



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego Baraclude (entekawir),
w ramach programu lekowego:
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia
wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-15/2013

Data ukończenia: 12 września 2013 r.

Wykaz skrótów

AASLD - *American Association for the Study of Liver Diseases*
AGA - *American Gastroenterological Association*
ADV - Adefowir
AE – Analiza Ekonomiczna
AE – (ang. - *Adverse Event*) zdarzenie niepożądane
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AK – Analiza Kliniczna
ALT – (ang. - *Alanine Aminotransferase*) aminotransferaza alaninowa
AN - (ang. - *Nucleoside/nucleotide analogues*) analogi nukleozydów/nukleotydów
anty-HBe - przeciwciało skierowane przeciwko HBeAg
APASL - *The Asian Pacific Association for the Study of the Liver*
APD – Analiza Problemu Decyzyjnego
AFP – alfa-fotoproteina
AR – Analiza Racjonalizacyjna
AST – (ang. *Aspartate Aminotransferase*) aminotransferaza asparaginianowa
AW – Analiza Wnioskodawcy
AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji
bd - brak danych
BGS - *The British Society of Gastroenterology*
BIA – (ang. - *Budget Impact Analysis*) Analiza Wpływu na Budżet
CC – (ang. *Compensated Cirrhosis*) wyrównana marskość wątroby
cccDNA - (ang. *Covalently Closed Circular DNA*) kowalencyjnie zamknięty, kolisty DNA
CCT – (ang. *Clinical Controlled Trial*) kontrolowane badanie kliniczne
CG – metoda Cockcroft-Gault, służąca ocenie wskaźnika eGFR
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności
DC – (ang. *Decompensated Cirrhosis*) niewyrównana marskość wątroby
EASL - *European Association for the Study of the Liver*
eGFR – (ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*) szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA – (ang. - *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków
ETC – emtrycytabina
ETV - entekawir
FDA – (ang. - *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
ft3 - wolna trójiodotyronina
ft4 – wolna tyroksyna
GGTP – (ang. - *Gamma-Glutamyl Transpeptidase*) gamma-glutamylotransferaza
HAI – (ang. - *Histological Activity Index*) indeks aktywności histopatologicznej
HBcAg - (ang. – *HBc Antigen*) antygen rdzenia wirusa zapalenia wątroby typu B
HBsAg - (ang. – *HBs Antigen*) antygen e (HBe) wirusa zapalenia wątroby typu B
HBV - (ang. – *Hepatitis B Virus*) wirus zapalenia wątroby typu B
HBV DNA – materiał genetyczny wirusa HBV
HCC - (ang. – *Hepatocellular Carcinoma*) rak wątrobowokomórkowy
HCV - (ang. – *Hepatitis C Virus*) wirus zapalenia wątroby typu C
HepG2 – (ang. *human hepatocellular carcinoma cell line*) ludzka linia wyprowadzona z nowotworu wątroby
HDV - (ang. – *Hepatitis D Virus*) wirus zapalenia wątroby typu D
IFN - interferon
ILTS - *International Liver Transplantation Society*
ITT – (ang. *intention-to-treat analysis*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IU – (ang. - *International Unit*) jednostka międzynarodowa
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAM - lamiwudyna
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LdT – telbivudyna
LOQ – (ang. *lower limit of quantification*) najniższa norma ilościowa
MEq/ml – liczba milirównoważników substancji na 1 ml roztworu
MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MDRD – (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*) – metoda oceny poziomu eGFR
MHRA - *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*
miU – milisekunda jednostki międzynarodowej na mililitr; jednostka miary hormonów

MTC – (ang. Mixed Treatment Comparison) porównanie różnych metod leczenia

N – liczba pacjentów w badaniu

n – liczba pacjentów w grupie

NATAP - *National AIDS Treatment Advocacy Project*

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NNH – (ang. - *Number Needed to Harm*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie niekorzystnego albo uniknąć wystąpienia korzystnego badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NOS – skala oceny jakości badań nierandomizowanych Newcastle-Ottawa

NS – wynik nieistotny statystycznie

NNT – (ang. - *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OR – (ang. - *Odds Ratio*) iloraz szans

p – wartość p wskazująca na poziom istotności statystycznej

PLC – placebo

p.o. – (łac. - *per os*) doustnie

PP – (łac. *per protocol*) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania

PZW – przewlekłe zapalenie wątroby

SAEs – (ang. serious adverse events) poważne zdarzenia niepożądane

ULN – upper limit of normal

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

RB – (ang. - *Relative Benefit*) korzyść względna; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia korzystnego w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388)

RR – (ang. - *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – (ang. - *Risk Sharing Scheme*) mechanizm podziału ryzyka

SAEs – (ang. - *Serious Adverse Events*) ciężkie zdarzenie niepożądane

s.c. – (łac. - *sub cutem*) podskórnice

SCr – (ang. *serum creatinine*) stężenie kreatyniny w surowicy

SD – (ang. - *standard deviation*) odchylenie standardowe

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TDF – tenofowir

TH – test heterogeniczności

UCZ – urzędowa cena zbytu

UEGF - *United European Gastroenterology Federation*

URPLWMIpB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B

µg – mikrogram

µm - mikrometr

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	32
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	32
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	33
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	48
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	49
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	60
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	60
4. Ocena analizy ekonomicznej	63
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	63
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	68
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	74
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	76
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	77
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	77
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	77
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	77
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	78
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	78
5. Ocena analizy wpływu na budżet	80
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	84
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	84
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	87
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	87
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	88
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	88
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	88
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	89
9.1. Rekomendacje kliniczne	90
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	93
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	96
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	98
11. Opinie ekspertów.....	99
12. Kluczowe informacje i wnioski	104
13. Źródła.....	108
14. Załączniki	113

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

18.07.2013 r.,
MZ-PLR-460-18742-5/MKR/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909990619177

Wnioskowane wskazanie:

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym: Terapia przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg-), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów

Zgodnie z pismem zlecającym (po korekcie): w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■ PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■ ■ ■

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Uxbridge Business Park

Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH

United Kingdom

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Gilead Sciences International Ltd.- Hepsera (adefoviri dipivoxilum), Viread (Tenofoviri disoproxilum fumaratum)
 2. Glaxo Group Ltd.- Zeffix (lamivudinum)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909990619177, w ramach programu lekowego „**Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B entekawirem**” wpłynął do AOTM dnia 23 lipca 2013 r., pismem znak: MZ-PLA-460-18742-5/MKR/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe”
- Analiza kliniczna „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe”
- Analiza ekonomiczna „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu „e”
- Analiza wpływu na budżet „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu „e”
- Analiza racjonalizacyjna „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu „e”

oraz

- Aneks „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu „e”
- i „Streszczenie analiz farmakoekonomicznych dla leku Baraclude (entekawir) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg-), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów” (bez podania autorów).

Do dokumentacji, jako **program lekowy uzgodniony**, dołączono również projekt programu lekowego „**Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)**”. Jako, że projekt tego programu różni się treścią od projektu programu jednolekowego wskazanego w piśmie zlecającym, zwrócono się do MZ drogą elektroniczną z prośbą o wyjaśnienie. W następstwie, w dniu 7 sierpnia 2013 r., wpłynęła do AOTM korekta zlecenia, pismem znak: MZ-PLR-460-18742-6/MKR/13, wskazująca jako program wnioskowany program wielolekowy - „**Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)**”. Tym samym, przekazany do oceny program lekowy różni się od programu obecnie już funkcjonującego w dwóch miejscach:

- w punkcie 6.2. w ten sposób, że obecnie u pacjentów HBeAg (-) leczenie rozpoczyna się od lamiwudyny, a zgodnie z programem proponowanym leczenie pacjentów HBeAg (-) należałoby rozpoczynać od entekawiru 0,5 mg lub lamiwudyny;
- w punkcie 3.2. w części „Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu” do zapisu „oznaczenie antygenu HBe” dodano w nawiasie „nie jest konieczne w przypadku rozpoczęcia leczenia entekawirem”.

Wnioskodawca, w piśmie z dnia 22 sierpnia 2013 r., podkreślił, że w/w modyfikacje w obecnie obowiązującym programie zostały zaproponowane w związku z pismem MZ do wnioskodawcy z dnia 5 lipca 2013 r., znak MZ-PLA-460-12499-767/LP/13, zgodnie z którym MZ preferuje wprowadzenie zmian do obecnie obowiązującego programu lekowego zamiast tworzenia odrębnego programu dla entekawiru.

Ocena jest zatem prowadzona zgodnie ze skorygowanym pismem zlecającym. Przedłożone analizy HTA były zgodne z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań i nie wymagały uzupełnień.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Baraclude (entekawir) był wcześniej oceniany przez Agencję Technologii Medycznych w czerwcu 2009 r. w związku z wnioskiem o zmianę finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. Rada Konsultacyjna odniosła się pozytywnie do rozszerzenia wskazań zastosowań entekawiru z leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B w oporności na lamiwudynę do stosowania w terapii pierwszoliniowej. Ocena dotyczyła szerszej niż wnioskowana populacji, obejmującej wszystkich pacjentów z przewlekłym WZW B wcześniej nieleczonych lekami przeciwwirusowymi, bez względu na oznaczenie antygenu HBe.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Entekawir (Baraclude®) w leczeniu pierwszoliniowym przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwwirusowymi	Stanowisko RK nr 55/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego entekawir (Baraclude®) w leczeniu pierwszoliniowym przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwwirusowymi, pod warunkiem istotnego obniżenia kosztu leku, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p>Uzasadnienie: Entekawir ma udowodnioną efektywność kliniczną w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwwirusowymi, jednocześnie zdecydowanie rzadziej niż lamiwudyna powoduje oporność wirusa na leczenie. Wobec braku wiarygodnego uzasadnienia w analiza ekonomicznych wysokiego kosztu terapii entekawirem, preparat może być finansowany w leczeniu pierwszoliniowym w terapeutycznym programie zdrowotnym, pod warunkiem istotnego obniżenia kosztu leku.</p>

www.aotm.gov.pl

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W 2008 r. Rada Konsultacyjna wydała pozytywną uchwałę w sprawie stosowania lamiwudyny oraz tenofoviru w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”. Ponadto, w sierpniu 2012 r. lamiwudyna podlegała ocenie Rady Przejrzystości, ale we wskazaniu innym niż wnioskowane (stosowanie we wskazaniu *off-label*: u pacjentów po przeszczepach oraz poddawanych chemioterapii), z tego względu wnioski z oceny nie będą prezentowane w niniejszej AWA.

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji w sprawie refundacji adefowiru.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
lamiwudyna			
Lamiwudyna w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.	Uchwała RK nr 8/03/2008 z dnia 17 marca 2008 r.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych lamiwudyny (Zeffix®) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Lamiwudyna powinna być nadal finansowana ze środków publicznych w ramach monitorowanego programu terapeutycznego.	-

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań klinicznych wskazują, że skuteczność lamiwudyny stosowanej u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B nie różni się od skuteczności interferonu alfa 2a. Jest ona natomiast bezpieczniejsza i koszt terapii jest mniejszy. Wobec tego celowe jest finansowanie jej ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Konieczność przestrzegania określonych kryteriów stosowania poszczególnych leków oraz monitorowania terapii sprawiają, iż pożądane jest stosowanie lamiwudyny w ramach programu terapeutycznego.</p>	
tenofowir			
<p>Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir.</p>	<p>Stanowisko RK nr 56/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 45/2011 Prezesa Agencji Technologii Medycznych z dnia 27 czerwca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie z programem, wskazaniem do stosowania tenofowiru jest nieskuteczność wcześniej stosowanego interferonu albo przeciwwskazania do jego stosowania. Tenofowir wykazuje skuteczność działania porównywalną z już refundowanymi komparatorami, ma natomiast mniejszy potencjał wywołania lekooporności.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Tenofowir, jako jedyny spośród dostępnych analogów nukleot(z)ydowych nie powoduje lekooporności, wg doniesień w 4-letnim horyzoncie czasowym. Nie można jednak założyć, że niski odsetek lekooporności powstającej w wyniku mutacji wirusa utrzyma się w dłuższym okresie obserwacji. Zarówno w populacji łącznej, jak i w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na obecność HBeAg, tenofowir jest terapią dominującą wobec komparatorów, co oznacza, że jego stosowanie pozwala uzyskać lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach terapii.</p> <p>Z analiz wrażliwości uwzględniających leczenie sekwencyjne wynika, że wcześniejsze umieszczenie tenofowiru w sekwencji leczenia WZW typu B może powodować lepsze efekty zdrowotne oraz niższe koszty w porównaniu z identyczną sekwencją, uwzględniającą jednak późniejsze rozpoczęcie terapii tenofowirem. Koszty rocznej terapii tenofowirem wskazują, że decyzja o finansowaniu wnioskowanej terapii ze środków publicznych może spowodować nieznaczny spadek prognozowanych wydatków płatnika publicznego na leki przeciwwirusowe z grupy analogów nukleozydowych.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD 10: B18.1. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby B bez wirusa delta

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B to przewlekła (>6 mies.) choroba wątroby, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi, wywołana przetrwałym zakażeniem HBV.

Epidemiologia

Liczba przewlekłe zakażonych HBV w Polsce wynosi ok. 700 tys. osób, z przewagą płci męskiej (Szczekliki 2011).

Zapalenie wątroby typu B przez wiele lat stanowiło poważny problem społeczny w Polsce z najwyższym na skalę europejską wskaźnikiem zapadalności, który do roku 1993 wynosił 35/100 000 mieszkańców. Implementacja programów profilaktyki oraz poprawa jakości świadczonych usług szpitalnych pozwoliły w przeciągu 10 lat na istotną redukcję liczby nowych zachorowań (do ok. 5 przypadków na 100 000 osób). Niemniej w 2005 roku zaobserwowano, że gwałtowny spadek wskaźników epidemiologicznych uległ stabilizacji i dalsza znaczna redukcja na drodze realizowanych programów nie jest spodziewana. Zgodnie z danymi publikowanymi przez Główny Inspektorat Sanitarny rocznie diagnozowanych jest ponad 1,5 tys. nowych przypadków zachorowań, z czego przypadki przewlekłe stanowią przeważającą większość (1,3-1,4 tys. nowych rozpoznań).

Etiologia i patogeneza

HBV należy do rodziny *Hepadnaviridae* (8 genotypów, A-H z dominacją A). Powielanie DNA HBV odbywa się na matrycy RNA poprzez aktywność RNA-zależnej polimerazy DNA o cechach rewertyzy. W procesie replikacji powstaje dwuniciowy kolisty cccDNA (ang. *covalently closed circular DNA*), który jest bardzo odporny na leki przeciwwirusowe.

Na powierzchni HBV znajduje się m.in. glikoproteina „s” (HBsAg), a w rdzeniu zawierającym DNA HBV i polimerazę DNA – materiał antygenowy HBcAg. Zakażony hepatocyt wytwarza niezakaźne cząstki HBsAg oraz kompletne, zakażone wirony w proporcji od 1000:1 do 10 000:1. Cząsteczka HBsAg ma wspólną determinantę antygenową „a”, której towarzyszą cztery inne (d, y, w, r); na tej podstawie wyróżniono kilka podtypów HBsAg, co ma niekiedy znaczenie w interpretacji wyników badania serologicznego. Oprócz kompletnych wironów i HBsAg we krwi, płynach ustrojowych i wydzielinach znajduje się także HBeAg pochodzący ze wspólnej z HBcAg cząsteczki białkowej (**niektóre mutanty nie wytwarzają HBeAg**). W surowicy nie występuje natomiast HBcAg, który jest zlokalizowany tylko wewnątrz hepatocytów. HBeAg oraz DNA HBV są markerami intensywnej replikacji wirusa i dużej zakaźności chorego.

Zakażenie HBV jest związane z syntezą przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wirusa: anty-HBc w klasie IgM i IgG, anty HBe oraz anty HBs. Powstające z ich udziałem kompleksy immunologiczne (zwłaszcza HBsAg-anty-HBs) są przyczyną niektórych pozawątrobowych objawów i powikłań WZW typu B (np. guzkowe zapalenie tętnic, kłębuszkowe zapalenie nerek).

Czynniki i grupy ryzyka (u ok. 30% chorych nie stwierdza się znanych czynników ryzyka):

- 1) bliski kontakt z chorym na ostre lub przewlekłe WZW typu B (wspólne mieszkanie, partner seksualny);
- 2) inwazyjne procedury diagnostyczne lub lecznicze, leczenie preparatami krwi, hemodializa;
- 3) wielu partnerów seksualnych;
- 4) uzależnienie od narkotyków dożylnych;
- 5) homoseksualizm męczyzn;
- 6) narażenie zawodowe na kontakt z krwią i płynami ustrojowymi (pracownicy służby zdrowia);
- 7) personel instytucji opiekuńczych dla osób umysłowo upośledzonych;
- 8) więźniowie.

Rozwój przewlekłego zapalenia wątroby jest związany ze zbyt słabą, nieadekwatną do potrzeb eradykacji HBV odpowiedzią immunologiczną na jego antygeny, przede wszystkim na HBcAg i HBeAg. W zakażeniach przewlekłych DNA HBV występuje w formie zintegrowanej z genomem hepatocyta i innych komórek. HBV jest wirusem onkogennym – przewlekłe zakażenie powoduje raka wątrobowokomórkowego. Jego rozwój ma związek z białkiem X, produktem genomu HBV o własnościach aktywujących transkrypcję DNA.

Czynniki sprzyjające przejściu ostrego WZW typu B w zapalenie przewlekłe:

- 1) zakażenie okołoporodowe lub we wczesnym dzieciństwie;
- 2) duża dawka zakażająca (liczba cząsteczek wirusa wywołujących zakażenie);
- 3) bezzółtaczkowy przebieg ostrego okresu choroby;
- 4) łagodny przebieg ostrego okresu choroby;
- 5) mała aktywność ALT w ostrym okresie choroby;
- 6) płeć męska;
- 7) starszy wiek;
- 8) immunosupresja;
- 9) stosowanie glikokortykosteroidów w okresie objawów zwiastunowych i rozwiniętej choroby.

Obraz kliniczny

Okres wylegania wirusa HBV szacuje się na okres od 4 tyg. do 6 mies., przy czym zazwyczaj jest to od 60 do 120 dni. W większości przypadków rozwojowi choroby nie towarzyszą żadne dolegliwości, a jeżeli występują, są bardzo niespecyficzne i ograniczają się do obniżonego nastroju lub zmęczenia oraz żółtaczki, która występuje tylko w niektórych przypadkach przewlekłego WZW B.

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.

W badaniu przedmiotowym częste jest nieznaczne powiększenie wątroby. Powiększenie śledziony może wystąpić po wielu latach jako jeden z wczesnych objawów nadciśnienia wrotnego. U niektórych pacjentów pierwsze objawy związane są z rozwiniętą już marskością wątroby lub z pozawątrobowymi powikłaniami związanymi z obecnością kompleksów immunologicznych (guzkowe zapalenie tętnic, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych, kłębuszkowe zapalenie nerek). Okresowe obostrzenia mogą przypominać ostre WZW.

Diagnostyka

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.

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest trwały zanik HBV, a następnie eliminacja HBsAg w celu zapobieżenia rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

Do leczenia kwalifikuje się wszystkich chorych przed chemioterapią przeciwnowotworową lub immunosupresją lub w jej trakcie, u których stwierdzono HBsAg lub tylko anty-HBc, nawet przy niewykrywalnym DNA HBV.

Leczenie farmakologiczne:

- 1) interferony α (s.c., nie indukują oporności HBV): IFN- α 2a, IFN- α 2b i pegylowany (PegIFN- α 2a).
Przeciwwskazania: choroby autoimmunologiczne (w tym nieleczona nadczynność tarczycy), duża depresja (niepoddająca się leczeniu), zaawansowana niewydolność serca, niewyrównana marskość wątroby, stan po przeszczepieniu narządu, małopłytkowość ($<100\ 000/\mu\text{l}$), ciąża. Działania niepożądane: najczęściej objawy grypopodobne, zmęczenie, pogorszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała, zwiększona utrata włosów, rzadkiej efekty mielosupresyjne (neutropenia, małopłytkowość), lęk, rozdrażnienie, depresja (także myśli samobójcze).
- 2) nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (analogi nukleozydów/nukleotydów – AN; stosowane p.o.): adefowir, entekawir, lamiwudyna, telbivudyna i tenofowir. Z reguły są dobrze tolerowane, jedynie w przypadku adefowiru i tenofowiru występuje

(rzadko) nefrotoksyczność (konieczne jest monitorowanie czynności nerek, szczególnie podczas terapii tenofowirem).

