania pośredniego z wykorzystaniem metody sieciowej wskazali też autorzy innego opracowania wtórnego, opartego również o przegląd systematyczny literatury (Dakin 2010). [163] Oznacza to, że uzyskane przez Woo i wsp. wyniki obarczone są dużą niepewnością, nie tylko z uwagi na niejasny sposób przeprowadzenia porównania pośredniego (niemożliwa do odtworzenia sieć połączeń), ale również, a może przede wszystkim, ze względu na fakt, że stoją one w sprzeczności z wynikami licznych badań pierwotnych, zarówno randomizowanych, jak i obserwacyjnych, które wskazują zbliżoną efektywność obu terapii. [47, 59, 84, 95, 97–99, 144]

Podsumowując, w populacji z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe, ETV cechuje się wyższą skutecznością niż LAM w zakresie odpowiedzi wirusologicznej, serologicznej oraz histologicznej, a ponadto posiada zdecydowanie wyższą barierę dla powstawania lekooporności, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa. Dane kliniczne wskazują również na przewagę ETV nad ADV oraz porównywalną skuteczność do TDF zarówno pod względem aktywności przeciwwirusowej, jak również ryzyka występowania lekooporności. Podjęcie decyzji o finansowaniu ETV ze środków publicznych, pozwoli na wyeliminowanie stosowania LAM u pacjentów nieleczonych AN, co z pewnością przyczyni się do zmniejszenia liczby pacjentów z lekoopornością, a w konsekwencji do poprawy odległych efektów terapii.

## 14. OGRANICZENIA

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

1. Bezpośrednie wnioskowanie o względnej efektywności klinicznej ETV i pozostałych AN możliwe było jedynie dla porównania ETV vs LAM. Nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących ETV względem ADV oraz TDF. Z kolei ze względu na heterogeniczność badań bezpośrednio porównujących AN ze sobą lub z PLC, przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem metodą MTC również nie było możliwe. W związku z tym wnioskowanie na temat względnej skuteczności analogów oparto na badaniach o niższej wiarygodności wg klasyfikacji dowodów naukowych (CCT).
2. Heterogeniczność w zakresie punktów końcowych oraz okresów interwencji była główną przeszkodą w przeprowadzeniu porównania pośredniego z dostosowaniem. 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 wahał się od 100 do ponad 1000 kopii/ml.
3. Wnioskowanie o relatywnej efektywności poszczególnych terapii na podstawie wyników badań CCT jest mniej wiarygodne niż w oparciu o prace randomizowane. Głównymi ograniczeniami metodologicznymi badań CCT były: kierunek zbierania danych (tylko jedno z nich było prospektywne), niejasności związane z selekcją pacjentów do badania (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, brak informacji odnośnie do porównywalności grup) oraz brak informacji na temat utraty z badania. Zidentyfikowane badania RCT cechowały się wysoką lub dobrą wiarygodnością, aczkolwiek również w trzech z nich nie podano pełnej informacji na temat utraty z badania (ETV-027, Chan 2007, Tassopoulos 1999), zaś w dwóch nie opisano zastosowanej metody podwójnego zaślepienia (ADV-438, TDF-102).
4. Wszystkie spośród odnalezionych CCT porównujących ETV względem TDF przeprowadzono w populacji tureckiej, w związku z czym nie można wykluczyć, iż część pacjentów mogła się powtarzać.
5. Jedno z badań CCT włączonych do analizy klinicznej opublikowano wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego, co zmniejsza ilość informacji w nim zawartych. W badaniu Mete 2012 nie podano informacji np. odnośnie do progu detekcji zaniku HBV DNA.
6. Analiza skuteczności została oparta głównie na zastępczych punktach końcowych (zanik HBV DNA, serokonwersja w układzie HBsAg, zanik HBsAg, poprawa histologiczna, normalizacja ALT). Dane na temat istotnych dla pacjentów punktów końcowych, takich jak dekompensacja wątroby czy rak wątrobokomórkowy dostępne były wyłącznie dla porównań ETV względem LAM oraz LAM vs PLC, przy czym przyjęty w nich okres obserwacji (odpowiednio 56 oraz 28 tyg.) wydaje się niewystarczający do kompleksowej oceny tego rodzaju zdarzeń.