Zasady i czas trwania leczenia wg Szczeklik 2011:

Leczenie PegIFN- α 2a prowadzi się przez 48 tygodni (jedna iniekcja tygodniowo). **Wybór leku z grupy AN powinien uwzględniać 2 główne kryteria: szybką i głęboką supresję wirerii oraz nieindukowanie oporności HBV.** Według aktualnych wytycznych takimi lekami są **entekawir i tenofowir**. Oporność na entekawir po kilku latach stosowania nieznacznie przekracza 1%, natomiast do tej pory nie opisano oporności na tenofowir.

- 1) U chorych dotychczas nieleczonych stosuje się monoterapię PegIFN- α 2a lub AN (entekawirem, tenofowirem lub telbivudyną). W razie niepowodzenia leczenia PegIFN- α 2a stosuje się AN (i odwrotnie).
- 2) W przypadku podejrzenia lekooporności u pacjentów leczonych AN konieczne są badania w kierunku swoistych mutacji HBV. U chorych dotychczas leczonych lamiwudyną należy, w razie pojawienia się oporności, odstawić ten lek i zastosować tenofowir lub PegIFN- α 2a (w ostateczności, gdy niedostępne – entekawir lub adefowir, ewentualnie możliwa jest terapia skojarzona lamiwudyną i adefowirem).
- 3) U chorych z wyrównaną marskością wątroby (kategoria A wg Childa i Pugh'a), niezależnie od nasilenia wirerii HBV, zaleca się entekawir lub tenofowir.
- 4) U chorych z wywiadem niewyrównania czynności wątroby (kategoria B i C wg Childa i Pugh'a) oraz zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby lub po przeszczepie stosuje się bezterminowo entekawir lub tenofowir.
- 5) Leczenie należy kontynuować (z wyjątkiem pkt 4) do uzyskania eliminacji HBsAg, ale w przypadku stosowania PegIFN- α 2a nie krócej niż 48 tyg. Ponieważ uzyskanie zaniku HBsAg jest trudne (po kilku latach leczenia udaje się u kilku procent chorych leczonych AN), to leczenie należy planować na kilka lat; nie da się obecnie określić na jak długo.
- 6) U kwalifikujących się do leczenia przeciwwirusowego pacjentów przed chemioterapią przeciwnowotworową lub leczeniem immunosupresyjnym stosowanym z jakiegokolwiek przyczyny należy rozpocząć leczenie AN i kontynuować je do czasu zakończenia chemioterapii lub immunosupresji, chyba że wcześniej dojdzie do eliminacji HBV (ujemny wynik badania surowicy w kierunku DNA HBV 2 razy w odstępie 12 tyg.). W tej sytuacji klinicznej najlepiej udokumentowana jest skuteczność lamiwudyny, lecz coraz więcej danych wskazuje na podobne efekty innych AN.

Przebieg naturalny i rokowanie

Cechuje się osobniczą zmiennością i powolnym postępowaniem zmian, zależy od dynamiki włóknienia, które prowadzi do marskiej przebudowy miększu wątroby. Przebieg jest fazowy: po fazie tolerancji immunologicznej (markery: HBsAg(+), HBeAg(+), duże nasilenie wirerii HBV [$>10^5$ kopii DNA/ml, co koreluje z większą ilością cccDNA w jądrach hepatocytów]) dochodzi do zaostrzenia zmian zapalnych i martwiczych w wątrobie (obstrzenie), objawiających się zwiększeniem aktywności ALT i obrazem klinicznym przypominającym zapalenie ostre. Stan ten może trwać przez wiele tygodni lub miesięcy (faza immunoeliminacji). W tym czasie może się nasilić włóknienie wątroby i pogorszeniu ulega czynność wątroby. U niektórych chorych (8-12% rocznie) dochodzi wówczas do serokonwersji w układzie „e” z wytworzeniem przeciwciał anti-HBe i eliminacją HBeAg, co wiąże się ze zmniejszeniem wirerii HBV ($<10^5$ kopii DNA/ml). Po serokonwersji normalizuje się aktywność ALT. Możliwa jest jednak reserokonwersja. Wyjątkowo bez leczenia dochodzi do zaniku HBsAg z wytworzeniem przeciwciał anti-HBs ($<1\%$ zakażonych/rok). W razie utrzymywania się aktywnego zakażenia może dochodzić do okresowych obstrzeń.

Poważne powikłania (marskość, niewydolność wątroby, rak wątrobowokomórkowy) rozwijają się u 15-40% przewlekłe zakażonych HBV. W ciągu 5 lat umiera 14-20% chorych z wyrównaną marskością, a z niewyrównaną – od 70% do $>80\%$.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego [źródło: wniosek o objęcie refundacją, ChPL Baraclude]

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Baraclude, 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk (3 blistry po 10 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blisterach Al/Al podzielonych na dawki pojedyncze), kod EAN 13: 5909990619177
Substancja czynna	entekawir
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Entekawir, analog guanozyny, wykazujący aktywność hamującą polimerazę HBV, ulega fosforylacji do aktywnej postaci trifosforanu (TP), której wewnątrzkomórkowy okres półtrwania wynosi 15 godzin. Przez konkurowanie z naturalnym substratem – tri fosforanem deoksyguanozyny, entekawir-TP hamuje trzy aktywności polimerazy wirusowej: (1) inicjację polimerazy HBV, (2) odwrotną transkrypcję ujemnej nici DNA z pregenomowego RNA i (3) syntezę dodatknej nici DNA HBV. Stała K_i entekawiru-TP w odniesieniu do polimerazy DNA HBV wynosi 0,0012 μM . Entekawir-TP jest słabym inhibitorem komórkowej polimerazy DNA α , β i δ ze stałą K_i wynoszącą od 18 do 40 μM . Ponadto ekspozycja na wysokie dawki entekawiru nie ma istotnego wpływu na polimerazę γ ani na syntezę mitochondrialnego DNA w komórkach HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [źródło: strona EMA; ChPL Baraclude]

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. i 2. 28.06.2006 r.
Wnioskowane wskazanie	Terapia przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg-), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka wynosi 0,5 mg raz na dobę, podawana przed posiłkiem lub po posiłku
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym, które szerzej definiuje populację docelową dla entekawiru. Wskazanie rejestracyjne to: Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) u osób dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> z wyrównaną czynnością wątroby, stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i (lub) zwłóknieniem wątroby z niewyrównaną czynnością wątroby. Wskazanie rejestracyjne, zarówno w przypadku wyrównanej czynności wątroby, jak i niewyrównanej czynności wątroby, opiera się na danych z badań klinicznych u pacjentów nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów z zakażeniem HBV i dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą spośród wymienionych: krospowidon, laktoza jednowodna, stearynian magnezu, celuloza mikrokrystaliczna, powidon, dwutlenek tytanu, hypromeloza, makrogol 400, polisorbát 80 (E433)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Zgodnie z zapisami programu lekowego, terapię z wyboru stanowią interferony. Preferowanym preparatem jest PegIFN α -2a, pozostałe interferony podaje się jedynie w szczególnych przypadkach. W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do interferonów terapię kolejnego rzutu stanowią analogii nukleotydów/nukleozydów. U pacjentów HBeAg(+) leczenie AN rozpoczyna się od entekawiru, adefowiru (zastosowanie *off-label* od zmian w rejestracji w maju 2013 r.) lub tenofowiru, natomiast pacjentom HBeAg(-) podawana jest w pierwszej kolejności **lamiwudyna**, której stosowanie w tym wskazaniu posiada status *off label*, po zmianach w rejestracji które miały miejsce w 2010 r. Jeżeli u pacjenta HBeAg(-) zostanie stwierdzona nieskuteczność lamiwudyny, dopiero wówczas możliwe jest zastosowanie jednego z pozostałych AN (entekawir, adefowir lub tenofowir).

Maksymalny czas trwania terapii interferonami wynosi 48 tygodni. Pacjenta należy wyłączyć z terapii interferonem, jeżeli po 12 tygodniach leczenia spadek poziomu wirerii HBV DNA był nie większy niż 1 log₁₀, jeśli wystąpiła nietolerancja lub nadwrażliwość na lek albo ujawniła się któraś z chorób lub stanów wykluczających stosowanie interferonów.

Wyznacznikiem czasu trwania terapii AN jest odpowiedź na leczenie, którą ocenia się po 12 i 24 tygodniach terapii. Jeżeli poziom HBV DNA obniżył się o przynajmniej 1 log₁₀, po 12 tygodniach lub nie jest wykrywalny, to należy kontynuować leczenie. W przeciwnym razie należy zmienić lek na inny dostępny w ramach programu. W uzasadnionych przypadkach leczenie określonym AN może być kontynuowane do 24 tygodnia, do ponownej oceny skuteczności.

W przypadku pacjentów HBeAg(-) wcześniej nieleczonych, u których zastosowano lamiwudynę, spadek wirerii HBV DNA ocenia się w 24 tygodniu. Jeśli spadek ten wynosi ≥ 1 log₁₀, dalsza terapia jest wskazana i powinna być kontynuowana do stwierdzenia niewykrywalnego HBV DNA w 48 tygodniu.

Stosowany AN należy zmienić w przypadku wykształcenia lekooporności lub przy braku adherencji pacjenta do leczenia.

W razie wyczerpania opcji terapeutycznych i nieosiągnięcia nieoznaczalnej wirerii HBV DNA, należy rozważyć leczenie kombinacyjne dwoma preparatami z grupy AN albo interferonem. Przed rozpoczęciem takiego leczenia należy uzyskać pozytywną opinię konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych oraz akceptację krajowego konsultanta w dziedzinie chorób zakaźnych.

Dalszej terapii można zaprzestać u pacjentów leczonych przynajmniej rok, u których stwierdzono serokonwersję w układzie HBs lub uzyskano dwukrotnie ujemny wynik oznaczenia HBV DNA w badaniach wykonanych w co najmniej 3-miesięcznym odstępie czasowym. W przypadku pacjentów z marskością wątroby lub po przeszczepie narządu, terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych.

Inne niż wnioskowana prezentacje produktu leczniczego Baraclude (entekawir) dopuszczone do obrotu w Polsce to:

- Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5909990619160;
- Baraclude (entekawir), 1 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5909990619184;
- Baraclude (entekawir), 1 mg, tabletki powlekane, 30 (3 x 10) tabl., kod EAN: 5909990619191;
- Baraclude (entekawir), 0,05 mg/ml, roztwór doustny, 1 butelka 210 ml + łyżka miarowa, kod EAN: 5909990619207.

[źródło: obwieszczenie Prezesa URPL]

Status rejestracyjny w Stanach Zjednoczonych


Dnia 29 marca 2005 roku FDA zatwierdziła produkt leczniczy Baraclude (entekawir) w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B wśród osób dorosłych ze stwierdzoną czynną replikacją wirusa oraz trwale podwyższoną aktywnością aminotransferaz (ALT lub AST) lub histologicznie potwierdzoną aktywnością choroby.

[źródło: strona FDA]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [źródło: wniosek o objęcie refundacją]

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

Grupa limitowa	Odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego [projekt programu lekowego].

Nazwa programu	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)	
Cel programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poprawa jakości oraz wydłużenie czasu przeżycia chorych z WZW B; 2. Zapobieganie rozwojowi następstw zakażenia HBV, w tym marskości i jej powikłań oraz raka wątrobowokomórkowego (HCC) stanowiących zagrożenie życia pacjenta; 3. Zmniejszenie ryzyka rozprzestrzeniania zakażenia HBV. 	
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1.1. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA w surowicy oraz antygenu HBs przez czas dłuższy niż 6 miesięcy oraz spełniający dwa spośród trzech poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> 1. Poziom wirerii HBV DNA powyżej 2000 IU/mL dla osób HBe (-) i powyżej 20 000 IU/mL dla osób HBe (+); 2. Aktywność AIAT przekraczająca górną granicę normy w co najmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym niż trzy miesiące i nie dłuższym niż 12 miesięcy; 3. Zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby; w uzasadnionych przypadkach w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględnić nieinwazyjne metody badania o potwierdzonej naukowo wiarygodności diagnostycznej: <ol style="list-style-type: none"> a. Badanie elastograficzne, fibroskan, b. Badanie metodą fibro test 1.2. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy z marskością wątroby oraz z wykrywalnym HBV DNA niezależnie od poziomu transaminaz (świadczeniobiorcy z niewyrównaną marskością wątroby są leczeni w trybie pilnym, z zastrzeżeniem wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby). 1.3. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy oczekujący na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu wirerii HBV DNA i stwierdzonego poziomu aktywności AIAT. 	
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. niewyrównana marskość wątroby; 2. ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa; 3. niewyrównana cukrzyca insulinozależna; 4. choroby o podłożu autoimmunologicznym, z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1); 5. niewyrównana nadczynność tarczycy; 6. retinopatia (po konsultacji okulisty); 7. padaczka (po konsultacji neurologicznej); 8. czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających; 9. ciąża lub karmienie piersią; 10. czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej); 11. choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej); 12. inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. 	
Dawkowanie i sposób podawania	Interferony: <ol style="list-style-type: none"> 1. interferon pegylowany alfa-2a (roztwór do wstrzykiwań): 135 µg/0,5 ml oraz 180 µg/0,5 ml; 2. interferon rekombinowany alfa-2a: <ol style="list-style-type: none"> a. ampułkostrzykawki zawierające 3 mln j.m./0,5 ml b. ampułkostrzykawki zawierające 6 	Analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe: <ol style="list-style-type: none"> 1. lamiwudyna – tabletki po 100 mg – raz dziennie 1 tabletką; 2. entekawir: <ol style="list-style-type: none"> a. tabletki po 0,5 mg – raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio nieleczonych analogami

	<p>mln j.m./0,5 ml c. ampułkostrzykawki zawierające 9 mln j.m./0,5 ml</p> <p>3. interferon rekombinowany alfa-2b – wielodawkowy automatyczny dozownik po 18 MIU, 30 MIU lub 60 MIU, zawierający 1,2 mln roztworu o stężeniu 15 mln j.m./ml (6 dawek po 3 mln j.m.) lub 25 mln j.m./ml (6 dawek po 5 mln j.m.) lub 50 mln j.m./ml (6 dawek po 10 mln j.m.);</p> <p>4. naturalny interferon leukocytny: a. ampułki po 3 000 000 j.m. b. ampułki po 6 000 000 j.m.</p> <p>Interferony dawkuje się zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. Czas leczenia interferonami nie może przekroczyć 48 tygodni.</p>	<p>nukleozydowymi lub nukleotydowymi, b. tabletki po 1,0 mg – raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio leczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi;</p> <p>3. adefowir – tabletki po 10,0 mg – raz dziennie 1 tabletką;</p> <p>4. tenofowir – tabletki po 245 mg – raz dziennie 1 tabletką.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>Monitorowanie leczenia interferonem:</p> <ol style="list-style-type: none"> W dniu rozpoczęcia terapii: <ol style="list-style-type: none"> Morfologia krwi, Oznaczenie poziomu AIAT, Czas lub wskaźnik protrombinowy, Oznaczenie stężenia kreatyniny, Oznaczenie poziomu AFP, W 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> Morfologia krwi, Oznaczenie poziomu AIAT; W 4, 12, 24, 48 tygodniu – oznaczenie stężenia kreatyniny; W 12 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> Poziom wirerii HBV DNA, Oznaczenie antygenu HBsAg; W 24, 48 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> Oznaczenie antygenu HBs, HBe Oznaczenie przeciwciał anti-HBe, Poziom wirerii HBV DNA; W 12, 24, 36, 48 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> Oznaczenie poziomu TSH, Oznaczenie poziomu FT4 lub FT3; W 48 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> Proteinogram, Czas lub wskaźnik protrombinowy; Oznaczenie poziomu AFP, USG jamy brzusznej. 	<p>Monitorowanie leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów:</p> <ol style="list-style-type: none"> W dniu rozpoczęcia terapii: <ol style="list-style-type: none"> Morfologia krwi, Oznaczenie poziomu AIAT, Czas lub wskaźnik protrombinowy, Oznaczenie stężenia kreatyniny, Oznaczenie poziomu AFP, W 4, 12, 24, 48 tygodniu: <ol style="list-style-type: none"> Oznaczenie stężenia kreatyniny, Morfologia krwi, Oznaczenie poziomu AIAT; W 12 tygodniu – poziom wirerii HBV DNA; W 24 i następnie co 24 tygodnie: <ol style="list-style-type: none"> Oznaczenie antygenu HBs Oznaczenie antygenu HBe Oznaczenie przeciwciał anti-HBe, Poziom wirerii HBV DNA, Oznaczenie lekooporności przy jej podejrzeniu; W 48 tygodniu i następnie co 48 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> Czas lub wskaźnik protrombinowy, Proteinogram, Oznaczenie poziomu AFP, USG jamy brzusznej.
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> Serokonwersji w układzie „s” lub Dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy. 	

Zgodnie z zapisami programu lekowego, terapię z wyboru stanowią interferony. Preferowanym preparatem jest PegIFN α -2a, pozostałe interferony podaje się jedynie w szczególnych przypadkach. W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do interferonów terapię kolejnego rzutu stanowią analogii nukleotydów/nukleozydów. U pacjentów HBeAg(+) leczenie AN rozpoczyna się od entekawiru, adefowiru (zastosowanie *off-label* od zmian w rejestracji w maju 2013 r.) lub tenofowiru, natomiast pacjentom HBeAg(-) podawana jest w pierwszej kolejności **lamiwudyna**, której stosowanie w tym wskazaniu posiada status *off label*, po zmianach w rejestracji które miały miejsce w 2010 r. Jeżeli u pacjenta HBeAg(-) zostanie stwierdzona nieskuteczność lamiwudyny, dopiero wówczas możliwe jest zastosowanie jednego z pozostałych AN (entekawir, adefowir lub tenofowir).

Maksymalny czas trwania terapii interferonami wynosi 48 tygodni. Pacjenta należy wyłączyć z terapii interferonem, jeżeli po 12 tygodniach leczenia spadek poziomu wirerii HBV DNA był nie większy niż 1 log₁₀,

jeśli wystąpiła nietolerancja lub nadwrażliwość na lek albo ujawniła się któraś z chorób lub stanów wykluczających stosowanie interferonów.

Wyznacznikiem czasu trwania terapii AN jest odpowiedź na leczenie, którą ocenia się po 12 i 24 tygodniach terapii. Jeżeli poziom HBV DNA obniżył się o przynajmniej 1 log₁₀, po 12 tygodniach lub nie jest wykrywalny, to należy kontynuować leczenie. W przeciwnym razie należy zmienić lek na inny dostępny w ramach programu. W uzasadnionych przypadkach leczenie określonym AN może być kontynuowane do 24 tygodnia, do ponownej oceny skuteczności.

W przypadku pacjentów HBeAg(-) wcześniej nieleczonych, u których zastosowano lamiwudynę, spadek wirerii HBV DNA ocenia się w 24 tygodniu. Jeśli spadek ten wynosi $\geq 1 \log_{10}$, dalsza terapia jest wskazana i powinna być kontynuowana do stwierdzenia niewykrywalnego HBV DNA w 48 tygodniu.

Stosowany AN należy zmienić w przypadku uzyskania wyniku lekooporności lub przy braku adherencji pacjenta do leczenia

W razie wyczerpania opcji terapeutycznych i nieosiągnięcia nieoznaczalnej wirerii HBV DNA, należy rozważyć leczenie kombinacyjne dwoma preparatami z grupy AN albo interferonem. Przed rozpoczęciem takiego leczenia należy uzyskać pozytywną opinię konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych oraz akceptację krajowego konsultanta w dziedzinie chorób zakaźnych.