7. Ilość DNA w surowicy podawano w różnych jednostkach (kopii/ml, pg/ml, mEq/ml), co wymagało zastosowania matematycznych przeliczeń, celem uzyskania danych umożliwiających przeprowadzenie metaanaliz. Nie można wykluczyć, że wartości wyliczone na potrzeby niniejszej analizy różnią się nieznacznie od wartości prawdziwych (tzn. takich, które uzyskano by, opierając metaanalizę o wyniki niezagregowane, pozbawione przybliżeń).
8. Część spośród opracowań włączonych do analizy klinicznej obejmowała populację mieszaną pod względem statusu HBeAg, i wyniki dla podgrupy pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg dostępne były tylko części punktów końcowych. Przykładowo w pracy Dogan 2011 oraz Guzelbulut 2012 osobne wyniki dla chorych z HBeAg raportowano wyłącznie dla odpowiedzi wirusologicznej.
9. Podobnie, nie we wszystkich badaniach dostępne były wyniki odnośnie do bezpieczeństwa w populacji pacjentów HBeAg(-). W takim przypadku ekstrahowano dane dla populacji mieszanej pod względem statusu HBeAg.

## 15. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A (red). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Kraków 2011.
2. Wawrzynowicz-Syczewska M. Diagnostyka serologiczna zakażeń wirusami hepatotropowymi. *Abbott Voice*. 2005; (3):3–9.
3. Juszczak J. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B Andrzej Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 1. Kraków 2005.
4. Lok ASF, McMahon BJ. Wytyczne AASLD. Chronic hepatitis B update 2009. *Hepatology*. 2009; 50(3):1–36.
5. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *Journal of Hepatology*. 2003; 39 Suppl 1:S3–25.
6. Sharma SK, Saini N, Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virology Journal*. 2005; 2:82.
7. Craxi A, Tine F, Vinci M, et al. 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.* 1991; 134(6):641–650.
8. McMahon BJ. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101 Suppl 1:S7–12.
9. Rybicka/Stalke /Charmuszko/Bielawski. Wpływ polimorfizmu wirusa zapalenia wątroby typu b na przebieg choroby u osób przewlekle zakażonych. *Postępy Hig Med Dosw*. 2011; 65:244–254.
10. Block TM, Guo H, Guo J-T. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clinics in Liver Disease*. 2007; 11(4):685–706, vii.
11. Rybicka/Stalke /Charmuszko/Bielawski. Wpływ polimorfizmu wirusa zapalenia wątroby typu B na przebieg choroby u osób przewlekle zakażonych. *Czasopismo Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda*. 2011; 65:244–254.
12. Caruntu FA, Molagic V. CccDNA Persistence during Natural evolution of Chronic VHB Infection. *Romanian Journal of Gastroenterology*. 2005; 14(4):373–377.
13. Alfaresi M, Elkoush A, Alshehhi H. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in UAE patients. *Virology Journal*. 7(160):
14. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Seminars in Liver Disease*. 2004; 24 Suppl 1:3–10.
15. Pan CQ, Zhang JX. Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2005; 2(1):36–40.
16. Jones J, Shepherd J, Baxter L, et al. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis B: an updated systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2009; 13(35):1–172, iii.
17. Magdzik W, Czarkowski MP. Sytuacja epidemiologiczna wirusowego zapalenia wątroby typu B w Polsce w latach 1979-2004. *Przegląd epidemiologiczny*. 2006; (60):471–480.
18. Czarkowski, Rosinska. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2007 roku. 2012;
19. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2008 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2008/Ch\\_2008.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2008/Ch_2008.pdf).
20. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/Ch\\_2009.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/Ch_2009.pdf).
21. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2010/Ch\\_2010.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2010/Ch_2010.pdf).
22. Przegląd Epidemiologiczny 2011. Państwowy zakład higieny i polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych [http://www.pzh.gov.pl/przegląd\\_epimed/65/Przeg%20epidem%202-2011.pdf](http://www.pzh.gov.pl/przegląd_epimed/65/Przeg%20epidem%202-2011.pdf).
23. Sytuacja epidemiologiczna wybranych chorób zakaźnych ( fragment Oceny sytuacji epidemiologicznej woj. zachodniopomorskiego za 2011 rok). <http://wsse.szczecin.pl/docs/dns/OCENA%20Sytuacji%20Ep%202011.pdf>.
24. Czarkowski MP, Rosińska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2005 roku. *Przegląd epidemiologiczny*. 2007; (61):273–279.
25. Magdzik M. Szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i sytuacja epidemiologiczna tej choroby w krajach europejskich w latach 1990-2001. *Przegląd epidemiologiczny*. 2006; 60(2):179–184.
26. Czarkowski MP, Bobel D. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2006 roku. *Przegląd epidemiologiczny*. 2008; (62):317–324.