Dalszej terapii można zaprzestać u pacjentów leczonych przynajmniej rok, u których stwierdzono serokonwersję w układzie HBs lub uzyskano dwukrotnie ujemny wynik oznaczenia HBV DNA w badaniach wykonanych w co najmniej 3-miesięcznym odstępie czasowym. W przypadku pacjentów z marskością wątroby lub po przeszczepie narządu, terapie należy stosować bez ograniczeń czasowych.

Przekazany do oceny program lekowy różni się od programu obecnie już funkcjonującego w dwóch miejscach:

- w punkcie 6.2. w ten sposób, że obecnie u pacjentów HBeAg (-) leczenie rozpoczyna się od lamiwudyny, a zgodnie z programem proponowanym leczenie pacjentów HBeAg (-) należałoby rozpoczynać od entekawiru 0,5 mg lub lamiwudyny;

- w punkcie 3.2. w części „Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu” do zapisu „oznaczenie antygenu HBe” dodano w nawiasie „nie jest konieczne w przypadku rozpoczęcia leczenia entekawirem”.

Uwagi zgłoszone przez ekspertów klinicznych do projektu PL

„Niestety przedstawiony projekt Programu Lekowego był tworzony w oparciu o przesłanki pozamerytoryczne. Program zawiera ponadto niedopuszczalne błędy, co powoduje, że jego wdrożenie w praktyce klinicznej może być groźne dla pacjenta i wymaga od lekarza postępowania niezgodnego z wiedzą medyczną. Oto przykłady:

- ust. 7 dopuszcza możliwość stosowania terapii skojarzonej dwoma analogami nukleozydowymi. Co oznacza na przykład skojarzenie lamiwudyna + entekawir, które powinno być traktowane jako błąd w sztuce medycznej i jest niedopuszczalne ze względu na podobny profil odporności dwóch leków z tej samej grupy. Skojarzona terapia zgodnie z rekomendacjami eksperckimi polegająca na łączeniu analogu nukleozydowego i analogu nukleotydowego (na przykład entekawir + tenofowir lub lamiwudyna + adefowir) powinna być polecana w stanach odporności na monoterapię zwłaszcza w przebiegu marskości wątroby.

- ust. 6.5 nakazuje w sposób bezwzględny zmianę terapii w 24 tyg. jeżeli HBV DNA jest nadal wykrywalne, nawet jeżeli w trakcie terapii doszło do znaczącego obniżenia stężenia HBV DNA. W praktyce klinicznej pełna supresja wirerii często występuje dopiero po roku leczenia nawet przy stosowaniu silnych leków. Pomimo tego udaje się ją potem utrzymać przez wiele lat. Tymczasem według Programu w aktualnym i niestety także proponowanym kształcie, po 24 tyg. terapii analogiem jeżeli nawet dojdzie do tysiąckrotnego obniżenia HBV DNA (na przykład ze 100 000 IU/mL do 100 IU/mL), a więc wskazującego wyraźnie na korzystną tendencję potwierdzającą skuteczność wybranego leku, lekarz jest zmuszony do dokonania zmiany terapii. Jest to niezgodne z rekomendacjami eksperckimi, ze stanem wiedzy medycznej i praktyką kliniczną. Poprawny zapis ust. 6.5. (zawierającego dodatkowo niepoprawne określenia lub makaronizmy takie jak „wirogram” czy „adherencja”) powinien brzmieć: „Po 48 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wirerii HBV. W wypadku niewykrywalnego HBV DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku można zmienić lek jeżeli wykazana zostanie oporność na dotychczasowe leczenie przy potwierdzonym jego przyjmowaniu zgodnie z zaleceniami lekarza”.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej we wskazaniu: terapia przewlekłego zapalenia wątroby typu B stosowana u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe w pierwszej linii leczenia (rozumianej jako leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych żadnym lekiem przeciwwirusowym lub leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów – I linia leczenia według wnioskowanego wskazania).

Terapie najczęściej wymieniane w rekomendacjach to analogi (AN) nukleozydowe i nukleotydowe (w tym interwencja wnioskowana – **entekawir**) oraz interferony alfa (najczęściej pegylowane).

W profilaktyce wiele rekomendacji podkreśla potrzebę stosowania szczepień.



Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie I linii WZW typu B u pacjentów z HBeAg(-)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje							
		Entekawir	Tenofowir	Lamiwudyna	Adefowir	Telbivudyna	IFN α	pegylowany IFN α	Terapia złożona
Polska	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PGE HBV), 2013	X ^a	X ^a					X ^a	
Świat	World Health Organisation (WHO), 2011 ^f	X	X						X ^b
Europa	European Association for the Study of the Liver (EASL), 2012	X	X	X ^c	X ^c	X ^c			
Azja i Pacyfik	Konsensus panelu ekspertów, 2012	X ^d	X ^d	X	X	X	X	X	
Anglia	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2013	X	X					X	
Francja	Prescrire, 2000, 2007, 2013 ^f			X	X		X	X	
Niemcy	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2011 ^f							X	
Węgry	Konsensus panelu ekspertów, 2012	X						X	
USA	American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), 2009	X	X	X	X	X	X	X	
	National Institutes of Health (NIH), 2009 ^f	X ^e	X ^e	X ^e	X ^e	X ^e	X ^e	X ^e	

^a „Brak dowodów uzasadniających wybór różnej terapii pierwszoliniowej u pacjentów HBeAg(+) i HBeAg(-)”; ^b gdy entekawir i tenofowir nie są dostępne: adefowir+lamiwudyna lub adefowir+telbivudyna; ^c tylko w przypadku, gdy entekawir o tenofowir są niedostępne bądź nieodpowiednie; ^d Leki szczególnie zalecane; ^e brak szczegółowych zaleceń co do linii leczenia i statusu HBeAg; ^f nie odniesiono się do statusu HBeAg pacjenta

W tabeli poniżej zaprezentowano **interwencje stosowane** w praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu według ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: Terapia przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e” (HBeAg-), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<ul style="list-style-type: none"> • „Brak aktywnego leczenia (chorzy niespełniający kryteriów programu lekowego): 20% • Pegylowany interferon alfa 2a: 8% • Lamiwudyna: 50% • Entekawir: 10% • Adefowir: 2% • Tenofowir: 10%” 	<p>„Umożliwienie terapii z zastosowaniem entekawiru w grupie chorych HBeAg(-) powinno zastąpić w całości terapię lamiwudyną w tej grupie. W praktyce po wprowadzeniu wnioskowanej technologii żaden chory nie powinien rozpocząć terapii z lamiwudyną, której stosowania przy dostępności innych analogów zakazuje nawet charakterystyka tego leku.</p>	<p>„Technologią najtańszą z punktu widzenia ceny leku w przeliczeniu na miesiąc stosowania jest aktualnie lamiwudyna. Jednak wiele opracowań farmakoekonomicznych wykazało ponad wszelką wątpliwość, że najbardziej uzasadnione ekonomicznie ze względu na niskie ryzyko oporności i zmniejszanie prawdopodobieństwa progresji do marskości i raka pierwotnego wątroby jest stosowanie entekawiru lub tenofowiru.”</p>	<p>„Entekawir i tenofowir posiadają zbliżoną skuteczność względem zdolności hamowania replikacji HBV u chorych wcześniej nieleczonych. W przypadku chorych poddawanych wcześniej terapii lamiwudyną, u których wystąpiła oporność istnieje niewielkie ryzyko selekcji szczepów opornych w przypadku włączenia entekawiru, a w przypadku tenofowiru nie obserwowano w ogóle takich przypadków.”</p>	<p>„Zgodnie z rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HBV, a także rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL), lekami stosowanymi na równych prawach jako pierwszorazowe, niezależnie od statusu HBe powinny być PegIFN alfa-2a, entekawir i tenofowir. Rekomendacje te od dawna uznają ponadto za niedopuszczalne stosowanie lamiwudyny w pierwszym rzucie oraz różnicowanie pacjentów ze względu na status HBe (to kryterium jako pozamerytoryczne nie jest stosowane nigdzie na świecie), co niestety zostało utrzymane w proponowanej wersji Programu Lekowego.”</p>
	<p>„Obecnie w leczeniu chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B u których nie stwierdza się obecności antygeny HBe -HBeAg(-) stosuje się interferon pegulowany alfa 2, a w przypadku braku odpowiedzi na to leczenie lub przeciwwskazań</p>	<p>„Włączenie entecawiru do pierwszej opcji terapeutycznej w większości przypadków zastąpi stosowanie lamiwudyny, która w obecnie obowiązującym programie terapeutycznym jest lekiem pierwszego rzutu u chorych z przewlekłym</p>	<p>„Dotychczas w Polsce jedynym analogiem nukleozydowym stosowanym w Polsce w leczeniu pzw typu B u pacjentów HBe Ag (-) jest lamiwudyna. Jest to najtańsza opcja terapeutyczna. Podczas leczenia lamiwudyną u 20% chorych w pierwszym</p>	<p>„Najskuteczniejszą terapią chorych z pzw typu B jest terapia interferonem pegylowanym alfa. Jednak leczenie to nie zawsze jest możliwe do zastosowania ze względu na działania uboczne interferonu. Po nieskutecznej terapii</p>	<p>„Stosowanie entecawiru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B jest rekomendowane przez wszystkie Towarzystwa Naukowe: <u>Wytyczne Polskie:</u> <u>Antiviral treatment of chronic B hepatitis; 2010 - therapeutic</u></p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	do stosowania interferonu – stosuje się lamivudynę. Rocznie leczenie lamivudyna jest rozpoczynane u ok 500-600 chorych z pzw typu B. Rozpoczynanie leczenia lamivudyną powinno być całkowicie zastąpione przez leki o wysokiej barierze genetycznej, w tym przypadku Entecawir . Szacuję, że leczenie entecawirem w ocenianym wskazaniu będzie dotyczyło rocznie ok 500-600 chorych.”	zapaleniem wątroby typu B, HBeAg ujemnych, którzy nie mogą być leczeni interferonem pegylovanym alfa 2 lub leczenie to było nieskuteczne.”	roku leczenia pojawiają się mutacje warunkujące oporność na ten lek, w drugim roku leczenia- mutacje te występują u 30% chorych, a po pięciu latach – mutacje takie stwierdza się u 80% chorych. U chorych u których pojawiły się mutacje kolejne opcje terapeutyczne są ograniczone skutecznością leków p/wirusowych. Leczenie takie jest znacznie droższe oraz mniej efektywne. Ponadto, niektóre opracowania naukowe potwierdzają, że jedynie pierwsza, skuteczna terapia p/wirusowa wpływa na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań zakażenia HBV w postaci raka wątrobowokomórkowego.”	interferonem jedyną opcją terapeutyczną jest stosowanie leków p/wirusowych o wysokiej barierze genetycznej do których należy entecawir.”	recommendations. Juszczak J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Gładysz A, Halota W, Kryczka W, Malkowski P, Pawłowska M, Simon K; Polish Hepatitis B Virus Expert Group. Pol Merkur Lekarski. 2010 Aug;29(170):103-6. <u>Wytyczne Europejskie</u> Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL) z roku 2012: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. 2012 vol. 57; 167–185 <u>Wytyczne Amerykańskie:</u> Rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD) Anna S. F. Lok and Brian J. McMahon2 Chronic Hepatitis B: Update 2009. HEPATOLOGY, Vol. 50, No. 3, 2009”
[REDACTED]	Dane szacunkowe: Lamiwudyna (ok. 80%) PegIFN alfa 2b (ok. 20%)	„Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby (HBeAg -) preparatem lamiwudyna (Zeffix) powinno być zastąpione podawaniem entekawiru. Lamiwudyna może być stosowana jedynie	„Leczenie preparatem lamiwudyna (Zeffix) jest najtańszą technologią stosowaną w Polsce. Natomiast analiza cost-effectiveness ¹ , że uzasadnione jest stosowanie	„U zdecydowanej większości chorych z pzw-B (HBeAg -) stosuje się w Polsce lamiwudynę, rzadko PegIFN alfa 2a, zatem nie można wskazać najskuteczniejszą technologię. Obecnie	„Polska Grupa Ekspertów, Zalecenia terapeutyczne na rok 2013; Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B, Przegl Epidemiol 2013;67:383 -391”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]		w przypadkach braku możliwości podania entekawiru lub tenofowiru.”	analogów o najsilniejszym działaniu przeciwwirusowym, m.in. entekawir.”	stosowanie lamiwudyny jako leku pierwszego rzutu nie ma uzasadnienia – dane w piśmiennictwie.”	
[REDAKTOWANE]	„Adefowir, tenofowir – nierefundowane”	„Terapia tenofowirem”	„Lamiwudyna”	Tenofowir – doświadczenia własne, zjazdy, konferencje hepatologiczne, chorób zakaźnych: międzynarodowe i krajowe.	„Entekawir jako lek cechujący się wysoką barierą chroniącą przed powstaniem lekooporności i o bardzo wysokiej, porównywalnej do tenofowiru skuteczności w odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej. Entekawir w dawce 0,5 mg stosowany u pacjentów z przewlekłych WZW B „e -”, w moim przekonaniu byłby interwencją znacznie bardziej opłacalną w stosunku wobec obecnie stosowanej lamiwudyny w tej grupie pacjentów”
[REDAKTOWANE]	„Leczenie przewlekłego zwz B pegylowanym interferonem alfa-2a przez okres 48 tygodni (ok. 10% chorych). Leczenie przewlekłego zwz B lamiwudyną do czasu powstania lamiwudynooporności – ok. 85% Leczenie przewlekłego zwz B lamiwudyną w skojarzeniu z adefowirem – pojedyncze przypadki Leczenie przewlekłego zwz B adefowirem – pojedyncze przypadki	„Możliwość rozpoczynania terapii HBe-ujemnego pzw B od podania entekawiru wyeliminuje z leczenia lamiwudynę jako lek I rzutu, adefowir i lamiwudynę w skojarzeniu z adefowirem. Również należy liczyć się z tym, że mniej będzie prób leczenia pegylowanym interferonem.”	„Jeżeli brak aktywnego leczenia jest uważany za technologię medyczną, to jest to oczywiście opcja najtańsza, nawet biorąc pod uwagę koszt regularnie wykonywanych badań wirusologicznych. Technologię tę stosować należy wyłącznie przy braku wskazań do leczenia przeciwwirusowego (wiremia < 2000 IU/ml, brak marskości wątroby). Jeżeli pacjent ma wskazania do leczenia, a leczenie to jest z jakichś	„Obecnie, w pierwszej linii leczenia doustnego pacjentów z WZW B z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe, stosowana jest wyłącznie lamiwudyna. Dlatego nie może być mowy o porównaniach z innymi analogami. Pegylowany interferon wykazuje skuteczność tylko w schorzeniach o dużej aktywności zapalnej z wysoką aktywnością aminotransferaz. Odpowiednich kandydatów	„Na podstawie zaleceń Europejskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (EASL) oraz Polskiej Grupy Ekspertów WZW B z 2013r. do leków, jakie powinny być stosowane w pierwszej linii leczenia pacjentów z WZW typu B (HBe+ i HBe-) należą: entekawir 0,5mg oraz Tenofowir.”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Leczenie przewlekłego wzw B opornego na lamiwudynę i entekawir tenofowirem –ok. 5% chorych Obserwacja pacjentów HBsAg dodatnich z ujemną wiremią HBV lub HBV-DNA < 2.000 IU/ml.”		względów zaniechane, to w krótkiej perspektywie (<5 lat) jest to technologia najtańsza, ale w dłuższej perspektywie czasowej należy uwzględnić koszty leczenia marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego, przeszczepienia wątroby i profilaktyki wznowy HBV po przeszczepieniu. Wtedy koszty nieleczenia pzw B przewyższą koszty leczenia nie tylko lamiwudyną, ale również innymi analogami. W przypadku farmakoterapii opcją najtańszą jest lamiwudyna.”	do leczenia jest mało.”	

¹ Toy M, Onder FO, Idilman R et al.: The cost-effectiveness of treating chronic hepatitis B patients in a median endemic and middle income country, Eur J Health Econ 2012; 13: 663-676

Interwencje stosowane

Lekami zarejestrowanymi w terapii zakażeń HBV są: interferony (IFN): naturalne, alfa-2a, alfa-2b (IFN α -2a i IFN α -2b), pegylowany alfa-2a (Peg IFN α -2a), analogii nukleozydowe (AN): lamiwudyna (LAM), telbiwudyna (LdT), entekawir (ETV) oraz analogi nukleotydoe: adefowir (ADV) i tenofowir (TDF).

Interwencje refundowane w Polsce we wskazaniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B to: adefowir, entekawir, interferon alfa, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon pegylowany, lamiwudyna oraz tenofowir. Są to leki dostępne w ramach programów lekowych.

W tabeli poniżej szczegółowo przedstawiono przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. W chwili obecnej jedyną interwencją refundowaną w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B **u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo za pomocą AN w przypadkach niemożności stosowania interferonów lub ich nieskuteczności jest lamiwudyna.**

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B^a

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Adefoviri dipivoxilum	Hepsera, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990009596	1051.1, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna - adefowir	1814,4	1923,26	1923,26	B.1. ^b	bezpłatne	0
Entekawirum	Baraclude, tabl., 0,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990619177	1051.2, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna - entekawir	1674	1774,44	887,22	B.1. ^b	bezpłatne	0
	Baraclude, tabl., 1 mg		5909990619191		1674	1774,44	1774,44			
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	112,19	112,19	B.2. ^{c, d} B.1. ^b	bezpłatne	0
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml		5909990861217		211,68	224,38	224,38			
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2, interferonum alfa recombinatum 2a	50,33	53,35	53,35	B.2. ^{c, d} B.1. ^b	bezpłatne	0
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml		5909990465316		100,67	106,71	106,70			
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml		5909990465415		150,99	160,05	160,05			
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	444,75	444,75	B.2. ^{c, d} B.1. ^b	bezpłatne	0
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118		302,1	320,23	320,23			
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml		5909990858217		503,49	533,70	533,70			
Lamivudinum	ZEFFIX, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	5909990479610	1067.0, Lamivudinum	225,7	239,24	239,24	B.1. ^{b, d} B.43.	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990881192	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	704,89	643,95	B.2. ^{c, d} B.1. ^b	bezpłatne	0
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/0,5 ml		5909990881260		810	858,6	858,6			

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Peginterferonu m alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984 718	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	704,89	643,95	B.2. ^c , B.1. ^b	bezpłatne	0
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 mcg/ml		5909990984 817		810	858,6	858,6			
Tenofoviru disoproksilum fumaratum	Viread, tabl. powł., 245 mg	30 tabl.	5909990009 589	1051.0, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna	1591,92	1687,44	1687,44	B.1. ^b	bezpłatne	0

^a Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/31/akt.pdf

^b B.1. – załącznik do programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”;

^c B.2. - załącznik do programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)”;