27. Madalinski K. Przetrawianie odporności po szczepieniach przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B. [http://www.pzh.gov.pl/przeglad\\_epimed/56-4/564\\_10.pdf](http://www.pzh.gov.pl/przeglad_epimed/56-4/564_10.pdf).
28. Stępień. Przegląd epidemiologiczny stan na 2011. [http://www.pzh.gov.pl/przeglad\\_epimed/65/Przeg%20epidem%202-2011.pdf](http://www.pzh.gov.pl/przeglad_epimed/65/Przeg%20epidem%202-2011.pdf).
29. Stępień M, Czarkowski MP. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2008 roku. *Przegląd epidemiologiczny*. 2010; (64):239–244.
30. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Główny Inspektorat Sanitarny. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/Ch\\_2009.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/Ch_2009.pdf).
31. Raport główny inspektora sanitarnego/ stan sanitarny w roku 2010. Państwowa Inspekcja Sanitarna [http://www.gis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/stan\\_sanitarny\\_kraju\\_za\\_rok\\_2010.pdf](http://www.gis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/stan_sanitarny_kraju_za_rok_2010.pdf).
32. Kuszewski K, Czarkowski MP. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2001 roku. *Przegląd epidemiologiczny*. 2003; (57):117–23.
33. Kuszewski K, Czarkowski MP. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 2002 roku. *Przegląd epidemiologiczny*. 2004; (58):123–9.
34. Rosińska M, Czarkowski MP. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w Polsce w 2007 roku. *Przegląd epidemiologiczny*. 2009; (63):245–250.
35. Juszczak J. Hepatitis B: to co najważniejsze. *Przewodnik lekarza*. 2005; (1):70–76.
36. D'Souza R, Foster GR. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2004; 97(7):318–321.
37. Liaw Y-F, Leung N, Piratvisuth T. Wytyczne APSAL. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology Int*. 2012;
38. Wytyczne EASL, Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012;
39. Coffin CS, Fung S, Mangahas M. Wytyczne CASL, Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2012; 26:911–937.
40. Wytyczne GESA, Chronic Hepatitis B (CHB) Recommendations. *Digestive health foundation*. 2010;1–60.
41. Feld JJ, Wong DKH, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 49(5 Suppl):S96–S102.
42. Narodowy Fundusz Zdrowia-HBsAg. <http://www.vis-medica.pl/diagnostyka-laboratoryjna/badania-dla-kobiet-w-ciazy/hbsag> (24.1.2013).
43. Mutants HBsAg. <http://www.abbottdiagnostics.pl/assets/pdf/Architect%20HBsAg%20Mutants%20AGF101.pdf> (24.1.2013).
44. Hepatitis B Facts: Testing and Vaccination. <http://www.immunize.org/catg.d/p2110.pdf>.
45. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. Wytyczne NIH, Management of Hepatitis B. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 150(2):104–112.
46. Chang T-T, Gish RG, De Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(10):1001–1010.
47. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(10):1011–1020.
48. Przegląd badań laboratoryjnych stosowanych w diagnostyce wątroby. Diagnostyka - Laboratoria medyczne [http://www.diag.pl/fileadmin/banery/ulotki\\_\\_plakaty/ulotki\\_lekarz/Przeglad\\_Badan\\_w\\_diagnostyce\\_watroby.pdf](http://www.diag.pl/fileadmin/banery/ulotki__plakaty/ulotki_lekarz/Przeglad_Badan_w_diagnostyce_watroby.pdf).
49. Kumar C, Gupta L, Jaiprakash B. The role of anti-Hbc IgM in screening of blood donors. *MJAFI*. 2007; (63):350–352.
50. Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, et al. New Enzyme Immunoassay for Detection of Hepatitis B Virus Core Antigen (HBcAg) and Relation between Levels of HBcAg and HBV DNA. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003; 41(5):1901–1906.
51. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50(3):661–662.
52. El Khouri M, Aparecida dos Santos. Hepatitis B: Epidemiological, immunological and serological considerations emphasizing mutation. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*. 2004; 59(4):216–224.
53. Park W, Keeffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. *Minervagastroenterol Dietol*. 2004; (50):289–303.
54. Labtest - ALT. <http://www.labtestsonline.pl/tests/ALT.html?tab=3> (24.1.2013).
55. Yuen M-F, Wong DK-H, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008; 135(4):1192–1199.
56. Hui C-K, Leung N, Shek W-H, et al. Changes in liver histology as a „surrogate” end point of antiviral therapy for chronic HBV can predict progression to liver complications. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008; 42(5):533–538.



57. Juszczak J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, et al. Wytyczne PGE HBV, Zalecenia terapeutyczne na rok 2010: leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. 2010; 64;:81–82.
58. Gastroenterological Society of Australia (GESA). Wytyczne GESA, Australian and New Zealand chronic hepatitis B Recommendations - 2nd edition 2009/2010. Digestive Health Foundation.
59. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359(23):2442–2455.
60. Juszczak J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, et al. Zalecenia terapeutyczne na rok 2010. Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego zapalenia wątroby typu B. Polska Grupa Ekspertów HBV. [http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CDsQFjAC&url=http%3A%2F%2F960.indexcopernicus.com%2Ffulltxt.php%3FICID%3D911677&ei=QepBUfyXO8G1PYKAgYgO&usq=AFQjCNFavB5Z3QSepcePevoZKR-Ym\\_uDbA&bvm=bv.43287494,d.ZWU](http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CDsQFjAC&url=http%3A%2F%2F960.indexcopernicus.com%2Ffulltxt.php%3FICID%3D911677&ei=QepBUfyXO8G1PYKAgYgO&usq=AFQjCNFavB5Z3QSepcePevoZKR-Ym_uDbA&bvm=bv.43287494,d.ZWU).
61. GESA. Wytyczne GESA, Chronic hepatitis B (CHB) Recommendations. *Digestive health foundation*. 2010;1–60.
62. Lau G, Marcellin P, Peters M. Chronic hepatitis B: a global health problem requiring coherent worldwide treatment strategies. *Hepatology International*. 2007; 1(2):316–325.
63. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2009; (50):227–242.
64. Leczenie przewlekłego wzv b, terapeutyczne programy zdrowotne 2012.
65. Juszczak J. HCV Prometeusze - ALTERNATYWA LECZENIA PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY C: NATURALNY INTERFERON alfa. [http://www.prometeusze.pl/alternatywa\\_leczenia\\_alfaferon.php](http://www.prometeusze.pl/alternatywa_leczenia_alfaferon.php).
66. Współczesna terapia przewlekłego zapalenia wątroby typu B. *Gastroenterologia Polska*. 2009;
67. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *Journal of hepatology*. 2003; 38(4):533–540.
68. Fattovich G, Zagni I, Scattoni C. Natural history of hepatitis b and prognostic factors of disease progression. *Management of patients with viral hepatitis*. 2004;203–219.
69. Zeuzem S. Wirusowe zapalenie wątroby typu B.
70. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*. 2003; 23(1):47–58.
71. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology*. 1986; 90(2):263–267.
72. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO (Baraclude). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000623/WC500051984.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000623/WC500051984.pdf).
73. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia*. 2013;
74. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO (Lamivudine Teva). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001113/WC500035751.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001113/WC500035751.pdf).
75. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO (Zeffix). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000242/WC500048387.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000242/WC500048387.pdf).
76. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO (Hespera). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000485/WC500048079.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000485/WC500048079.pdf).
77. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO (Viread). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000419/WC500051737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf).
78. FDA. Viread - highlights of prescribing information. [http://www.gilead.com/pdf/viread\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf).
79. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17(1):1–12.
80. Wells GA, Shea B, Peterson J, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) (8.2.2013).
81. Brozek J., Oxman A., Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
82. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7):e1000097.
83. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *The Lancet*. 1999; 354(9193):1896–1900.

84. Yao G, Chen C, Lu W, et al. Efficacy and safety of entecavir compared to lamivudine in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind trial in China. *Hepatology International*. 2007; 1(3):365–372.
85. 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. <http://ctr.bms.com/pdf//AI463023.pdf>.
86. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI 463027. 52-week efficacy and cumulative safety through 16-Apr-2004. <http://ctr.bms.com/pdf//AI463027.pdf>.
87. Raport FDA. Medical Review - Entekawir. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2005/21797\\_BARACLUDGE\\_medr.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/21797_BARACLUDGE_medr.PDF).
88. Chan HL-Y, Wang H, Niu J, et al. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antiviral Therapy*. 2007; 12(3):345–353.
89. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. 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 (Baltimore, Md.)*. 1999; 29(3):889–896.
90. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348(9):800–807.
91. Raport FDA. Medical Review. - Adefowir. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2002/21-449\\_Hepsera.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-449_Hepsera.cfm).
92. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, et al. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney International*. 2004; 66(3):1153–1158.
93. Rivkin AM. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(4):625–633.
94. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir df (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0102. *Hepatology*. 2007; 46:290A–291A.
95. Chen EQ, Zhou TY, Liu L, et al. A comparison of treatment with adefovir and entecavir for chronic hepatitis B in China: The 2-year results of a prospective study: Adefovir versus Entecavir for Chronic Hepatitis B. *Hepat. Mon*. 2011; 11(1735-3408 (Electronic)):27–31.
96. Doğan ÜB, Kara B, Gümürdülü Y, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2012; 23(3):247–252.
97. Guzelbulut F, Ovunc AO, Oetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59(0172-6390 (Print)):477–480.
98. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, et al. Medication nonadherence with long-term management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Dig. Dis. Sci*. 2011; 56(1573-2568 (Electronic)):2423–2431.
99. Mete B, Ceylan B, Ozgunes N, et al. Entecavir versus tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: Real-world data from the realstnull study. *Hepatology*. 2012; 56:356A.
100. Buti M, Morillas RM, Prieto M, et al. Efficacy and safety of entecavir in clinical practice in treatment-naïve Caucasian chronic hepatitis B patients. *Eur. J Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 24(1473-5687 (Electronic)):535–542.
101. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, et al. Long-term outcome in treatment-naïve HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with entecavir 0.5 mg (ETV) or adefovir 10 mg (ADV) in a real-life clinical setting. *Hepatology International*. 2010; 4(1):144.
102. Hou J, Jia J, Wei L, et al. Randomized, observational study of long-term entecavir treatment versus other standard of care nucleos(t)ide analog therapy in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B from a «real-world» clinical practice setting in China. *Hepatology*. 2012; 56:384A.
103. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, et al. Entecavir treatment for NUC naïve, field practice patients with chronic hepatitis B: excellent viral suppression and safety profile over 5 years of treatment. *63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; 9 listopad 2012; Boston, MA. .
104. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, et al. Entecavir for NUC-naïve chronic hepatitis B patients in clinical practice: long-term effectiveness from a large multicenter cohort study in 376 patients. *60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; 3 listopad 2009; Boston, MA. .
105. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, et al. Effectiveness of Entecavir for NUC-naïve, HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in clinical practice: A 2-year multicenter cohort study in 311 patients. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42:S39.
106. Lee HW, Cha BK, Yang SY, et al. 48 weeks, profound suppression correlates with greater sustained response in treatment-naïve chronic hepatitis B patients treated with entecavir. *Hepatology*. 2011; 54:1029A.

107. Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2012; 57(1600-0641 (Electronic)):508–514.
108. Papatheodoridis GV, Goulis I, Manolakopoulos S, et al. Changes of serum HBSAG levels in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients under longterm therapy with nucleos(T)ide analogue(S). *Hepatology.* 2011; 54:1054A.
109. Papatheodoridis GV, Goulis I, Manolakopoulos S, et al. Long-term entecavir (ETV) therapy improves liver stiffness measurements (LSMs) in patients with hbeag-negative chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology.* 2012; 56:380A.
110. Ridruejo E, Adrover R, Cocozzella D, et al. Effectiveness of entecavir in chronic hepatitis B NUC-naïve patients in routine clinical practice. *International journal of clinical practice.* 2011; 65(8):866–870.
111. Wong GL, Wong VW, Chan HY, et al. Undetectable HBV DNA at month 12 of entecavir treatment predicts maintained viral suppression and HBeAg-seroconversion in chronic hepatitis B patients at 3 years. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2012; 35(1365-2036 (Electronic)):1326–1335.
112. Yuen MF, Seto WK, Fung J, et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(1572-0241 (Electronic)):1264–1271.
113. Zoutendijk R, Reijnders JGP, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2011; 54(2):443–451.
114. Chotiyaputta W, Peterson C, Ditah FA, et al. Persistence and adherence to nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B. *Journal of hepatology.* 2011; 54(1):12–18.
115. Han S-H, Jing W, Mena E, et al. Adherence, persistence, healthcare utilization, and cost benefits of guideline-recommended hepatitis B pharmacotherapy. *Journal of medical economics.* 2012; 15(6):1159–1166.
116. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation.* 2005; 45(5):804–817.
117. Deterding K, Lampe N, Reijnders J, et al. Prevalence and severity of kidney dysfunction in patients with chronic hepatitis B in europe: Data from the european virgil cohort. *Journal of Hepatology.* 2011; 54:S147.
118. Gish RG, Clark MD, Kane SD, et al. Similar risk of renal events among patients treated with tenofovir or entecavir for chronic hepatitis B. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2012; 10(8):941–946; quiz e68.
119. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2009; 50(3):727–734.
120. Ha P, He T, Lim J, et al. Do Tenofovir and Entecavir affect renal function in patients with chronic hepatitis B (CHB)? A two-year observational study from a single Australian centre. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2012; 27:77–78.
121. Mauss S, Berger F, Filmann N, et al. Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B. *Journal of hepatology.* 2011; 55(6):1235–1240.
122. Seansawat K, Tanwandee T. Renal abnormality in chronic hepatitis B patients treated with oral nucleos(T)ide analogs. *Hepatology.* 2012; 56:380A–381A.
123. EMA. PUBLIC STATEMENT BARACLUDE (entecavir) Occurrence of a resistant HIV variant in a patient co-infected with HIV and HBV.
124. FDA. IMPORTANT DRUG WARNING - BARACLUDE. [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](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).
125. MHRA. 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. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2030645.pdf>.
126. Komunikat URPL - Baraclude. [http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty\\_lecznicze/PIKomunikatyArch/komunikat\\_baraclude.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/komunikat_baraclude.pdf) (16.1.2013).
127. Commissioner O of the. Drug Safety Labeling Changes - Baraclude (entecavir) Tablets and Oral Solution July 2008. WebContent, [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](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).
128. Commissioner O of the. Drug Safety Labeling Changes - Baraclude (entecavir) Tablets and Oral Solution – December 2010. WebContent, [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](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).