^d B.43. - załącznik do programu lekowego „Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem (ICD-10 B 18, w tym B 18.0, B 18.1, B 18.8, B 18.9, B 19 w całości; C 82, C 83, Z 94”)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla entekawiru w populacji pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe w analizie wnioskodawcy wskazano 3 inne leki z grupy analogów nukleozydów/nukleotydów. Zestawienie komparatorów i argumenty uzasadniające ich wybór podane przez autorów APD wnioskodawcy, łącznie z komentarzem Agencji, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Lamiwudyna podawana doustnie w dawce 100 mg/dobę	<ul style="list-style-type: none"> W obowiązującym PL, dla populacji pacjentów HBeAg(-) lamiwudyna jest terapią pierwszej linii (w przypadku nieskuteczności lub niemożności zastosowania interferonów), pozostałe analogi stanowią terapię dopiero kolejnych rzutów; Jest to najtańsza spośród dostępnych terapii. 	<p>Wybór prawidłowy.</p> <p>Lamiwudyna zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” jest jedyną opcją terapeutyczną dostępną w pierwszej linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów, po stwierdzeniu nieskuteczności interferonów lub w przypadku niemożności ich stosowania, u pacjentów HBeAg (-) i również w PL wnioskowanym stanowi jedyną alternatywę dla entekawiru we wskazanej grupie chorych.</p> <p>Zgodnie z modyfikacją wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Zeffix (lamiwudyna) dokonaną przez Komisję Europejską dnia 8 lipca 2010 r. stosowanie lamiwudyny w pierwszej linii leczenia w rozpatrywanej populacji chorych jest zastosowaniem off-label, ponieważ u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby rozpoczęcie leczenia lamiwudyną powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej wystąpienia oporności nie jest dostępne lub właściwe, a u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lamiwudyna powinna być stosowana w skojarzeniu z innym lekiem nie wykazującym krzyżowej oporności na lamiwudynę.</p> <p>Pomimo braku rejestracji we wskazaniu refundowanym, ze względu na obecny kształt programu lekowego leczenia przewlekłego WZW B, lamiwudyna jest komparatorem pierwszego rzędu dla entekawiru.</p>
Adefowir podawany doustnie w dawce 10 mg/dobę Tenofowir podawany doustnie w dawce 245 mg/dobę	<p>Wytyczne praktyki klinicznej nie wprowadzają podziału na pacjentów „dodatnich” i „ujemnych”, ale formułują dla obu grup pacjentów te same zalecenia, zgodnie z którymi lamiwudyna w pierwszej linii leczenia nie jest zalecana, natomiast opcje preferowane stanowią entekawir oraz tenofowir. Choć wytyczne w grupie rekomendowanych opcji pierwszej linii nie wymieniają adefowiru, to żadne nie formułują przeciwwskazań wykluczających rozpoczęcie terapii od tego leku. Ponadto aktualny PL, w populacji pacjentów z pozytywnym oznaczeniem antygenu „e”, traktuje równorzędnie adefowir, entekawir oraz tenofowir, dopuszczając możliwość rozpoczęcia leczenia od</p>	<p>Proponowane przez Autorów AK wnioskodawcy komparatory w postaci adefowiru oraz tenofowiru nie są wg PL (obowiązującego jak też uzgodnionego) opcjami terapeutycznymi dla pacjentów z przewlekłym WZW B o ujemnym oznaczeniu HBeAg w pierwszej linii leczenia po niepowodzeniu terapii interferonem.</p> <p>Są to jednak opcje rekomendowane (zwłaszcza tenofowir) w rozpatrywanym wskazaniu (patrz przegląd interwencji rekomendowanych w rozpatrywanym wskazaniu, pkt 3.1.1.).</p> <p>Należy jednak zwrócić uwagę, że w ostatnim czasie (decyzja Komisji Europejskiej z dnia 16 maja 2013 r.) miała miejsce zmiana w ChPL produktu leczniczego Hepsera (adefowir), polegająca na modyfikacji wskazania rejestracyjnego w ten sposób, że u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby rozpoczęcie leczenia produktem Hepsera powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej wystąpienia oporności nie jest dostępne lub właściwe, a u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby powinien być stosowany w skojarzeniu z innym lekiem nie wykazującym krzyżowej oporności na</p>

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
	<p>dowolnego z nich. Tym samym nie można wykluczyć, że zmiana sposobu finansowania entekawiru w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku, nie spowoduje podobnych zmian dla pozostałych analogów, obecnie niefinansowanych w przedmiotowym wskazaniu, tj. tenofowiru oraz adefowiru. Wobec powyższego przyjęto, że również adefowir i tenofowir będą stanowić komparatory dla entekawiru w ramach analiz HTA.</p>	<p>produkt Hepsera (zmiana analogiczna do zmiany wprowadzonej w roku 2010 względem lamiwudyny). Oznacza to, że stosowanie adefowiru we wnioskowanym wskazaniu byłoby zastosowaniem off-label.</p> <p>Natomiast odnośnie produktu leczniczego Viread (tenofowir) 245 mg dnia 23 marca 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) podjął decyzję (jest to decyzja nieostateczna) o zmianie wskazania rejestracyjnego dla wskazanego produktu w ten sposób, że jego stosowanie w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B będzie wskazane tylko w przypadku wykazania oporności na lamiwudynę (evidence of lamivudine-resistant hepatitis B virus). Oznaczałoby to, że stosowanie tenofowiru nie mogłoby poprzedzać stosowania lamiwudyny, co eliminuje go jako lek pierwszoliniowy.</p> <p>Tenofowir i adefowir można więc traktować jedynie jako ewentualne komparatory drugiego rzędu dla entekawiru ze względu na brak refundacji i w przypadku adefowiru również rejestracji w rozpatrywanym wskazaniu.</p> <p>Źródło: [strona Komisji Europejskiej; strona EMA]</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Obok głównego wyszukiwania badań pierwotnych, Autorzy AK wnioskodawcy przeprowadzili również wyszukiwanie uzupełniające, mające na celu zidentyfikowanie badań wtórnych, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oraz jej komparatorów w populacji HBeAg(-). W tym celu przeszukano poniższe bazy danych:

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

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 2 stycznia 2013 r. Dnia 14 marca 2013 r. miało miejsce aktualizacyjne wyszukiwanie badań wtórnych, w wyniku którego nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Do analizy głównej włączono 3 opracowania wtórne (Dakin 2010, Wilt 2008, Woo 2010) dedykowane ocenie skuteczności AN, wśród których badano ETV, ADV, LAM, LdT i TDF (z wyjątkiem publikacji Wilt 2008, która nie uwzględniła wyników dla TDF). Autorzy AE uznali je za najbardziej aktualne i najbardziej reprezentatywne (najdokładniej odzwierciedlające aktualny stan wiedzy) spośród dostępnych opracowań wtórnych. Nie podano jednak szczegółów dotyczących metody selekcji badań i powodów wyłączenia pozostałych odnalezionych opracowań z analizy głównej.

Żaden z odnalezionych przeglądów nie był dedykowany wyłącznej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa w populacji HBeAg(-). Odnalezione opracowania wtórne dotyczyły populacji ogólnej, obejmującej zarówno pacjentów HBeAg ujemnych jak i dodatnich, jednakże uwzględniano w nich badania przeprowadzone na populacji pacjentów z negatywnym oznaczeniem antygenu HBe, bez wcześniejszej terapii AN.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną entekawiru w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe [źródła: Tab. 61 AK wnioskodawcy, Dakin 2010, Wilt 2008, Woo 2010]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Dakin 2010 (uwzględniono w analizie wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> Gilead Sciences Ltd</p>	<p>Cel: ocena relatywnej skuteczności adefowiru, entekawiru, lamiwudyny, telbivudyny, tenofowiru oraz schematów terapii nukleozydami w leczeniu przewlekłego WZW B; Synteza wyników: ilościowa; Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE/PubMed, Cochrane Library (do sierpnia 2007) strony producentów leków/ konferencji tematycznych, referencje opracowań wtórnych;</p>	<p>Populacja: Pacjenci z przewlekłym WZW B, u których dotychczas nie stosowano leczenia AN (bez podziału na subpopulacje HBeAg(+) oraz HBeAg(-)); Interwencja: ADV, ETV, LAM, LdT, TDF; Komparatory: Punkty końcowe: Serokonwersja HBeAg; zanik HBV DNA; Metodyka: RCT, w których raportowano dane dotyczące zaniku HBV DNA < 1000 kopii/ml w okresie 10–18 mies. lub dane dotyczące utraty/serokonwersji HBeAg; Inne: publikacje w j. angielskim;</p>	<p>Włączone badania: łączna liczba włączonych RCT: 23, w tym 4 badania RCT dotyczące HBeAg(-); Kluczowe wyniki: badania, które spełniły kryteria włączenia do metaanalizy nie tworzą sieci powiązań, przez co brak jest możliwości dokonania porównania skuteczności tenofowiru odpowiednio z entekawirem oraz telbivudyną. Porównanie wyników dla subpopulacji HBeAg(+) oraz HBeAg(-) względem odpowiedzi wirusologicznej (<300 kopii/ml) sugeruje większą szansę na odpowiedź w grupie o ujemnym oznaczeniu antygenu HBe OR = 1.51 (95% CI: 1.35, 1.67). Wnioski autorów przeglądu: Autorzy nie formułują wniosków dla populacji HBeAg(-) ze względu na niewystarczającą ilość badań. Stwierdzają konieczność przeprowadzenia dodatkowych prób klinicznych, by określić korzyści wynikające z leczenia nukleozydami w grupie pacjentów HBsAg(-);</p>
<p>Wilt 2008 (uwzględniono w analizie wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano</p>	<p>Cel: usystematyzowanie wiedzy dotyczącej naturalnej historii WZW B oraz rodzajów leczenia dorosłych pacjentów; Synteza wyników: jakościowa; Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE, Cochrane Systematic Reviews, EMA, FDA (do stycznia 2008);</p>	<p>Populacja: Pacjenci z przewlekłym WZW B, u których dotychczas nie stosowano leczenia AN (bez podziału na subpopulacje HBeAg(+) oraz HBeAg(-)); Porównanie: ADV, ETV, LAM, LdT, PegIFNα2a i α2b; Punkty końcowe: Utrata HBeAg/HBsAg, Serokonwersja HBeAg i HBsAg, Zanik HBV DNA, Poprawa histologiczna, Normalizacja poziomu ALT, Lekooporność, AEs, Zmiany martwiczo-zapalnych, Zwłóknienia, Marskości wątroby, HCC; Metodyka: RCT, z wynikami po >12 tyg.;</p>	<p>Włączone badania: 60 badań RCT, w tym 6 badań RCT dotyczących HBeAg(-); Kluczowe wyniki: 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 LAMb w zakresie zaniku HBV DNA i normalizacji ALT, ETV vs LAM (brak danych). Wnioski autorów przeglądu: niskiej jakości dowody naukowe sugerują, że monoterapia lamiwudyną zmniejsza ryzyko progresji choroby wśród pacjentów z HBeAg(+), ale nie wśród HBeAg(-). W grupie pacjentów z HBeAg(-) entekawir okazał się być skuteczniejszy w porównaniu do lamiwudyny pod względem odpowiedzi wirusologicznej oraz normalizacji poziomu ALT.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Woo 2010 (uwzględniono w analizie wnioskodawcy) <u>Źródła finansowania:</u> Gilead Sciences Ltd</p>	<p>Cel: ocena relatywnej skuteczności terapii przeciwwirusowych w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia WZW B oraz uszeregowanie poszczególnych technologii wg wyników leczenia w poszczególnych rodzajach odpowiedzi. Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Cochrane Systematic Reviews, Web of Science Databases (do października 2009);</p>	<p>Populacja: Pacjenci z przewlekłym WZW B, u których dotychczas nie stosowano leczenia AN (bez podziału na subpopulacje HBeAg(+) oraz HBeAg(-))</p> <p>Porównanie: PegIFNα, ADV, ETV, LAM, LdT, TDF</p> <p>Punkty końcowe: Zanik HBV DNA, Normalizacja ALT, Poprawa histologiczna.</p> <p>Metodyka: RCT porównujące nowe opcje terapeutyczne z placebo lub z innymi, już zarejestrowanymi produktami leczniczymi.</p>	<p>Włączone badania: 20 badań RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: W grupie pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBe tenofowir okazał się być najbardziej skuteczną spośród badanych opcji terapeutycznych w obniżaniu poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji (94%) oraz w odpowiedzi histologicznej (65%); zajął drugie miejsce pod względem odpowiedzi biochemicznej (normalizacja ALT – 73%).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: w pierwszym roku leczenia lekiem o największym potencjale terapeutycznym dla populacji HBeAg(-) okazał się być tenofowir.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili przegląd systematyczny badań klinicznych w oparciu o określony schemat uwzględniający następujące kroki:

- „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”.

Na podstawie najbardziej wiarygodnych z uzyskanych w toku wyszukiwania danych, w AK wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego entekawiru z lamiwudyną. Dla pozostałych opcji terapeutycznych, dla których niedostępne były porównania bezpośrednie z entekawirem, niemożliwe było także przeprowadzenie porównań pośrednich ze względu na dużą heterogeniczność analizowanych prób. W związku z powyższym w AK wnioskodawcy przedstawiono wyniki w postaci prostego zestawienia danych w formie tabelarycznej, bez dostosowania. Bezpośrednie porównanie danych było natomiast możliwe w przypadku dowodów o niższej jakości (5 badań obserwacyjnych), które poświęcone były skuteczności entekawiru w zestawieniu z adefowirem (2 publikacje) oraz tenofowirem (3 publikacje) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań klinicznych oraz opracowań wtórnych służących do przeprowadzenia analizy klinicznej iteracyjnie zaprojektowano strategię wyszukiwania, która wg oceny Agencji zawiera właściwie określone słowa kluczowe dotyczące populacji i interwencji, połączone prawidłowymi operatorami logicznymi Boole'a. Jedyną uwagą jest brak uwzględnienia w słowach kluczowych nazwy handlowej Zeffix (100 mg), pod którą dystrybuowana jest lamiwudyna – podstawowy komparator w analizie klinicznej ewerolimusu. Uwzględniono natomiast Epivir, który zawiera 150 mg substancji czynnej, co nie odpowiada dawkowaniu we wnioskowanym wskazaniu. Prawidłowa nazwa handlowa preparatu (produkt leczniczy zawierający 100 mg substancji czynnej - Zeffix) została uwzględniona w wyszukiwaniu uzupełniającym przeprowadzonym przez AOTM. Nie stosowano słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych ani metodyki badań (do analizy włączano zarówno RCT jak i nRCT), nie wykorzystano też żadnych automatycznych filtrów, co w konsekwencji zwiększyło czułość wyszukiwania. Przeszukania medycznych baz danych na podstawie protokołu dokonał jeden analityk, a poprawność zaimplementowanej przez niego strategii zweryfikował drugi spośród analityków biorących udział w tworzeniu AK wnioskodawcy.

Poszukując najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej i bezpieczeństwa porównywanych produktów leczniczych, autorzy AK wnioskodawcy przeszukali następujące źródła: elektroniczne bazy informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania, referencje odnalezionych doniesień naukowych, doniesienia z konferencji naukowych oraz rejestry z badań klinicznych.

Celem identyfikacji badań pierwotnych przeszukano:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką gastroenterologiczną (AASLD, AGA, EASL, ILTS, APASL, BGS, NATAP, UEGF),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, MHRA, EMA, URPL),
- strony producentów poszczególnych preparatów.

Uzupełniające wyszukiwanie opracowań wtórnych przeprowadzono w:

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

Selekcja odnalezionych w toku wyszukiwania badań przeprowadzana była niezależnie przez dwóch analityków. Składała się z dwóch etapów: selekcji na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów. W przypadku rozbieżności na drugim etapie, ostateczne stanowisko ustalano w drodze konsensusu lub, gdy w dalszym ciągu istniał brak zgodności, w ocenie brał udział trzeci analityk. Ekstrakcji danych z włączonych do analizy głównych badań klinicznych dokonywało trzech analityków, natomiast poprawność ekstrakcji oraz przeprowadzonych obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka biorącego udział w tworzeniu AK wnioskodawcy.

W wyszukiwaniu nie ustalono limitów czasowych, do analizy włączono wszystkie opracowania spełniające kryteria włączenia, które zostały opublikowane do momentu ostatniego wyszukiwania, tj. 2 stycznia 2013 r. Dnia 14 stycznia 2013 roku dokonano uzupełniającego przeszukania bazy NATAP, którego celem było odnalezienie dodatkowych publikacji dotyczących indukowanej przez analizowane produkty lecznicze lekooporności. W tym celu szukano randomizowanych badań klinicznych oraz ich faz *extension*, bez względu na status HBeAg, tj. zarówno dla populacji docelowej HBeAg(-) jak również dla HBeAg(+) oraz łącznej. Wyszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzono 14 marca 2013 r. Nie wykazało ono żadnych dodatkowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy.

Dnia 28 sierpnia 2013 r. w AOTM przeprowadzono dodatkową aktualizację wyszukiwania, którym objęto okres od stycznia, kiedy przeprowadzane było wyszukiwanie główne publikacji do AK wnioskodawcy, do dnia wyszukiwania. Przeszukano zasoby bazy EMBASE, Medline (PubMed) oraz Cochrane Library, nie odnaleziono dodatkowych badań klinicznych, przeglądów systematycznych ani innych opracowań spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela poniżej przedstawia kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (≥ 16 roku życia) 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.	<ul style="list-style-type: none"> • Koinfekcja 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. 	Kryteria wyszukiwania zawężone są do pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, podczas gdy leczenie AN w PL obejmuje również pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.
Interwencja	Entekawir (ETV) podawany doustnie w dawce 0,5 mg/dobę.	<ul style="list-style-type: none"> • Okres interwencji krótszy niż 12 tyg., • w grupie kontrolnej stosowano postępowanie określone jako „rutynowe”, bez wskazania na jego składowe. 	Kryteria zdefiniowane prawidłowo.
Komparatory	Aktualnie refundowana w przedmiotowym wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> • Lamiwudyna (LAM) podawana doustnie w dawce 100 mg/dobę. Pozostałe AN aktualnie nierefundowane w przedmiotowym wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> • Adefowir (ADV) podawany doustnie 	Brak	Lamiwudyna prawidłowo została określona jako komparator dla entekawiru. Adefowir oraz tenofovir nie stanowią w przedmiotowym PL alternatywy dla wnioskowanej technologii.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>w dawce 10 mg/dobę,</p> <ul style="list-style-type: none"> Tenofowir (TDF) podawany doustnie w dawce 245 mg/dobę¹. 		Dalsze informacje - patrz Rozdz. 3.1.2.
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u> Mierzona za pomocą zastępczych punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź wirusologiczna wyrażona poprzez: <ul style="list-style-type: none"> zanik HBV DNA poniżej progu detekcji, średnią redukcję poziomu HBV DNA, odpowiedź serologiczna wyrażona poprzez: <ul style="list-style-type: none"> 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, <p>Mierzone za pomocą klinicznie istotnych punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia (QOL), wystąpienie dekompensacji wątroby, wystąpienie HCC. <p><u>Bezpieczeństwo terapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane ogółem (AEs), ciężkie działania niepożądane ogółem (SAEs), zdarzenia niepożądane z podziałem na rodzaj zdarzenia. <p><u>Lekooporność.</u></p>	Brak	Kryteria zdefiniowane prawidłowo.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, 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. 	Brak	Kryteria zdefiniowane prawidłowo.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> 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 	Brak	Kryteria zdefiniowane prawidłowo.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>oznaczenia HBe, w których przeprowadzono analizę w warstwach ze względu na status HBeAg,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). 		

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ocenę efektywności klinicznej i bezpieczeństwa entekawiru względem wybranych komparatorów oparto na **6 badaniach klinicznych z randomizacją**, w tym zidentyfikowano:

- 2 badania porównujące entekawir z lamiwudyną: ETV-023 (2 publikacje: Yao 2007, A1463023) oraz ETV-027 (3 publikacje: Lai 2006, A1463027, FDA Entekawir);
- 2 badania porównujące lamiwudynę z placebo (Chan 2007, Tassopoulos 1999);
- 1 badanie porównujące adefowir z placebo: ADV-438 (4 publikacje: Hadziyannis 2003, FDA Adefowir, Izzedine 2004, Rivkin 2004);
- 1 badanie porównujące tenofowir z adefowirem: TDF-102 (2 publikacje: Marcellin 2008, Marcellin 2007).