129. Commissioner O of the. Drug Safety Labeling Changes - Viread (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets August 2008. WebContent, [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](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).
130. EMA. Efficacy and Safety concerns regarding the co-administration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF, Viread) and didanosine (ddl, Videx). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/11/WC500014809.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500014809.pdf).
131. FDA. High Rate of Virologic Failure in Patients with HIV Infection Treated With a Once-Daily Triple NRTI Regimen containing Didanosine, Lamivudine, and Tenofovir. [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](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).
132. FDA. Early Virologic Non-Response in Patients with HIV Infection Treated With Lamivudine, Abacavir and Tenofovir. [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](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).
133. Research C for DE and. Drug Safety Labeling Changes - Viread (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets November 2008. WebContent, [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](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).
134. Commissioner O of the. Safety Information - Immune Reconstitution Syndrome. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm283152.htm> (16.1.2013).
135. Commissioner O of the. Safety Information - Viread (Tenofovir Disoproxil Fumarate) Tablets and Powder. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319017.htm> (16.1.2013).
136. Commissioner O of the. Drug Safety Labeling Changes - Hepsera (adefovir dipivoxil) Tablets - May 2008. WebContent, [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](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).
137. FDA. Safety Information - Hepsera (adefovir dipivoxil) 10 mg tablets - October 2009. WebContent, [http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm187521.htm?utm\\_campaign=Google2&utm\\_source=fdaSearch&utm\\_medium=website&utm\\_term=hepsera&utm\\_content=3](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm187521.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=hepsera&utm_content=3) (5.6.2012).
138. FDA. Safety Information - Hepsera (adefovir dipivoxil) tablets. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm296121.htm> (16.1.2013).
139. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Antiretroviral Drugs to Reduce Vertical Transmission of HIV infection. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON019571> (5.6.2012).
140. TGA. Risks of fulminant liver failure when stopping drugs for the management of hepatitis B. *Australian adverse drug reactions bulletin*. 2008; 26(6):23.
141. Dakin H, Fidler C, Harper C. 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 in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010; 13(8):934–945.
142. Wilt TJ, Shamliyan T, Shaikat A, et al. Management of chronic hepatitis B. *Evidence Report/Technology Assessment*. 2008; (174):1–671.
143. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology*. 2010; 139(4):1218–1229.
144. Dogan UB, Kara B, Gumurdulu Y, et al. Comparison of the efficiency of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide naïve patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2011; 5(1):135.
145. Heathcote E, Gane E, DeMan R, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of hbeag positive chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0103. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007; 46:861A.
146. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008; 48(3):750–758.
147. Leung N, Peng C-Y, Hann H-W, et al. 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 (Baltimore, Md.)*. 2009; 49(1):72–79.
148. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012; 143(3):619–628.e1.

149. 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. <http://ctr.bms.com/pdf//AI463022.pdf>.
150. Ren F-Y, Piao D-M, Piao X-X. A one-year trial of entecavir treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2007; 13(31):4264–4267.
151. Ahn SH, Kweon YO, Paik SW, et al. Telbivudine in combination with adefovir versus adefovir monotherapy in HBeAg-positive, lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol.Int*. 2011; (1936-0541 (Electronic)):
152. Ha M, Zhang G, Diao S, et al. Rescue Therapy for Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B: Adefovir Monotherapy, Adefovir Plus Lamivudine or Entecavir Combination Therapy. *Internal Medicine*. 2012; (51):1509–1515.
153. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg- chronic hepatitis B patients: a 4-year study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 25(1):54–60.
154. Chang T-T, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2005; 129(4):1198–1209.
155. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2006; 130(7):2039–2049.
156. Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, et al. Efficacy of adefovir add-on lamivudine rescue therapy compared with switching to entecavir monotherapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J Med.Virol*. 2010; 82(11):1835–1842.
157. Wiersma ST, McMahon B, Pawlotsky JM, et al. Wytyczne WHO, Treatment of chronic hepatitis B virus infection in resource-constrained settings: expert panel consensus (ISSN 1478-3223). *Liver International*. 2011;755–761.
158. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2012; (1527-3350 (Electronic)):
159. Wytyczne NICE, Telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B (154). *National Institute for Health and Clinical Excellence*. 2009;
160. Wytyczne NICE, Adefovir dipivoxil and peginterferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B (96). *National Institute for Health and Clinical Excellence*. 2007;1–37.
161. Wytyczne NICE , Tenofovir disoproxil for the treatment of chronic hepatitis B (173). *National Institute for Health and Clinical Excellence*. 2012;
162. Wytyczne NICE , Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B (153). National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12046/41667/41667.pdf>.
163. Dakin H, Fidler C, Harper C. 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 in Health*. 2010; 13(1524-4733 (Electronic)):934–945.