W poniższej tabeli (Tabela 13) scharakteryzowano metodologię 6 RCT, na których oparto podstawową analizę efektywności klinicznej i bezpieczeństwa.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>ETV-023 (Yao 2007, A1463023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Badanie: Prospektywne badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; Opis metody randomizacji: Centralna ze stratyfikacją względem statusu HBeAg oraz lokalizacji placówki; Zaślepienie: Tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: Okres 52 tygodni obserwacji nie został ukończony przez: ETV: 10/261 (3,8%) LAM: 16/264 (6,1%); Skala Jadad: 5/5; Klasyfikacja AOTM: IIA; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 26 ośrodków (Chiny); Okres leczenia: 52 tyg.; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> •ETV doustnie w dawce 0,5 mg/dobę; •LAM doustnie w dawce 100 mg/dobę. <p>W trakcie badania niedozwolone było stosowanie tradycyjnych chińskich leków ani innych mieszanek ziołowych mających na celu poprawy bądź ochrony funkcji wątroby, lub leczenie bądź zapobieganie jej zwłóknieniu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek: ≥ 16 lat; 2. Przewlekłe WZW B (HBsAg(+)) ≥ 6 mies.); 3. Wyrównana czynność wątroby; 4. HBV DNA $\geq 3,0$ MEq/ml w badaniu przesiewowym; 5. Obecność HBV DNA w teście przeprowadzonym ≥ 12 tyg. przed badaniem przesiewowym; 6. ALT $1,3-10 \times > \text{ULN}$ w czasie badania przesiewowego oraz co najmniej raz w ciągu ≥ 12 tyg. przed badaniem przesiewowym; 7. HBeAg(+) lub HBeAg(-). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Koinfekcje: HCV, HDV, HIV lub inne niż WZW B schorzenia wątroby; 2. > 12 tyg. leczenia AN; 3. Terapia jakimkolwiek lekiem działającym przeciwko WZW B w ciągu 24 tyg. poprzedzających randomizację. <p><u>Liczebność grup (ITT/mITT/HBeAg(-)^a):</u></p> <p>N = 525/519/73; n (ETV) = 261/258/33; n (LAM) = 264/261/40.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odpowiedź złożona (zanik HBV DNA i normalizacja ALT).</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •odpowiedź wirusologiczna, •odpowiedź biochemiczna, •odpowiedź serologiczna, •wpływ terapii na progresję choroby, •bezpieczeństwo, •lekooporność. <p>Wyniki dla punktów końcowych w postaci utraty HBeAg oraz serokonwersji dostępne są wyłącznie dla subpopulacji HBeAg(+).</p>
<p>ETV-027 (Lai 2006, A1463027, FDA Entekawir)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Badanie: Prospektywne badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną; Opis metody randomizacji: Centralna, metodą bloków permutowanych; Zaślepienie: Tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: Okres 52 tygodni obserwacji nie został ukończony przez: ETV: 20/331 (6%) LAM: 21/317 (6,6%); Skala Jadad: 4/5 Klasyfikacja AOTM:</p>	<ul style="list-style-type: none"> •ETV doustnie w dawce 0,5 mg/dobę przez min. 52 tygodnie; •LAM doustnie w dawce 100 mg/dobę przez min. 52 tygodnie. <p>Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź (zdefiniowaną jako poziom HBV DNA w surowicy $< 0,7$ MEq/ml oraz ALT $< 1,25 \times \text{ULN}$) lub nie uzyskali odpowiedzi (poziom HBV DNA w surowicy $\geq 0,7$ MEq/ml) byli wykluczani z</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci z HBeAg(-) 2. Wiek 16–65 lat; 3. Wyrównana czynność wątroby (bilirubina $\leq 2,5$ mg/dl, PT > 1 s. ponad normę); 4. HBsAg(+) ≥ 6 mies. przed badaniem przesiewowym, niewykrywalny HBeAg, wykrywalny anty-HBe; 5. HBV DNA ≥ 105 kopii/ml; 6. Poziom ALT $1,5-15 \times \text{ULN}$; 7. Poziom albuminy surowiczej ≤ 3 mg/dl, stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ mg/dl (133 mmol/l) oraz odpowiednia ilość krwi. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Współistniejące poważne medyczne lub 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odpowiedź histologiczna;</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź wirusologiczna, • odpowiedź biochemiczna, • odpowiedź serologiczna, • wpływ terapii na progresję choroby, • bezpieczeństwo, • lekooporność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>IIA</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak: ośrodki zlokalizowane w: Europa i Środkowy Wschód (68), Azja (25), Australia (11), Ameryka Północna (30), Ameryka Południowa (12)</p> <p>Okres leczenia: 52 tyg.;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>noninferiority</i> (ETV od LAM), a po jej wykazaniu <i>superiority</i> (ETV nad LAM)</p>	<p>badania.</p>	<p>psychiatryczne choroby;</p> <p>2. Uprzednia terapia immunoglobulinami, IFN, innymi immuno- lub cytokinowymi terapiami z możliwym działaniem przeciw HBV;</p> <p>3. Niedawne leczenie kortykosteroidami podawanymi ogólnie, immunosupresantami czy chemioterapeutykami;</p> <p>4. AFP ≥ 50 ng/ml;</p> <p>5. Masa wątrobowa, choroba wątroby, która nie była spowodowana infekcją HBV;</p> <p>6. Uprzednie (> 12 miesięcy) leczenie AN wykazującymi aktywność przeciw WZW B;</p> <p>7. Infekcje towarzyszące: HCV, HDV lub HIV, przeszczep narządu lub szpiku kostnego.</p> <p><u>Liczebność grup (ITT/mITT^a):</u> N = 648/638; n (ETV) = 331/325; n (LAM) = 317/313.</p>	
<p>Chan 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>GlaxoSmithKline</u></p>	<p>Badanie: Prospektywne badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną;</p> <p>Opis metody randomizacji: Metoda komputerowa ze stratyfikacją uwzględniającą region geograficzny;</p> <p>Zaślepienie: Tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Niepełny opis utraty chorych; LAM: 19/89 (21%) PLC: 12/47 (26%);</p> <p>Skala Jadad: 4/5</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (Chiny)</p> <p>Okres leczenia/obserwacji: 24/30 mies.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>Superiority</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •LAM doustnie w dawce 100 mg/dobę •PLC doustnie raz dziennie 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek > 18 r.; 2. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B z wykrywalnym antygenem HBsAg przez ≥ 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; 3. HBeAg(-); 4. Potwierdzone aktywne WZW B przez biopsję wątroby wykonaną nie wcześniej niż 12 mies. przed badaniem przesiewowym; 5. HBV DNA > 100,000 kopii/ml; 6. W znaczącym stopniu podniesiony poziom ALT. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rak wątrobo-komórkowy; 2. ALT > 10 \timesULN w badaniu przesiewowym; 3. Niewyrównana czynność wątroby, 4. infekcje towarzyszące: HCV, HDV lub HIV, poważna choroba psychiczna lub inne poważne schorzenie 5. Stosowanie terapii immunosupresyjnej, immunomodulującej lub antywirusowej w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; 6. Nadwrażliwość na AN; 7. Stężenie kreatyniny w surowicy > 1,5\timesULN; 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> odpowiedź złożona (wirusologiczna i biochemiczna)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •odpowiedź serologiczna, •odpowiedź biochemiczna •odpowiedź wirusologiczna, •odpowiedź histologiczna, •wpływ terapii na progresję choroby, •bezpieczeństwo, •lekooporność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			8. Poziom antyciał > 1:160, poziom amylazy lub lipazy > 2×ULN, poziom hemoglobiny < 11 g/dl, poziom białych płytek < 3×10 ⁹ /l lub poziom płytek krwi < 100×10 ⁹ /l; 9. Ciąża lub karmienie piersią. <u>Liczebność grup:</u> N = 136 n (LAM) = 89 n (PLC) = 47	
Tassopoulos 1999 <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoWellcome Research and Development	Badanie: Prospektywne badanie kliniczne III fazy Opis metody randomizacji: Metoda komputerowa; Zaślepienie: Tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: Niepełny opis utraty chorych; Okres 26 tygodni obserwacji nie został ukończony przez: LAM: bd PLC: 5/65 (7,7%); Skala Jadad: 4/5 Klasyfikacja AOTM: IIA Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe, międzynarodowe (32 ośrodki: Kanada, Grecja, Izrael, Francja, Włochy, Australia, Tajwan, Singapur) Okres leczenia: 48 tyg. Podejście do testowania hipotezy: <i>Superiority.</i>	<ul style="list-style-type: none"> •LAM doustnie w dawce 100 mg/dobę •PLC doustnie raz dziennie 	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek 16–70 r. ż. 2. HBsAg(+), HBeAg(-) oraz HBeAb (+) w badaniu przesiewowym oraz przynajmniej przez 6 miesięcy przed nim; 3. HBV DNA ≥ 2,5 pg/ml; 4. Obecność HBV DNA ≥ 3 mies. przed badaniem; 5. ALT > 1,5–10×ULN i co najmniej raz na co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowych bez spadku wartości. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Infekcje towarzyszące: HCV, HDV lub HIV; 2. Niewyrównana czynność wątroby(poziom bilirubiny 2,5×ULN, czas protrombinowy przedłużony > 0,3 s, albuminy osocza < 3 g/dl, historia wodobrzusza, krwawienia żyłaków lub encefalopatia wątrobowa) lub uprzednio stwierdzone autoimmunologiczne zapaleniem wątroby. <u>Liczebność grup:</u> N = 125 n (LAM) = 60 n (PLC) = 65 ^b .	<u>Pierwszorzędowe:</u> odpowiedź złożona (odpowiedź wirusologiczna i biochemiczna) <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź serologiczna, • odpowiedź histologiczna, • odpowiedź biochemiczna, • bezpieczeństwo, • lekooporność.
ADV-438 (Hadziyannis 2003, FDA Adefowir, Izzedine 2004, Rivkin 2004)	Badanie: Prospektywne badanie kliniczne III fazy Opis metody randomizacji: Metoda bloków permutowanych,	<ul style="list-style-type: none"> •ADV doustnie w dawce 10 mg/dobę •PLC doustnie raz dziennie 	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek 16–65 lat; 2. Wyrównana czynność wątroby (bilirubina ≤ 2,5 mg/dl, PT > 1 s. ponad normę);	<u>Pierwszorzędowe:</u> odpowiedź histologiczna; <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź wirusologiczna,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>stratyfikacja: rejon geograficzny; Zaslepienie: Podwójne, brak opisu Opis utraty chorych z badania: Okres 48 tygodni obserwacji nie został ukończony przez: ADV: 0/123 (0%) PLC: 1/62 (1,6%); Skala Jadad: 4/5 Klasyfikacja AOTM: IIA Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe, międzynarodowe (32 ośrodki: Kanada, Grecja, Izrael, Francja, Włochy, Australia, Tajwan, Singapur) Okres leczenia: 48 tyg. Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>		<p>3. HBsAg(+) ≥ 6 mies. przed badaniem przesiewowym, niewykrywalny HBeAg, wykrywalny anty-HBe; 4. HBV DNA ≥ 105 kopii/ml; 5. Poziom ALT 1,5–15 xULN; 6. Poziom albuminy surowiczej ≤ 3 mg/dl, stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ mg/dl (133 mmol/l) oraz odpowiednia ilość krwi. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Współistniejące poważne medyczne lub psychiatryczne choroby; 2. Uprzednia terapia immunoglobulinami, IFN, innymi immuno- lub cytokinowymi terapiami z możliwym działaniem przeciw HBV; 3. Niedawne leczenie kortykosteroidami podawanymi ogólnie, immunosupresantami czy chemioterapeutykami; 4. AFP ≥ 50 ng/ml; 5. Masa wątrobowa, choroba wątroby, która nie była spowodowana infekcją HBV; 6. Uprzednie (> 12 miesięcy) leczenie AN wykazującymi aktywność przeciw WZW B; 7. Infekcje towarzyszące: HCV, HDV lub HIV, przeszczep narządu lub szpiku kostnego. <u>Liczoność grup:</u> N = 185 n (ADV) = 123 n (PLC) = 62^c</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź biochemiczna, • odpowiedź serologiczna, • bezpieczeństwo, • lekooporność.
<p>TDF-102 (Marcellin 2008, Marcellin 2007) <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Science</p>	<p>Badanie: Prospektywne badanie kliniczne III fazy Opis metody randomizacji: Metoda bloków permutowanych, stratyfikacja: poziom ALT, wcześniejsze leczenie LAM lub ETC; Zaslepienie: Tak, podwójne; brak opisu metody; Opis utraty chorych z badania: Pełny opis. Okres 48 tygodni obserwacji nie został ukończony przez: TDF: 16/250 (6,4%) ADV: 12/125 (9,6%);</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TDF 300 mg/dobę • ADV 10 mg/dobę 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek: 18–69 r.ż.; 2. HBsAg(+), HBeAg(-) przynajmniej przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania; 3. ALT > 1–10 xULN; 4. HBV DNA ≥ 105 kopii/ml; 5. Wcześniejsze leczenie dowolnymi AN trwające nie dłużej niż 12 tyg. lub terapia lamiwudyną lub emtrycytabiną trwająca co najmniej 12 tygodni; 6. Zmiany martwiczo-zapalne ≥ 3 w skali Knodell. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Infekcje towarzyszące: HCV, HDV lub HIV-1; 2. Potwierdzony rak wątrobo-komórkowy;</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> jednoczesna odpowiedź wirusologiczna oraz histologiczna <u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź serologiczna, • odpowiedź wirusologiczna, • odpowiedź biochemiczna, • odpowiedź histologiczna, • bezpieczeństwo, • lekooporność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	Skala Jadad: 4/5 Klasyfikacja AOTM: IIA Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe, międzynarodowe Okres leczenia: 48 tyg. Podjęcie do testowania hipotezy: <i>superiority</i>		3. Klirens kreatyniny < 70 ml/min; 4. Poziom Hb < 8g/dl; 5. Liczba neutrofilii < 1000/mm ³ ; 6. Niewydolność lub niewyrównana czynność wątroby. <u>Liczebność grup (ITT/mITT):</u> N = 382/375 n (TDF) = 256/ 250 n (ADV) = 129/125	

^a wszystkie szacunki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podano dla grupy pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (mITT); ^b analizy obejmują populację 64 spośród 65 pacjentów z grupy PLC – z badanej grupy wyłączono jednego pacjenta, ze względu na brak HBeAg w przebiegu 6 mies. przed rozpoczęciem badania; ^c wyniki analizy obejmują populację 61 spośród 62 pacjentów z grupy PLC – 1 pacjent nie otrzymał ani jednej dawki leku podczas badania

Dodatkowo, Autorzy AK wnioskodawcy uwzględnili **5 nierandomizowanych badań** z grupą kontrolną, spośród których 2 dotyczyły porównania entekawiru z adefowirem (Chen 2011, Ha 2011), a kolejne 3 entekawiru z tenofowirem (Dogan 2012, Guzelbulut 2012, Mete 2012). Wszystkie badania obejmowały wyłącznie populację HBeAg(-). Najmniejszą liczbę pacjentów badano w próbie Guzelbulut 2012 (33 pacj.), a największą w Ha 2011 (189 pacj.). Szczegółowy opis ich metodologii dostępny jest w analizie wnioskodawcy. Dane z wymienionych publikacji zostały włączone w niniejszej AWA do dodatkowej analizy skuteczności klinicznej.

Jako źródło dowodów skuteczności praktycznej entekawiru wskazano 13 badań obserwacyjnych, z których 4 opisano jako retrospektywne, 3 jako prospektywne, a w 5 przypadkach nie określono kierunku obserwacji efektów terapeutycznych. Jedno z badań miało charakter mieszany, gdzie część danych analizowano prospektywnie, a część retrospektywnie.

Tabela 12. Metodyka badań nRCT opisujących efektywność rzeczywistą ETV [źródło: Tab. 46 AK wnioskodawcy]

Badanie	Dobór próby	Okres obserwacji [mies.]	Kierunek obserwacji	Pełny tekst	Lokalizacja
Buti 2012	Konsekutywny	12,5 (11,5-13,3) ^{ac}	Retrospektywny	Tak	Hiszpania
Ha 2011	Konsekutywny	36 (12-48) ^a	Retrospektywny	Tak	USA ^b
Hou 2012	Nie podano	36	Prospektywny (część RCT)	Nie	Chiny
Lampertico 2012	Konsekutywny	53 (2-74) ^{ac}	Retrospektywny/ prospektywny	Nie	Włochy
Lee 2011	Nie podano	39 (24-60) ^{ac}	Nie podano	Nie	Korea
Mete 2012	Nie podano	24 (11)	Retrospektywny	Tak	Japonia
Ono 2012	Nie podano	28,4 (6-86,4) ^{ac}	Retrospektywny	Tak	Japonia
Papatheodoridis 2011	Nie podano	36 ^a	Nie podano	Nie	Grecja
Papatheodoridis 2012	Nie podano	36 (12-62) ^a	Nie podano	Nie	Grecja
Ridruejo 2011	Nie podano	29 (13,5)	Bd	Tak	Argentyna
Wong 2012	Konsekutywny	43 (9)	Retrospektywny	Tak	Chiny
Yuen 2012	Konsekutywny	36,2 ^{ac}	Prospektywny	Tak	Hong Kong
Zoutendijk 2011	konsekutywny	19 (3-45) ^a	Prospektywny	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.

Analizowane substancje czynne przeanalizowano dodatkowo w aspekcie lekooporności, jako jednego z ważniejszych elementów oceny leków we wnioskowanym wskazaniu. Jako, że zjawisko to jest zazwyczaj odsunięte w czasie, wyniki dostępne w publikacjach włączonych do analizy skuteczności klinicznej nie są wystarczające ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji pacjentów. Z tej przyczyny, podczas rozszerzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy 16 RCT i ich faz *extension* w 27 publikacjach, które oprócz populacji wnioskowanej zawierają również dane dla populacji HBeAg(+) oraz dla populacji łącznej.

W tabeli poniżej opisano sposób definiowania i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Autorzy AK wnioskodawcy w ocenie skuteczności klinicznej posłużyli się zdefiniowanymi przez siebie zastępczymi punktami końcowymi. Ich opis znajduje się w poniższej tabeli. Definicje punktów końcowych przyjętych przez autorów poszczególnych publikacji zawiera Tabela 14.

Tabela 13. Kryteria odpowiedzi na leczenie w oparciu o zastępcze punkty końcowe [źródło: Tab. 22 AK wnioskodawcy]

Odpowiedź wirusologiczna	Niewykrywalny (metodą PCR) poziom HBV DNA w trakcie leczenia
---------------------------------	--

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Odpowiedź serologiczna	Serokonwersja HBsAg (u wszystkich pacjentów, definiuje się jako utratę HBsAg i rozwoju przeciwciał anti-HBs.)
Odpowiedź histologiczna	Zmniejszenie aktywności zapalnej o ≥ 2 punkty w skali HAI lub Ishaka bez pogorszenia włóknienia.
Odpowiedź biochemiczna	Normalizacja aktywności ALT.

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy		Badanie						
		ETV-023		ETV-027			Tessapoulos 1999	Chan 2007
		Yao 2007	AI463023	Lai 2006	AI463027	FDA Entekawir		
Odpowiedź złożona: zanik HBV DNA i normalizacja poziomu ALT	Definicja	Jednoczesny zanik HBV DNA poniżej progu detekcji <0,7 MEq/ml przez co najmniej 24 tyg. oraz normalizacja ALT <1,25 x ULN w 48 tyg.	Jednoczesny zanik HBV DNA poniżej progu detekcji <0,7 MEq/ml oraz normalizacja ALT <1,25xULN w 48 tyg.	-	Uzyskanie w 48 tyg. poziomu HBV DNA < 0,7 MEq/ml oraz normalizacja ALT < 1,25 x ULN).	-	Utrata HBV DNA w osoczu krwi <7,8 x 10 ⁵ kopii/ml (2,5 pg/ml) przy normalizacji poziomu ALT w 24 tyg. badania.	Uzyskanie poziomu HBV DNA <10,000 kopii/ml oraz normalizacja poziomu ALT w 24 tyg. (spełnienie kryteriów odpowiada odpowiedzi całkowitej na leczenie).
	Metoda detekcji HBV DNA	bDNA (Bayer Quantiplex)	bDNA (Bayer Quantiplex)	-	bDNA	-	bDNA (Chiron Quantiplex)	-
Średnia redukcja poziomu HBV DNA	Definicja	Średnia redukcja HBV DNA względem poziomu wyjściowego w 48 tyg.: <300 kopii/ml (PCR);	HBV DNA <0,7 MEq/MI (bDNA); HBV DNA <400 kopii/ml (PCR);	Redukcja poziomu HBV DNA po 48 tyg. względem poziomu wyjściowego oraz odsetek pacjentów z niewykrywalnym poziomem HBV DNA <300 kopii/ml;	Redukcja poziomu HBV DNA po 48 tyg. względem poziomu wyjściowego: < 0,7 MEq/ml (bDNA); Średnia redukcja wartości log ₁₀ HBV DNA <200 lub 300 MEq/MI w zależności od metody detekcji (PCR); HBV DNA w osoczu <400 kopii/ml (PCR);	Redukcja poziomu HBV DNA poniżej LOQ. HBV DNA <400 kopii/ml (PCR);	-	-
	Metoda detekcji HBV DNA	PCR (Roche Cobas Amplicor Monitor version 2, LOQ= 300 kopii/ml);	bDNA (Bayer Quantiplex); PCR;	PCR (Roche Cobas Amplicor Monitor version 2, LOQ= 300 kopii/ml);	bDNA; PCR;	bDNA;	-	-

Punkt końcowy	Badanie						
	ETV-023		ETV-027			Tessapoulos 1999	Chan 2007
	Yao 2007	AI463023	Lai 2006	AI463027	FDA Entekawir		
Normalizacja ALT	ALT ≤ 1 x ULN;	ALT < 1,25 x ULN;	ALT < 1 x ULN;	ALT < 1,25 x ULN;	ALT < 1,25 x ULN;		-
Poprawa histologiczna	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja o ≥ 2 pkt. w skali procesów martwiczo zapalnych Knodell'a, bez pogorszenia wyniku włóknienia wg Knodell'a w 48 tyg, w porównaniu do stanu wyjściowego. • Redukcja włóknienia wątrobowego w skali zwłóknienia Ishak'a. 	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja o ≥ 2 pkt. w skali procesów martwiczo zapalnych Knodell'a, bez pogorszenia wyniku włóknienia (pogorszenie o co najmniej 1 pkt.) wg Knodell'a w 48 tyg, w porównaniu do stanu wyjściowego (badanie biopsyjne). • Redukcja włóknienia wątrobowego o co najmniej 1 pkt. w skali Ishak'a. <p>Redukcja markerów HBV (cccDNA, HBV DNA, HBcAg, HBsAg) w porównaniu do stanu wyjściowego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja o ≥ 2 pkt. w skali procesów martwiczo zapalnych Knodell'a, bez pogorszenia wyniku włóknienia wg Knodell'a w 48 tyg, w porównaniu do stanu wyjściowego (badanie biopsyjne). • Redukcja włóknienia wątrobowego w skali zwłóknienia Ishak'a względem stanu wyjściowego. 	Redukcja o ≥ 2 pkt. w skali procesów martwiczo-zapalnych wg Knodella, na podstawie oceny wyników histologicznych sprzed rozpoczęcia leczenia oraz z 52 tygodnia badania.	-
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych lub nieprawidłowości w	Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa: przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych.	Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa: przerwanie leczenia z powodu klinicznie lub laboratoryjnie uwarunkowanych zdarzeń	Kliniczne zdarzenia niepożądane, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, testy laboratoryjne	Odsetek osób, u których raportowano zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, lub które przerwały leczenie ze względu	-	-

Punkt końcowy	Badanie						
	ETV-023		ETV-027			Tessapoulos 1999	Chan 2007
	Yao 2007	AI463023	Lai 2006	AI463027	FDA Entekawir		
	wynikach badań laboratoryjnych. Badano też odsetek pacjentów, u których wystąpił skoki poziomu ALT.		niepożądanych. Pozostałe: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony.	uwzględniające badania czynności wątroby. Szczególną uwagę poświęcono skokom poziomu ALT, SAE ze strony wątroby, guzom (złośliwym lub łagodnym) powstałym podczas trwania badania, wybranym AE związanym z zapaleniem centralnego układu nerwowego.	na zdarzenia niepożądane lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.		

Nieznany jest miarodajny punkt końcowy wśród pacjentów z WZW B o ujemnym oznaczeniu HBeAg. Serokonwersja oraz spadek HBeAg nie mogą służyć ocenie odpowiedzi, leczenie zazwyczaj skupia się na supresji HBV DNA oraz normalizacji poziomu ALT [Lai 2006]. Określone w uwzględnionych w AK wnioskodawcy publikacjach punkty końcowe są niejednolite, każde z badań zawiera odmienne ich definicje. Stwarza to trudność w bezpośrednim porównaniu wyników oraz wnioskowaniu na ich podstawie. Dodatkowym utrudnieniem jest brak dostępu do pełno tekstowej publikacji Chan 2007. Na podstawie abstraktu dostępna jest wyłączenie definicja I-rzędowego punktu końcowego w postaci odpowiedzi całkowitej.

Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skala stopnia włóknienia wg Ishak'a	Skala stosowana w ocenie stopnia zaawansowania raka wątrobokomórkowego. Oparta jest na skali od 0 do 6, gdzie 0 wskazuje na brak włóknienia (F), a 5 lub więcej oznacza marskość wątroby: F0: Stopień włóknienia 0–4 (włóknienie nieobecne – włóknienie średniego stopnia) F1: Stopień włóknienia 5–6 (włóknienie znacznego stopnia – marskość wątroby)	Wg publikacji Krzakowski 2009 w ocenie zaawansowania HCC podstawowe znaczenie ma klasyfikacja TNM wg <i>American Joint Committee on Cancer-International Union Against Cancer</i> ¹ , natomiast skala Ishak'a pełni rolę pomocniczą.
Skala procesów martwiczo-zapalnych wg Knodell'a	Zakres oceny waha się od 0 do 18 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza ostrzejszy stopień zaawansowania zapalenia wątroby.	-
Punktowy system oceny aktywności zapalnej Knodella; wskaźnik Knodell'a (HAI)	Wskaźnik Knodell'a jest stosowany w pracach monitorujących skuteczność leczenia PZW o etiologii wirusowej. Zakres oceny waha się od 0 do 22 punktów. Ocenie punktowej podlegają cztery kategorie zmian: kategoria I – martwica kęсова i przęsłowa (0-10); kategoria II – nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików (0-4); kategoria III – intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych (0-4); kategoria IV – włóknienie (0-4). Poprawa lub pogorszenie stanu chorego mogą być określone przy zmianie o co najmniej 4 pkt.	-

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dowody naukowe włączone do AK wnioskodawcy wyselekcjonowane i przeanalizowane zostały w oparciu o wytyczne AOTM. Zgodnie z nimi, włączone do analizy randomizowane badania kliniczne oceniono wg skali Jadad oraz GRADE. Nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną oceniano natomiast w skali NOS. Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny.

Do podstawowej oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa substancji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano 6 wieloośrodkowych, randomizowanych prób klinicznych przeprowadzonych w grupach równoległych. Większość z badań oceniała skuteczność wybranych terapii wśród pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe. Wyjątkiem jest badanie ETV-023, w którym populacją badaną byli pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B ogółem, w którym analiza danych uwzględniała wyniki dla subpopulacji pacjentów z HBeAg(+) oraz HBeAg(-). Spośród wyżej wymienionych, 2 RCT badają efektywność kliniczną entekawiru względem lamiwudyny, które są głównym przedmiotem zainteresowania niniejszej AWA.

¹ <http://www.uicc.org/resources/tnm>, dostęp 20.08.2013 r.

Oдноśnie porównania entekawiru z komparatorem podstawowym, tj. lamiwudyną AK wnioskodawcy zawiera wyniki z dwóch wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych III fazy, przeprowadzonych w układzie grup równoległych - ETV-023 opisane w publikacjach: Yao 2007, A1463023 oraz ETV-027 opisane w publikacjach: Lai 2006, A1463027 oraz FDA Entekawir. Obydwa badania zawierały poprawne metody randomizacji (grupy w stosunku 1:1) oraz były podwójnie zaślepienie. W obu publikacjach raportowano też odsetki utraconych z badania pacjentów, jednakże badanie ETV-027 nie dostarczało pełnej informacji na temat przyczyn utraty pacjentów z badania. Na tej podstawie badaniu ETV-023 przyznano 5 punktów w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia, natomiast badanie ETV-027 uzyskało w tej samej skali 4 punkty. Kryteria włączenia do badania obejmowały w obydwu badaniach poziom markerów wirusologicznych, ale zdefiniowany odmiennie: $\geq 0,7$ MEq dla ETV-027 oraz ≥ 3 MEq/ml dla ETV-023), a także poziom markerów biochemicznych (ALT 1,3 – 10 x ULN w obydwu badaniach), a w ETV-027 dodatkowo histologicznych (wynik biopsji wskazujący na stan zapalny). Pod względem etnicznym badania różniły się od siebie - ETV-027 badało pacjentów o różnym pochodzeniu etnicznym, natomiast ETV-023 analizowało wyłącznie populację azjatycką. Różnic nie uznano jednak za istotne. Na podstawie testu statystycznego Cochran Q badania uznano za wystarczająco homogeniczne, by przeprowadzić ilościową kumulację wyników skuteczności klinicznej (wykonano metaanalizę).

Kolejne dwa wielośrodkowe, randomizowane badania kliniczne III fazy kontrolowane placebo, zaprojektowane w układzie grup równoległych, badały efektywność kliniczną komparatora dla entekawiru – lamiwudyny (Tassopoulos 1999, Chan 2007). Obydwa badania oceniono na 4 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Zastosowano w nich randomizację (w badaniu Chan 2007 pacjenci zrandomizowani zostali w układzie 2:1, natomiast w Tassopoulos 1999 w układzie 1:1) oraz zaślepienie, łącznie z opisem metod ich wdrożenia, natomiast żadne z badań nie zawiera wystarczająco dokładnego opisu utraty pacjentów z grupy badanej. Pacjentów kwalifikowano do udziału w próbie klinicznej na podstawie poziomu markerów biochemicznych (ALT > 1,5 – 10 x ULN w badaniu Tassopoulos 1999, w badaniu Chan 2007 nie określono progu kwalifikacji) oraz wirusologicznych (HBV DNA $\geq 2,5$ pg/ml w badaniu Tassopoulos 1999, HBV DNA < 100 000 kopii/ml w badaniu Chan 2007). Najważniejszą cechą różnicującą wymienione badania jest czas obserwacji, który w publikacji Tassopoulos wynosił 26 tyg., natomiast w badaniu Chan 2007 aż 104 tyg. Ze względu na istotne różnice w metodologii opisanych badań, niemożliwe było przeprowadzenie ilościowej kumulacji danych.

Badanie ADV-438 poświęcone było porównaniu adefowiru z placebo. Jest to wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne zaprojektowane w układzie grup równoległych. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1. Przeprowadzono randomizację centralną, której proces opisano prawidłowo. Zastosowano również zaślepienie, aczkolwiek nie podano pełnego opisu jego metody. Uwzględniono pełny opis utraty pacjentów z badania. Na podstawie powyższego, badanie uzyskało 4 punkty na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad. Do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg ze stwierdzonym poziomem ALT 1,5 – 15 x ULN oraz HBV DNA $\geq 10^5$ kopii/ml.

Randomizowana, podwójnie zaślepiena próba kliniczna TDF-102 zaprojektowana w układzie grup równoległych, porównywała skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo tenofowiru względem placebo. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1. Randomizacja została przeprowadzona i opisana w prawidłowy sposób, metoda zaślepienia natomiast nie została opisana w wystarczająco szczegółowy sposób. Utrata pacjentów została opisana prawidłowo. Na tej podstawie jakość próby określono na 4 punkty z 5 możliwych do zdobycia. Do badania włączano pacjentów z HBeAg(-), u których stwierdzono poziom ALT 1 – 10 x ULN oraz HBV DNA $\geq 10^5$ kopii/ml.

Do analizy głównej efektywności klinicznej wnioskodawcy włączono również 5 nierandomizowanych badań klinicznych, które poświęcone były porównaniu ETV z ADV (Chen 2011, Ha 2011) oraz ETV z TDF (Dogan 2012, Guzelbulut 2012, Mete 2012). Wiarygodność ww. badań oceniono w skali NOS, uzyskały one od 5 punktów (Dogan 2012) do 9 (Ha 2011) na 9 możliwych do zdobycia. Szczegółowy opis ich metodologii dostępny jest w analizie wnioskodawcy.

Wyniki analizy klinicznej dla lekooporności zaczerpnięto z 16 randomizowanych prób klinicznych oraz publikacji z ich faz *extension* (łącznie 27 publikacji). Analiza wnioskodawcy nie zawiera podstawowych elementów opisu metodologii ww. badań, oceny homogeniczności populacji, nie odnosi się do oceny ich jakości w żadnej ze skal. Należy zaznaczyć, że większa liczba badań włączonych do analizy lekooporności niż do analizy skuteczności spowodowana jest rozszerzeniem kryteriów włączenia do analizy ze względu na cechy populacji. Rozszerzono ją do pacjentów z przewlekłym WZW B ogółem, bez wyszczególniania subpopulacji HBeAg(+) oraz HBeAg(-). W większości przypadków przedstawiano wyniki dla populacji ogólnej poddawanej leczeniu, jeśli nie było to możliwe analizowano wyniki dla subpopulacji wydzielanych w publikacjach (np. subpopulacja azjatycka).

Analizę efektywności rzeczywistej entekawiru oparto o badania obserwacyjne, w których badano jego skuteczność i bezpieczeństwo w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Łącznie włączono 13 prób

nieeksperymentalnych, których metodologię opisano pobieżnie. Badania były homogeniczne pod względem ujemnego oznaczenia HBeAg oraz aplikowanej dawki entekawiru (0,5 mg/dobę). Do przeglądu włączane były badania obejmujące wyłącznie populację pacjentów nieotrzymujących uprzednio AN.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

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 prognozy 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 wątrobowokomórkowy 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.”

Do analizy głównej efektywności klinicznej wnioskodawca włączył badania nad entekawirem, lamiwudyną, adefowirem oraz tenofowirem. Należy jednak zauważyć, że w świetle zarówno obowiązującego jak i uzgodnionego PL jedyną dostępną dla pacjentów alternatywną technologią medyczną względem entekawiru we wnioskowanej populacji pacjentów będzie lamiwudyna. Z tego powodu zdecydowano o dalszym szczegółowym przedstawianiu wyników dotyczących skuteczności, które pochodzą z badań poświęconych efektywności klinicznej entekawiru w porównaniu z lamiwudyną, tj. badań: ETV-023 i ETV-027.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa i ilościowa w AK wnioskodawcy była przejrzysta i kompletna. Wyniki włączonych do analizy badań oraz ich metaanalizy (tam, gdzie możliwe było jej przeprowadzenie) prezentowano w postaci opisowej oraz tabelarycznej. W przypadku analizy punktów końcowych o cechach dychotomicznych w analizie efektywności klinicznej entekawiru obliczano ryzyko względne (RR) lub wartość prezentowano w

postaci parametrów bezwzględnych, tj. bezwzględnej różnicy ryzyka (RD), którą przedstawiano w każdym przypadku, oraz gdy stwierdzono istotność statystyczną, także NNT/NNH. Ciągłe punkty końcowe przedstawiano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowane były w przypadkach, gdy w publikacjach źródłowych nie zamieszczono danych w postaci średnich. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej $\leq 0,05$. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (ITT), natomiast przy braku takiej możliwości dane analizowano dla populacji, która przyjęła co najmniej jedną dawkę leku i/lub wykonano u nich przynajmniej jeden pomiar na początku badania (mITT). Wnioskowanie opierano w pierwszej kolejności o wyniki z metaanaliz, jeśli były niedostępne, poprzez proste zestawienie prezentowano dane z pojedynczych prób klinicznych.

Wadą przedstawionej w AK metaanalizy badań ETV-023 i ETV-027 były dysproporcje w liczebności włączonych do badań pacjentów z HBeAg(-), gdzie drugie z badań miało nieporównywalnie wyższą liczbę uczestników (73 vs. 648). Różnice zaistniały również w kwestii pochodzenia etnicznego. ETV-023 w przeciwieństwie do ETV-027 prezentowało wyniki wyłącznie dla pacjentów japońskich. Test statystyczny Cochran Q wykazał jednak istotną homogeniczność prób, co oznacza wiarygodność przedłożonych wyników metaanalizy.

W przypadku wnioskowania dotyczącego bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej opierano się na populacji szerszej niż przyjęta w schemacie PICO. Do analizy włączono dodatkowo subpopulację pacjentów z dodatnim oznaczeniem antygenu HBe. W przypadku analizy bezpieczeństwa nie stanowi to jednak błędu metodologicznego, dostarcza natomiast dodatkowych informacji rozszerzając horyzont poza dane dostarczone w badaniach nad populacją określoną we wniosku refundacyjnym. Stwierdzono natomiast błąd w ekstrakcji danych dotyczących wyników dla liczby zgonów z powodu SAEs w badaniu ETV-023. Wnioskodawca w swojej analizie zawęził wyniki dla wymienionego punktu końcowego do populacji HBeAg(-), podczas gdy wszystkie inne dane dla zdarzeń związanych z bezpieczeństwem produktu prezentowane są dla populacji ogólnej poddanej badaniu, tj. HBeAg(+) oraz HBeAg(-). Również wyniki metaanalizy obejmowały zawężoną populację, co przy niewielkim odsetku zdarzeń nie miało znaczącego wpływu na wnioskowanie.

Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą narzędzi statystycznych w postaci MS Excel 2007 oraz Sophie v. 1.5.0.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki skuteczności klinicznej entekawiru we wnioskowanym wskazaniu oparto o badania o akronimach ETV-023 oraz ETV-027, które porównywały entekawir z jego aktywnym komparatorem – lamiwudyną. Wyniki z poszczególnych prób klinicznych prezentowano w formie tabelarycznej i opisowej, a gdzie było to możliwe, dołączano również wyniki metaanalizy. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Odpowiedź na leczenie ETV vs. LAM

W badaniach oceniano odpowiedź pacjenta na leczenie w postaci odpowiedzi złożonej (jednoczesny spadek HBV DNA oraz normalizacja ALT), histologicznej (tylko w ETV-027), wirusologicznej i biochemicznej. Badano również wpływ stosowanych terapii na progresję choroby (w postaci wystąpienia dekomensacji wątroby lub HCC).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności klinicznej entekawiru (ETV) względem lamiwudyny (LAM) dla zmiennych o charakterze dyskretnym [źródło: Tab. 22, 23, 25-32 AK wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT/RD (95% CI)	p/TH*	
			ETV	LAM				
Odpowiedź złożona (HBV DNA < 0,7 MEq/ml, normalizacja ALT < 1,25 x ULN)	ETV-023	48	32/33 (97)	31/40 (78)	1,25 [1,05; 1,49]	6 [3; 19]	bd	
	ETV-027	48	275/325 (85)	245/313 (78)	1,08 [1,003; 1,16]	16 [9; 314]	bd	
	Metaanaliza	48	307/358 (86)	276/353 (78)	1,10 [1,02; 1,18]	14 [8; 49]	0,13	
Odpowiedź z wirusologiczną	Zanik HBV DNA < 200 kopii/ml	ETV-027	48	289/325 (89)	218/313 (70)	1,28 [1,18; 1,39]	8 [6; 12]	<0,0001
	Zanik HBV DNA < 300	ETV-023	48	31/33 (94)	29/40 (73)	1,30 [1,05; 1,60]	5 [3; 19]	bd

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (tyg)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT/RD (95% CI)	p/TH*	
			ETV	LAM				
kopii/ml	ETV-027	24	153/316 (48)	114/302 (38)	1,28 [1,07; 1,54]	10 [6; 35]	bd	
		48	293/325 (90)	225/313 (72)	1,25 [1,16; 1,36]	6 [5; 9]	<0,001	
	Metaanaliza	48	324/358 (91)	254/353 (72)	1,26 [1,17; 1,35]	6 [5;8]	0,77	
	Zanik HBV DNA <400 kopii/ml	ETV-027	48	297/325 (91)	230/313 (71)	1,24 [1,15; 1,34]	7 [6; 10]	<0,0001
Odpowiedź z biochemiczna (normalizacja ALT)	≤1 x ULN	ETV-023	48	31/33 (94)	31/40 (78)	1,21 [1,004; 1,46]	7 [4,87]	bd
		ETV-027	48	253/325 (78)	222/313 (71)	1,10 [1,001; 1,20]	15 [8; 625]	0,045
		Metaanaliza	48	284/358 (79)	253/353 (72)	1,11 [1,02; 1,21]	13 [8; 62]	0,34
	<1,25 x ULN	ETV-027	48	280/325 (86)	254/313 (81)	1,06 [0,99; 1,14]	0,05 [-0,01; 0,11]	0,17
Odpowiedź histologiczna (poprawa o ≥2 pkt w skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia)	ETV-027	48	208/296 (70)	174/287 (61)	1,16 [1,03; 1,31]	11 [6;52]	0,01	
Odpowiedź serologiczna (zanik HBsAg)	ETV-023	48	0/33 (0)	0/40 (0)	nd	nd	nd	
	ETV-027	48	1/325 (<1)	1/313 (<1)	0,96 [0,06; 15,33]	RD= -0,00 [-0,01; 0,01]	bd	
	Metaanaliza	48	1/358 (<1)	1/353 (<1)	1,04 [0,11; 9,87]	RD= -0,0001 [-0,01; 0,01]	0,927	
Wpływ terapii na progresję choroby	Dekompensacja wątroby	ETV-023	52	0/33 (0)	0/40 (0)	nd	nd	nd
		ETV-027	56	0/325 (0)	bd	nd	nd	nd
	HCC	ETV-023	52	0/33 (0)	0/40 (0)	nd	nd	bd
		ETV-027	56	2/325 (1)	3/313 (1)	0,64 [0,11; 3,82]	RD= -0;00 [-0,02; 0,01]	bd
		Metaanaliza	52-56	2/358 (1)	3/353 (1)	0,71 [0,14; 3,57]	RD= -0,00 [-0,02; 0,01]	0,77

*W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH)

W badaniu ETV-023 odpowiedź złożoną przyjęto jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Wynik okazał się znamienne statystycznie na korzyść entekawiru, gdzie odpowiedź na leczenie występowała z 25% wyższym prawdopodobieństwem niż w grupie lamiwudyny (RR=1,25 [95%CI: 1,05; 1,49]), a liczba NNT wyniosła 6 [95%CI: 3;19]. Istotność statystyczną uzyskano też w przypadku odpowiedzi złożonej w populacji badanej ETV-027, a także w przeprowadzonej metaanalizie obydwu badań - ryzyko względne na korzyść wnioskowanego leku osiągnęło wartości odpowiednio 1,08 [1,003;1,16] w ETV-027 oraz 1,10 [95%CI: 1,02; 1,18] w metaanalizie. Liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź wirusologiczną, mierzona była w poszczególnych badaniach za pomocą różnych progów detekcji HBV DNA. Niezależnie od ich wartości, w obydwu próbach wyniki były znamienne statystycznie na korzyść ETV. W badaniu ETV-023 odniesiono się jedynie do wartości <300 kopii/ml, odpowiedź na leczenie przy tym progu uzyskało 21% więcej pacjentów z

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

grupy badanej niż z grupy kontrolnej. Próba ETV-027 badała odsetki pacjentów, u których wykryto spadek HBV DNA poniżej 200, 300 oraz 400 kopii/ml. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Autorów AK, przy wartości HBV DNA <300 kopii/ml, potwierdziły prawidłowość wykrytą w publikacjach źródłowych (RR=1,26 [95%CI: 1,17; 1,35]). Odpowiedź biochemiczna oceniana była w obydwu badaniach przy normalizacji ALT ≤ 1 x ULN, natomiast w badaniu ETV-027 dodatkowo przy wartości <1,25 x ULN. Wyniki przy obydwu wartościach osiągnęły istotność statystyczną na korzyść ETV. Znamienne różnicę na korzyść grupy badanej osiągnięto również w metaanalizie wyników z wymienionych badań, gdzie odpowiedź występowała u większej o 7% liczbie osób, a wartość RR względem szansy wystąpienia odpowiedzi wyniosła 1,11 [95%CI: 1,02; 1,21]. Odpowiedź histologiczną, ocenianą na podstawie punktacji w skali Knodell'a, monitorowano jedynie w badaniu ETV-027, gdzie uznano ją za pierwszorzędowy punkt końcowy. Była ona o 16% wyższa w grupie badanej względem grupy kontrolnej (RR=1,16 [95%CI: 1,03; 1,31]).

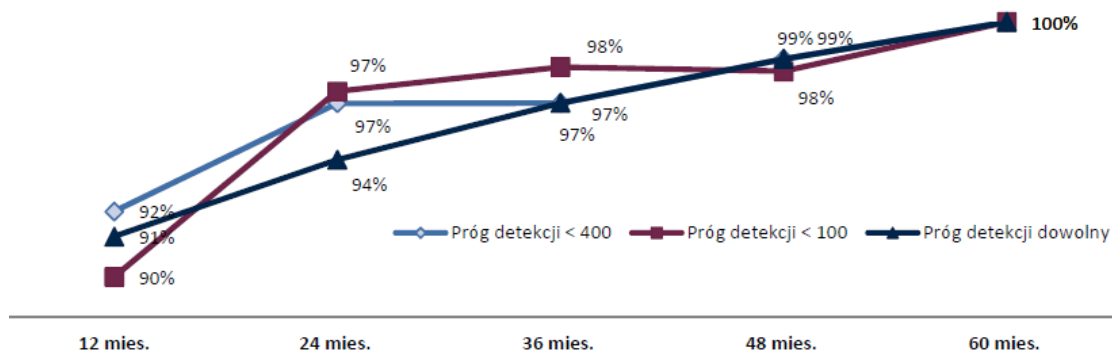
AK wnioskodawcy podaje, że w obydwu próbach mierzono również odsetki osób z odpowiedzią serologiczną w postaci zaniku HBsAg, jednakże odwołując się do publikacji źródłowych, poziom antygenu HBs wśród pacjentów HBeAg(-) mierzony był jedynie w badaniu ETV-027, gdzie jego zanik stwierdzono u 1 pacjenta zarówno w grupie ETV jak i LAM. Nie stwierdzono zatem różnic między badanymi grupami. Próba ETV-023 mierzy natomiast poziom odpowiedzi serologicznej za pomocą oznaczenia HBeAg, co oznacza, że wyniki dostępne są jedynie dla grupy pacjentów HBeAg(+).

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawierała ponadto oszacowania różnic dla wystąpienia dekompensacji wątroby oraz HCC. Dane dla dekompensacji wątroby, zarówno w badaniu ETV-023 jak również w ETV-027, są niekompletne. Autorzy publikacji źródłowej Yao 2007 (ETV-023) twierdzą, że u żadnego spośród pacjentów, u których zaobserwowano skoki ALT nie stwierdzono dekompensacji wątroby. Nie można zatem uogólnić wyników z subpopulacji pacjentów ze skokami ALT na całą badaną populację. Są to ponadto dane odnoszące się do populacji ogólnej badania, w którym brali również udział pacjenci z HBeAg(+). ETV-027 nie zawiera danych dla grupy LAM, natomiast w grupie leczonej ETV stwierdzono brak przypadków dekompensacji wątroby.

Efektywność rzeczywista

Na podstawie 13 badań obserwacyjnych, w których grupą badaną byli pacjenci z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem HBeAg, nieleczeni wcześniej AN, Autorzy AK wnioskodawcy ocenili skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej. We wszystkich próbach entekawir podawany był w dawce 0,5 mg/dobę. Odpowiedź na leczenie oceniano wg parametrów wirusologicznych (dane z 13 badań), biochemicznych (dane z 8 badań), histologicznych (dane z 1 badania) oraz serologicznych (dane z 7 badań). Wielkość populacji różniła się między próbami. Badanie o najmniejszej populacji obejmowało 27 pacjentów (Lee 2011), a największą liczbę pacjentów badano w próbie Hou 2012 (604 pacjentów). Horyzont czasowy obserwacji wynosił we wszystkich dostępnych publikacjach co najmniej rok, przy czym w większości przypadków obejmował on 3 lata. Badanie o najdłuższym okresie obserwacji trwało 5 lat (Lampertico 2012).

Odpowiedź wirusologiczna – oceniana wg różnie zdefiniowanych progów detekcji, najczęściej w granicach 300 kopii/ml. Dwie publikacje nie zdefiniowały wartości progu detekcji. W trzech przyjęto konserwatywne założenie dotyczące odpowiedzi wirusologicznej, gdzie progi detekcji określono na poziomie 35 kopii/ml lub 70 kopii/ml. Niezależnie od określonych wartości definiujących skuteczność terapii, wszystkie badania wykazały co najmniej 90% odpowiedź na leczenie przy stosowaniu entekawiru. Odsetek pacjentów reagujących na terapię sukcesywnie zwiększał się z roku na rok. Trend obrazujący odpowiedź wirusologiczną przedstawia poniższy wykres. Wyniki nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.



Rysunek 1. Odpowiedź wirusologiczna w zależności od przyjętego progu detekcji HBV DNA [źródło: Rys. 14 AK wnioskodawcy]

Odpowiedź biochemiczna – w 5 z 8 publikacji ustalono ją na poziomie $<1 \times \text{ULN}$, a pozytywne efekty leczenia uzyskało po 12 miesiącach terapii od 83% do 98% pacjentów. Najdłuższy okres obserwacji dla tego punktu końcowego wyniósł 48 tygodni (2 badania), gdzie odnotowano odpowiedź na poziomie odpowiednio 91% i 97%. Wyników nie oceniano pod względem poziomu istotności statystycznej.

Odpowiedź histologiczna – oceniana metodą elastografii krótkotrwałej, mierzona w jednym badaniu (Papatheodoridis 2012). Najbardziej znaczącą poprawę wyniku obserwowano wśród pacjentów z najwyższym wyjściowym poziomem LSM,² sugerującym zwłóknienie lub uszkodzenie wątroby w stopniu przynajmniej umiarkowanym. Wyniki osiągnęły poziom znamienności statystycznej.

Odpowiedź serologiczna – zdefiniowana została jako utrata lub serokonwersja antygenu HBs. Prezentowany typ odpowiedzi monitorowany w 7 badaniach uzyskało odpowiednio 0,6% pacjentów (utrata HBsAg) oraz 0,7% (serokonwersja). Wyników nie oceniano pod względem poziomu istotności statystycznej.

Wpływ terapii na progresję choroby – oceniany za pomocą ryzyka wystąpienia HCC lub zgonu z przyczyn wątrobowych. Trzy spośród 13 badań uwzględniały w protokole wymienione zdarzenia (Buti 2012, Lampertico 2010, Ridruejo 2011). Na 469 pacjentów biorących udział w wymienionych próbach, u 8 rozpoznano HCC, a u 6 nastąpił zgon. Okres obserwacji wynosił od 12 do 29 miesięcy. Wyników nie oceniano pod względem poziomu istotności statystycznej.

Lekooporność – obserwowana w 8 spośród 13 badań włączonych do analizy. Wśród 1488 pacjentów biorących udział w próbach, w okresie obserwacji od 12 do 86,4 miesięcy, nie raportowano żadnego przypadku indukcji lekooporności.

Wyniki dotyczące lekooporności

Wyniki pochodzą z 16 RCT i ich faz przedłużonych, w których oceniano entekawir, lamiwudynę, adefowir oraz tenofowir. Najdłuższy czas obserwacji wyniósł w jednym z badań 6 lat. Omawiany punkt końcowy raportowany był najczęściej w grupie leczonych lamiwudyną, która indukowała lekooporność już w pierwszym roku terapii (12,4% pacjentów z lekoopornością w pierwszym roku obserwacji). Po 5 latach odsetek wzrósł do 70,8% chorych. Na drugim miejscu pod względem powodowania oporności okazał się być adefowir, który indukował lekooporność u 0,7% pacjentów w pierwszym roku, a odsetek ten stopniowo wzrastał, by w piątym roku obserwacji osiągnąć 29%. Wg dostępnych danych, entekawir oraz tenofowir wykazały się najkorzystniejszym profilem związanym z powodowaniem lekooporności, jej indukcja w przypadku ETV występowała w zależności od czasu obserwacji u 0,3% chorych (po 2 latach)¹ oraz 0,9% leczonych (po 4 latach), natomiast tenofowir w trakcie 6 lat obserwacji nie spowodował żadnego przypadku wykształcenia się lekooporności.

Wpływ lekooporności na skuteczność terapii

Idąc za obecnie obowiązującymi kryteriami stosowania AN, lekiem pierwszego wyboru w terapii pacjentów z populacji wnioskowanej jest lamiwudyna. Jak określono wcześniej, jest ona substancją indukującą lekooporność w największym stopniu spośród wszystkich AN (71% po 5 latach terapii). W związku z tym, Autorzy AK wnioskodawcy zestawili wyniki dostępnych opracowań badających lekooporność, w celu określenia profilu skuteczności stosowanych terapii po wcześniejszym wykształceniu oporności na LAM. Wyniki w poniższej tabeli (Tabela 19) zostały przedstawione bez uwzględniania aktualnych schematów terapii, jedynym kryterium porównania była odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z lub bez wykształczonej lekooporności. Na tej podstawie stwierdzono, że uprzednia indukcja oporności na LAM, w przypadku kontynuacji terapii pozostałymi AN widocznie obniża odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie, zarówno w populacjach z HBeAg(-), jak również w populacjach mieszanych ze względu na oznaczenie antygenu HBe. Odpowiedź biochemiczna również obserwowana była rzadziej w grupie z lekoopornością na LAM, jednak dysproporcje nie były tak widoczne jak w przypadku zaniku HBV DNA. Jak wynika z AK wnioskodawcy, kontrast w przypadku odpowiedzi wirusologicznej pogłębia się, gdy dochodzi do zestawienia danych wyodrębnionych dla ETV, gdzie uzyskane poziomy odpowiedzi wynoszą 22% w grupie z lekoopornością vs. 76% w grupie bez lekooporności. Dane dla odpowiedzi histologicznej w grupie z lekoopornością nie są dostępne.

² ang. *liver stiffness measurements* – pomiar sztywności wątroby

Tabela 17. Porównanie punktów końcowych raportowanych po 48-52 tyg. terapii w populacji z lekoopornością i bez lekooporności [źródło: Tab. 45 AK wnioskodawcy]

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

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej ETV (informacje z badań nRCT)

W celu bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii z komparatorami II rzędu (adefowir, tenofowir), przy braku odnośnych badań RCT, do analizy wnioskodawcy włączono 5 nierandomizowanych prób klinicznych.

Porównanie ETV vs ADV:

Na podstawie wyników z badania Ha 2011, a także z metaanalizy prób Ha 2011 i Chen 2011, entekawir wykazał znamiennej przewagę względem adefowiru w aspekcie odpowiedzi wirusologicznej oraz biochemicznej. Wyniki z badania Chen 2011 również świadczą o wyższości ETV nad ADV na podstawie ilościowej przewagi w odpowiedziach na leczenie, a brak istotności statystycznej dla punktów końcowych może wynikać z małej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu (35). Wyniki metaanalizy świadczą o 29% wyższym prawdopodobieństwie wystąpienia spadku HBV DNA poniżej progu detekcji (RR=1,29 [95% CI: 1,11; 1,49]) oraz o 23% wyższym prawdopodobieństwie normalizacji ALT (RR=1,23 [95%CI: 1,07; 1,42]) w przypadku stosowania entekawiru w zestawieniu z adefowirem. Wyniki są istotne statystycznie. Zmienne dotyczące wartości dla odpowiedzi serologicznej, tj. serokonwersji oraz utraty HBsAg nie wykazały różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami.

Porównanie ETV vs TDF:

Dane z publikacji Mete 2012, Dogan 2012 oraz Guzelbulut 2012, jak również metaanaliza ich wyników nie wykazały znamiennej statystycznej na korzyść żadnej z badanych grup w aspekcie odpowiedzi wirusologicznej ani serologicznej. Entekawir oraz tenofowir charakteryzują się podobną skutecznością mierzona obniżeniem poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji (<400 kopii/ml). Zarówno w grupach badanych jak też kontrolnych analizowanych prób klinicznych nie odnotowano przypadków uzyskania odpowiedzi serologicznej.

Tabela 18. Podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej z badań nRCT [źródło: opracowanie własne na podstawie Tab. 41 AK wnioskodawcy]

Rodzaj odpowiedzi		Porównywane interwencje (N)	Rb vs Rk	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
Odpowiedź wirusologiczna (wyniki metaanalizy)		ETV vs ADV (123 vs 101)	90% vs 70%	1,29 [1,11; 1,49] ^a	6 [4; 12]
		ETV vs TDF (110 vs 105)	79% vs 79% ^b	0,98 [0,85; 1,13]	bd
Odpowiedź biochemiczna (wyniki metaanalizy)		ETV vs ADV (123 vs 101)	88% vs 72%	1,23 [1,07; 1,42]	7 [4; 17]
		ETV vs TDF (110 vs 105)	bd	bd	bd
Odpowiedź serologiczna	Serokonwersja	Ha 2011 ETV vs ADV (107 vs 82)	0% vs 0%	nd	nd
		Mete 2012 ETV vs TDF (93 vs 78)	0% vs 0%	nd	nd

Rodzaj odpowiedzi		Porównywane interwencje (N)	Rb vs Rk	RR [95% CI]	NNT [95% CI]
	Utrata HBsAg	Ha 2011 ETV vs ADV (107 vs 82)	0% vs 2%	0,15 [0,01; 3,16]	-0,02 [-0,06; 0,01]
		Dogan 2012 ETV vs TDF (19 vs 36)	0% vs 0%	nd	nd

^a dla progów detekcji HBV DNA < 300 kopii/ml i <100 kopii/ml (kumulacja ilościowa); ^b dla progów detekcji HBV DNA < 400 kopii/ml

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa zostały przedstawione, w przeciwieństwie do analizy skuteczności klinicznej, bez wyodrębniania subpopulacji o ujemnym oznaczeniu antygenu HBe. W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa entekawiru oraz technologii komparatywnych, wyniki pochodzą z badań RCT. Do danych porównujących bezpieczeństwo ETV vs. LAM z badań źródłowych ETV-023 oraz ETV-027, dołączono również wyniki w formie syntezy ilościowej, obejmującej łączną populację ponad 1000 osób z przewlekłym WZW B. Dane dla LAM vs. PLC pochodzą z badania Tassopoulos 1999 (brak wyników z próby Chan 2007 – publikacja niedostępna w wersji pełnotekstowej), ADV vs. PLC z badania ADV-438, a TDF vs. ADV z próby Marcellin 2008.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem [źródło: opracowanie własne na podstawie Tab. 42 AK wnioskodawcy, Tab. 23, Aneks do AK wnioskodawcy]

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	ETV-027	246/325 (76)	248/313 (79)	0,96 [0,88; 1,04]	-0,04 [-0,10; 0,03]
		ETV-023	154/258 (60)	145/261 (56)	1,07 [0,93; 1,25]	0,04 [-0,04; 0,13]
		Metaanaliza	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 ^a	ETV-027	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	ETV-027	6/325 (2)	9/313 (3)	0,64 [0,23; 1,78]	-0,01 [-0,03; 0,01]
		ETV-023	1/258 (<1)	3/261 (1)	0,34 [0,04; 3,22]	-0,01 [-0,02; 0,01]
		Metaanaliza	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	ETV-027	21/325 (6)	24/313 (8)	0,84 [0,48; 1,48]	-0,01 [-0,05; 0,03]
		ETV-023	9/258 (3)	12/261 (5)	0,76 [0,33; 1,77]	-0,01 [-0,04; 0,02]
		Metaanaliza	30/583 (5)	36/574 (6)	0,82 [0,51; 1,30]	-0,01 [-0,04; 0,02]

Punkt końcowy	Porównanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	
	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	ETV-027	bd	bd	bd	bd
		ETV-023	bd	bd	bd	bd
		Metaanaliza	bd	bd	bd	bd
TDF vs ADV	7/426 (2)	5/215 (2)	0,71 [0,23; 2,20]	-0,01 [-0,03; 0,02]		
Poważne AEs	LAM vs PLC	bd	bd	bd	bd	
	ADV vs PLC	7/123 (6)	6/61 (10)	0,58 [0,20; 1,65]	-0,04 [-0,13; 0,04]	
	ETV vs LAM	ETV-027	27/325 (8)	34/313 (11)	0,76 [0,47; 1,24]	-0,03 [-0,07; 0,02]
		ETV-023	18/258 (7)	19/261 (7)	0,96 [0,51; 1,78]	0,00 [-0,05; 0,04]
		Metaanaliza	45/583 (8)	53/574 (9)	0,83 [0,57; 1,22]	-0,02 [-0,05; 0,02]
TDF vs ADV	bd	bd	bd	bd		
SAEs: Zgony	LAM vs PLC	bd	bd	bd	bd	
	ADV vs PLC	0/123 (0)	0/61 (0)	nd	nd	
	ETV vs LAM	ETV-027	2/325 (1)	0/313 (0)	4,82 [0,23; 99,92]	0,01 [-0,004; 0,02]
		ETV-023 ^b	0/33 (0)	0/40 (0)	nd	nd
		Metaanaliza	2/358 (1)	0/353 (0)	3,12 [0,31; 31,01]	0,01 [-0,01; 0,02]
TDF vs ADV	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: 48 tyg., ETV vs. LAM: 52-56 tyg.;

^a wyniki po 52 tyg. dla populacji badania ETV-027; ^b wg publikacji źródłowej wyniki dla punktu końcowego: Zgony z powodu SAEs to: 0/258 w grupie ETV; 0/261 w grupie LAM;

W żadnym z analizowanych punktów końcowych dotyczących zdarzeń niepożądanych ogółem nie stwierdzono istotności statystycznej w różnicach między poszczególnymi rodzajami terapii. Wszystkie z zestawionych produktów leczniczych charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa. Odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem wahał się między poszczególnymi terapiami od 47% do 76%. Spośród wszystkich grup, zgony wystąpiły jedynie wśród pacjentów leczonych entekawirem (2 przypadki na 583).