## 16. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 62.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	AK: Rozdz. 4.3.2 AN: Rozdz. 1	AK: str. 48–49 AN: str. 9–14
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
opis problemu zdrowotnego	AK: Rozdz. 2	str. 15–37
opis technologii opcjonalnych	AK: Rozdz. 3	str. 31–45
przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 5 AN: Rozdz. 1	AK: str. 54–73 AN: str. 9–14
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 4.2 i 4.3	str. 45–51
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 11	str. 115–117
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 5.1 AN: Rozdz. 3	AK: str. 57–73 AN: str. 31–45
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	AK: Rozdz. 5.1 AN: Rozdz. 3	AK: str. 57–73 AN: str. 31–45
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 4.2 i 4.3	str. 45–51
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 5.1 AN: Rozdz. 2 i 3	AK str. 57–73 AN str. 15–30 i 31–45
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	AN: Rozdz. 1.1	str. 9–19
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 5	str. 56 (Rys. 10)
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	AK: Rozdz. 5.1 AN: Rozdz. 3	AK: str. 57–73 AN: str. 38–44
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK: Rozdz. 6, 7 i 8	str. 74–96
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 10.3	str. 113–114
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

AK – dokument główny analizy klinicznej (niniejszy dokument); AN – aneks do niniejszej analizy klinicznej, stanowiący załącznik do niniejszego dokumentu.

## 17. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat PICO określający zakres analizy klinicznej .....	14
Tabela 2.	Charakterystyka faz przewlekłego WZW B [40] .....	25
Tabela 3.	Serologiczne markery zakażenia HBV i ich znaczenie kliniczne [9, 11, 51, 52] .....	27
Tabela 4.	Strategie leczenia WZW B [51] .....	33
Tabela 5.	Lekooporność krzyżowa dla najczęściej spotykanych wariantów mutacji HBV [38] .....	34
Tabela 6.	Rodzaje odpowiedzi na leczenie [38] .....	35
Tabela 7.	Najważniejsze czynniki prognostyczne progresji przewlekłego WZW B [68] .....	36
Tabela 8.	Częstość występowania działań niepożądanych – entekawir [72] .....	39
Tabela 9.	Częstość występowania działań niepożądanych – lamiwudyna [74, 75] .....	40
Tabela 10.	Częstość występowania działań niepożądanych – adefowir [76] .....	42
Tabela 11.	Częstość występowania działań niepożądanych – tenofowir [77] .....	44
Tabela 12.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania .....	48
Tabela 13.	Podsumowanie charakterystyki badań RCT dla porównania ETV vs LAM .....	59
Tabela 14.	Podsumowanie charakterystyki badań RCT dla porównania LAM vs PLC .....	61
Tabela 15.	Podsumowanie charakterystyki badania RCT dla porównania ADV vs PLC .....	63
Tabela 16.	Podsumowanie charakterystyki badania RCT dla porównania TDF vs ADV .....	64
Tabela 17.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej .....	68
Tabela 18.	Podsumowanie ocenianych punktów końcowych dla odnalezionych badań RCT .....	69
Tabela 19.	Definicje złożonych odpowiedzi na leczenie w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej .....	70
Tabela 20.	Progi detekcji HBV DNA w badaniach na populacji HBeAg(-) .....	71
Tabela 21.	Charakterystyka metodyki badań NRCT oceniających ETV względem komparatorów .....	73
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do złożonej odpowiedzi na leczenie .....	74
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej .....	75
Tabela 24.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do średniej redukcji HBV .....	75
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV z LAM w odniesieniu do odpowiedzi biochemicznej .....	75
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do odpowiedzi histologicznej .....	76
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do odpowiedzi serologicznej .....	76
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do wystąpienia dekompensacji wątroby .....	77
Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem LAM w odniesieniu do wystąpienia HCC .....	77
Tabela 30.	Zestawienie wyników dla analogów na podstawie badań RCT w odniesieniu do odpowiedzi wirusologicznej .....	78
Tabela 31.	Porównanie pośrednie analogów na podstawie badań RCT w odniesieniu do odpowiedzi biochemicznej .....	79
Tabela 32.	Porównanie pośrednie analogów na podstawie badań RCT w odniesieniu do odpowiedzi histologicznej .....	80
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do zaniku HBV DNA na podstawie badań nRCT .....	81
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem TDF w odniesieniu do zaniku HBV DNA na podstawie badań nRCT .....	82
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do średniej redukcji HBV DNA na podstawie badań nRCT .....	82

Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem TDF w odniesieniu do średniego poziomu HBV DNA na podstawie badań nRCT .....	83
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do normalizacji ALT na podstawie badań nRCT .....	83
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do serokonwersji HBsAg na podstawie badań nRCT.....	84
Tabela 39.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem TDF w odniesieniu do serokonwersji HBsAg na podstawie badań nRCT.....	84
Tabela 40.	Jakościowe podsumowanie wyników analizy klinicznej dla skuteczności terapii (wyniki po 48–52 tyg. terapii) .....	86
Tabela 41.	Ilościowe podsumowanie wyników analizy klinicznej dla skuteczności terapii (wyniki po 48–52 tyg.) .....	86
Tabela 42.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, raportowanych w badaniach RCT .....	87
Tabela 43.	Wyniki analizy bezpieczeństwa z uwzględnieniem szczegółowych zdarzeń niepożądanych w badaniach nRCT .....	89
Tabela 44.	Wyniki analizy bezpieczeństwa z uwzględnieniem szczegółowych zdarzeń niepożądanych (u $\geq$ 10% pacjentów w grupie z aktywną terapią) raportowanych w badaniach RCT.....	90
Tabela 45.	Porównanie punktów końcowych w populacji z lekoopornością i bez lekooporności.....	96
Tabela 46.	Metodyka badań nRCT opisujących efektywność rzeczywistą ETV .....	98
Tabela 47.	Charakterystyka populacji w badaniach nRCT opisujących efektywność rzeczywistą ETV .....	98
Tabela 48.	Wyniki dla zaniku HBV DNA w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą leku .....	100
Tabela 49.	Wyniki dla zaniku HBV DNA w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą leku – analiza wrażliwości .....	101
Tabela 50.	Odsetki pacjentów z normalizacją ALT w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą leku.....	101
Tabela 51.	Wyniki analizy dla ryzyka HCC i zgonu z przyczyn wątrobowych w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą leku.....	102
Tabela 52.	Wyniki analizy lekooporności w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą leku .....	103
Tabela 53.	Porównanie wyników uzyskanych w badaniach RCT i obserwacyjnych.....	104
Tabela 54.	Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	105
Tabela 55.	Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach Ha 2012 oraz Chotiyaputta 2011.....	105
Tabela 56.	Wyniki analizy w odniesieniu do <i>persistence</i> w badaniu Chotiyaputta 2011 .....	106
Tabela 57.	Wyniki analizy w odniesieniu do <i>persistence</i> w badaniu Han 2012 .....	106
Tabela 58.	Wyniki analizy w odniesieniu do <i>adherence</i> w badaniu Chotiyaputta 2011 .....	106
Tabela 59.	Wyniki analizy w odniesieniu do <i>adherence</i> w badaniu Han 2012 .....	107
Tabela 60.	Ostrzeżenia dotyczące analogów nukleozydów zawarte w ChPL .....	113
Tabela 61.	Przeglądy systematyczne dotyczące efektywności klinicznej analogów AN .....	116
Tabela 62.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej .....	134



## 18. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Budowa cząsteczki wirusa HBV [11] .....	17
Rysunek 2. Cykl replikacji wirusa HBV .....	18
Rysunek 3. Liczba nowo diagnozowanych przypadków zachorowań na WZW B w Polsce w latach 1993–2012 [18–23] .....	21
Rysunek 4. Zapadalność na WZW B w Polsce w latach 1993–2012 [18–23] .....	21
Rysunek 5. Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków zachorowań na ostre i przewlekłe WZW B w Polsce w latach 2005–2011 [25–28] .....	22
Rysunek 6. Historia naturalna i fazy przewlekłego WZW B [40] .....	25
Rysunek 7. Poziom markerów serologicznych w trakcie zakażenia HBV [2] .....	28
Rysunek 8. Cele leczenia WZW B .....	31
Rysunek 9. Kliniczne spektrum potencjalnych skutków zakażenia HBV [68] .....	37
Rysunek 10. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA .....	56
Rysunek 11. Analiza dostępności danych umożliwiających utworzenie sieci dla porównania MTC .....	65
Rysunek 12. Wyniki badań RCT w odniesieniu do odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 48 tyg. terapii .....	85
Rysunek 13. Podsumowanie wyników analizy lekooporności wśród pacjentów z bez wyjściowej lekooporności na AN .....	94
Rysunek 14. Odpowiedź wirusologiczna w zależności od przyjętego progu detekcji HBV DNA, oceniana w badaniach nRCT prezentujących efektywność rzeczywistą ETV .....	100