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa z uwzględnieniem szczegółowych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie z aktywną terapią raportowanych w badaniach RCT [źródło: Tab. 44 AK wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Porównanie przez LAM			
	LAM vs. PLC		ETV vs. LAM	
	Rb vs. Rk	NNT/NNH [95% CI]	Rb vs. Rk	NNT/NNH [95% CI]
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych				
Ogółem (w stopniu ≥ 3)	10% vs. 20%	NS	bd	-
ALT (w stopniu ≥ 3)	bd	-	14% vs 17%	NS
Skoki ALT (stopień 3^a)	bd	-	2% vs 3%	NS
Skoki ALT (stopień 4^b)	bd	-	2% vs 3%	NS
AST (w stopniu ≥ 3)	bd	-	5% vs 6%	NS
Amylaza (w	bd	-	2% vs 2% ^c	NS ^c

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Punkt końcowy	Porównanie przez LAM			
	LAM vs. PLC		ETV vs. LAM	
	Rb vs. Rk	NNT/NNH [95% CI]	Rb vs. Rk	NNT/NNH [95% CI]
stopniu ≥ 3)				
Bilirubina całkowita	0% vs 0%	nd	35% vs 19%	NNH = 6 [4; 10]
Kreatynina ($\uparrow < 0,5$ mg/dl)	bd	-	bd	-
Infekcje				
Infekcje górnych dróg oddechowych	5% vs 3%	NS	10% vs 10%	NS
Objawy grypopodobne	bd	-	9% vs 6%	NS
Przeziębienia	bd	-	14% vs 10%	NS
Zapalenie gardła	bd	-	bd	-
Stany ogólne				
Bóle brzucha	7% vs 12%	NS	4% vs 5%	NS
Bóle głowy	17% vs 19%	NS	15% vs 17%	NS
Bóle pleców	bd	-	8% vs 8%	NS
Zmęczenie	13% vs 12%	NS	7% vs 9%	NS
Zaburzenia psychiczne				
Ogółem	bd	-	12% vs 11%	NS
Zaburzenia skórne				
Ogółem	bd	-	11% vs 13%	NS
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ogółem	bd	-	20% vs 20%	NS
Zaburzenia pracy układu moczowego				
Krwimocz (w stopniu ≥ 3)	bd	-	10% vs 9%	NS
Zaburzenia układu nerwowego				
Zaburzenia neurologiczne	bd	-	16% vs 16%	NS
Zapalenie CUN	bd	-	18% vs 19%	NS
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Ogółem	bd	-	15% vs 16%	NS
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Ogółem	5% vs 5%	NS	34% vs 31%	NS
Biegunka	5% vs 3%	NS	6% vs 3%	NNH = 35 [19; 184]
Nudności	bd	-	5% vs 4%	NS

a) $>2x$ wartość wyjściowa oraz $> 5xULN$; b) $>2x$ wartość wyjściowa oraz $> 10xULN$; 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]; NNH56 tyg. = 36 [18; 977].

Szczegółowa analiza zdarzeń niepożądanych, które występowały u co najmniej 10% pacjentów wskazuje, że istotnie statystycznie różnice obserwuje się w przypadku porównania bezpośredniego ETV i LAM jedynie w liczbie przypadków wzrostu poziomu bilirubiny całkowitej oraz biegunki. Najczęściej spośród ww. zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych ETV występowały skoki ALT w stopniu ≥ 3 , przeziębienie, bóle głowy, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem, zaburzenia neurologiczne, zapalenie CUN, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem. Różnice w częstości występowania między ETV a LAM nie osiągnęły poziomu znamienności statystycznej.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W wyniku uzupełniającego przeszukania źródeł informacji medycznej oraz sieci Internet w celu pozyskania dodatkowych danych w zakresie nefrotoksyczności odnaleziono 7 prób klinicznych (6 publikacji): Deterding 2011, Gish 2012, Ha 2009, Ha 2012, Mauss 2011 oraz Seansawat 2012. W powyższych badaniach

przeprowadzono dwa typy porównań: schematy leczenia zawierające AN vs. terapie niezawierające AN oraz porównanie między poszczególnymi preparatami z grupy AN (Próba Deterding 2011 zawiera dane dla obydwu porównań: Deterding 2011 (a) i Deterding 2011 (b)). Do analizy włączono pacjentów z WZW B bez względu na status antygenu HBe. Wszystkie, z wyjątkiem prospektywnego badania Mauss 2011, były próbami o retrospektywnym kierunku obserwacji. Obserwowanymi w badaniach zmiennymi był wskaźnik eGFR, poziom kreatyniny w surowicy oraz dodatkowe działania niepożądane.

Wyniki badań porównujących terapie substancjami z grupy AN z terapiami niezawierającymi AN (Deterding 2011 (a), Ha 2012, Mauss 2011) sugerują możliwy związek leczenia AN z występowaniem zaburzeń nerkowych. Badanie Deterding 2011 (a) wykazało różnicę między grupami na granicy istotności statystycznej (12% vs 7%; $p = 0,05$), natomiast pozostałe dwa badania nie wykazały zależności pomiędzy schematem leczenia a wystąpieniem zaburzeń nerkowych. Analiza wyników z dostosowaniem do wieku, płci oraz obecności schorzeń współistniejących, takich jak nadciśnienie, marskość wątroby, cukrzyca, nie zmieniły kierunku wnioskowania (Ha 2012).

Pozostałe badania (Deterding 2011 (b), Gish 2012, Ha 2009, Seansawat 2012) porównywały wpływ poszczególnych rodzajów substancji z grupy AN na częstość występowania zaburzeń nerkowych. Analizie porównawczej podlegały ETV, TDF, ADV i LAM. Dane z badań wskazują, że spośród badanych AN, lekiem o najsilniejszym działaniu nefrotoksycznym jest ADV. Populacja leczona ADV w próbie Seansawat 2012 charakteryzowała się >20% ryzykiem redukcji eGFR_(MDRD) w porównaniu z pozostałymi AN. Ryzyko to w grupach leczonych ETV lub TDF było znacznie niższe (odpowiednio 7% i 8%, $p = 0,001$). W pracy Deterding 2011 wykazano w grupie ADV wzrost poziomu kreatyniny o 34% względem stanu wyjściowego, natomiast w przypadku pozostałych AN (ETV, TDF, LAM) zmiana poziomu kreatyniny nie przekraczała 10% względem wartości początkowych. Znamienność statystyczną osiągnięto również w przypadku różnicy wyników dla ETV vs. TDF dotyczących wzrostu poziomu kreatyniny o $\geq 0,5$ mg/dl, gdzie częstość występowania okazała się wyższa w grupie ETV (14% vs. 4%, $p = 0,025$). W badaniu Gish 2012 analiza w warstwach uwzględniających stan wyjściowy pacjentów nie potwierdziła istotnych statystycznie różnic między ETV a TDF w zakresie obejmującym wzrost ryzyka poszczególnych punktów końcowych (istotność statystyczną uzyskano wyłącznie dla różnicy w wynikach uwzględniających wszystkich pacjentów, łącznie z tymi, którzy wcześniej poddani byli transplantacji nerki, co stanowi czynnik zakłócający).

Szczegółowe opracowanie wyników zamieszczono w Tabeli 23.

Tabela 21. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla nefrotoksyczności [źródło: Tab. 45 Aneksu do AK wnioskodawcy]

Badanie	Definicja punktu końcowego	Preparat AN	Wyniki/wnioski
Nieprawidłowe wartości eGFR			
Mauss 2011	↓eGFR >20 ml/min od wartości początkowej	LAM (6%); ETV (6%); ADV (0%) TDF (3%); Non - AN: (3%)	Terapia AN niezależnie od rodzaju preparatu skutkuje łagodnym obniżeniem funkcjonowania nerek.
	eGFR <60 ml/ml	AN (bd)	Raportowano rzadkie przypadki niewydolności nerek, przy czym nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami, w tym także kontrolną.
Gish 2012	eGFR <60 ml/ml (CG)	ETV (9%); TDF (23%)	p = 0,022
	↓eGFR ≥20% (CG)	ETV (36%); TDF (35%)	p = 0,869
	eGFR <60 ml/ml (MDRD)	ETV (18%); TDF (16%)	p = 0,679
	↓eGFR ≥20% (MDRD)	ETV (44%); TDF (41%)	p = 0,749
Ha 2009	↓eGFR ≥10-20% (CG)	ADV (30%); non-ADV (16%)	0,0001
	↓eGFR ≥20-30% (CG)	ADV (15%); non-ADV (6%)	0,0001
	↓eGFR ≥30% (CG)	ADV (7%); non-ADV (1%)	0,0001
	↓eGFR ≥10-20% (MDRD)	ADV (31%); non-ADV (10%)	0,0001
	↓eGFR ≥20-30% (MDRD)	ADV (17%); non-ADV (13%)	0,0001
	↓eGFR ≥30% (MDRD)	ADV (9%); non-ADV (4%)	0,0001
	eGFR = 50-80 ml/min (CG)	Pacjenci bez niewydolności nerek na <i>baseline</i> ADV (23%)^e; non-ADV (15%)	0,005
	eGFR <50 ml/min (CG)	Pacjenci z łagodną niewydolnością na <i>baseline</i> ADV (24%); non-ADV (4,5%)	0,005
	↓eGFR (MDRD)	ADV (bd); non-ADV (bd)	0,0001
	eGFR <50 ml/min (MDRD)	ADV (12%); non-ADV (2%)	BD
Ha 2012	↓eGFR ≥20% (MDRD) od wartości początkowej	ETV (11%); TDF ± LAM (12%)	BD
	↓eGFR ≥30% (MDRD) od wartości początkowej	ETV (4%); TDF ± LAM (8%);	BD
	↓eGFR ≥40% (MDRD) od wartości początkowej	ETV (3%); TDF ± LAM (4%)	NS
	↓eGFR* ^c	ETV (-7,6); TDF ± LAM (-8,7); Non-AN (+7,4)	p = 0,07 (ETV vs non-AN ^d) p = 0,08 (TDF vs non-AN ^d)
Seansawat 2012	↓eGFR >20% (MDRD) od wartości początkowej	ETV (7%); TDF (8%); ADV (19%)	0,001 Jedynie stosowanie ADV wiązało się w sposób istotny statystycznie z wystąpieniem zaburzeń czynności nerek.

Badanie	Definicja punktu końcowego	Preparat AN	Wyniki/wnioski
Wzrost poziomu kreatyniny (SCr)			
Gish 2012	↑SCr ≥0,2 mg/dl	ETV (40%); TDF (48%)	0,339
	↑SCr ≥0,2 mg/dl ^a	ETV (29%); TDF (28%)	0,860
	↑SCr ≥0,5 mg/dl ^a	ETV (14%); TDF (4%)	0,025
	SCr ≥1,5 mg/dl	ETV (15%); TDF (15%)	1,000
	SCr ≥2,0 mg/dl	ETV (6%); TDF (4%)	0,468
	SCr ≥2,5 mg/dl	ETV (8%); TDF (1%)	0,053
Ha 2009	↑SCr ≥0,5 mg/dl	ADV (5%) ; non-ADV (bd)	bd
Seansawat 2012	↑SCr	ADV < ETV; ADV = TDF; TDF = ETV	Po 1 i 2 roku terapii p = NS; Po 3 roku terapii: ADV < ETV (p = 0,028); ADV vs TDF (p = NS); ETV vs TDF (p = NS)
Deterding 2011b	↑SCr	ETV, ADV, LAM, TDF	U pacjentów leczonych ADV odnotowano średni wzrost poziomu SCr o 34% od wartości początkowej, podczas gdy u pacjentów leczonych pozostałymi AN wzrost poziomu SCr nie przekroczył 10% od wartości początkowej.
Inne AEs			
Seansawat 2012	Zespół Fanconiego	AN (0%)	BD
Deterding 2011a	Łagodne lub umiarkowane upośledzenie czynności nerek	AN (12%); Non-AN (7%)	0,05
	Nieprawidłowy poziom cystatyny C	AN (0%); non-AN (0%)	BD
	Glukoza	AN (5%) non-AN (bd)	BD
	Proteinuria	AN (11%); non-AN (bd)	BD

Non-AN – pacjenci nieleczeni AN; non-ADV – pacjenci nieleczeni ADV, otrzymywali leczenie ETV 0,5/1 mg/dobę

* - ETV (-7,6 ml/min [-15,8; 0,6]) TDF (-8,7 [-18,3; 1,0]); non-AN (-7,4 [0,78; 14,1]); ** - -0,4 mg/dl

a) Potwierdzony;

b) Odsetek pacjentów utrzymujących ↓eGFR >20% był niższy w grupie ADV niż w grupie TDF i ETV w 2 i 3 roku terapii (p < 0,001);

c) W analizie z dostosowaniem do czynników takich jak: wiek, płeć, nadciśnienie, marskość wątroby nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETV/TDF vs non-AN *baseline*, odpowiednio p = 0,67 i p = 0,18;

d) W stosunku do wartości *baseline* w grupie non-AN;

e) Ponadto u jednego pacjenta bez niewydolności nerek na *baseline* stwierdzono pogorszenie eGFR <50 ml/min.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z ChPL produktu leczniczego Baraclude

W badaniach klinicznych u pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby, niezależnie od ciężkości, najczęściej stwierdzane działania niepożądane, których związek z leczeniem entekawirem był co najmniej możliwy, to: bóle głowy (9%), zmęczenie (6%), zawroty głowy (4%) i nudności (3%). Obserwowano również zaostrzenia zapalenia wątroby w czasie i po zaprzestaniu leczenia entekawirem.

Pacjenci nieleczeni wcześniej analogami nukleozydów:

Profil bezpieczeństwa opiera się na ocenie pacjentów leczonych entekawirem w dawce 0,5 mg raz na dobę. Mediana czasu leczenia wynosiła 53 tygodnie.

Zaburzenia układu nerwowego:	często:	bóle głowy, zawroty głowy, senność
Zaburzenia żołądka i jelit:	często:	wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	często:	zmęczenie
Zaburzenia psychiczne:	często:	bezsenna

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: u 2% pacjentów stwierdzano zwiększenie aktywności AIAT zarówno ponad 10-krotnie przekraczające górną granicę normy, jak i ponad 2-krotnie przekraczające wartość początkową, u 5% zwiększenie aktywności AIAT ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową, u mniej niż 1% chorych obserwowano zwiększenie aktywności AIAT ponad 2-krotnie przekraczające wartość początkową wraz ze stężeniem bilirubiny całkowitej ponad 2-krotnie przekraczającym górną granicę normy i ponad 2-krotnie wartość początkową. Zmniejszenie stężenia albumin poniżej 2,5 g/dl dotyczyło mniej niż 1% pacjentów, zwiększenie aktywności amylazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową wystąpiło u 2%, zwiększenie aktywności lipazy ponad 3-krotnie przekraczające wartość początkową wystąpiło u 11%, a zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 50 000/mm³ dotyczyło mniej niż 1% pacjentów. Leczenie trwające ponad 48 tygodni: obserwacja w trakcie przedłużonego leczenia entekawirem, którego mediana wynosiła 96 tygodni, nie dostarczyła nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

Dodatkowo, zgodnie z ChPL Baraclude podmiot odpowiedzialny musi dochować postanowień **Planu Zarządzania Ryzykiem** (ang. **Risk Management Plan, RMP**), w tym zobowiązany jest do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Informacje ze strony FDA

„Po zaprzestaniu terapii p.WZW B, w tym również entekawirem, raportowano przypadki pacjentów, u których zaobserwowano poważne, ostre zaostrzenie WZW B. Funkcje wątroby powinny być uważnie monitorowane, zarówno klinicznie jak też laboratoryjnie co najmniej przez kilka kolejnych miesięcy po zaprzestaniu terapii anty-WZW B. Jeśli to konieczne, wznowienie leczenia może okazać się niezbędne.”

„Zarejestrowano przypadki kwasicy mleczanowej związanej z użyciem Baraclude, często w związku z dekompensacją wątroby, innymi poważnymi stanami klinicznymi lub ekspozycją na lek. Pacjenci z potwierdzoną dekompensacją wątroby mogą być w grupie większego ryzyka kwasicy mleczanowej. W przypadku rozpoznania jakichkolwiek objawów klinicznych lub laboratoryjnych sugerujących kwasicę mleczanową lub wyraźną hepatotoksyczność (za którą można uznać hepatomegalię oraz steatozę, również w przypadku braku stwierdzonego wzrostu transaminaz) należy przerwać terapię lekiem Baraclude.”

Po dopuszczeniu leku do obrotu zauważono następujące działania niepożądane: zaburzenia metaboliczne oraz odżywcze: kwasica mleczanowa, a także zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: podwyższony poziom transaminaz.

[www.fda.gov]

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Dla uzyskania informacji na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa entekawiru w zestawieniu z jego aktywnym komparatorem - lamiwudyną, w analizie głównej przedstawiono dane z badań ETV-023 oraz ETV-027, obejmujących odpowiednio populacje 519 i 648 pacjentów. Należy zaznaczyć, że pierwsza z prób

obejmowała szerszą niż wnioskowana populację pacjentów z WZW B, a do analizy skuteczności klinicznej włączono jedynie subpopulację osób z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe, tj. 73 pacjentów. Uzyskane z badań wyniki poddano metaanalizie.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie wyników z publikacji źródłowych (Yao 2007, A1463023, Lai 2006, A1463027, FDA Entekawir) jak również w efekcie przeprowadzonej syntezy ilościowej wykazano **istotną statystycznie różnicę na korzyść ETV vs LAM** odnośnie odpowiedzi złożonej, wirusologicznej, biochemicznej oraz histologicznej. Wyniki metaanalizy badań ETV vs LAM:

- **Odpowiedź złożona** (HBV DNA < 0,7 MEq/ml, normalizacja ALT < 1,25 x ULN): RR=1,10 [95% CI: 1,02; 1,18]; NNT=14 [8; 49];
- **Odpowiedź wirusologiczna:** (HBV DNA < 300 kopii/ml): RR=1,26 [95% CI: 1,17; 1,35], NNT=6 [5;8]
- **Odpowiedź biochemiczna:** (normalizacja ALT ≤ 1 x ULN): RR=1,11 [95% CI: 1,02; 1,21]; NNT=13 [8; 62]
- **Odpowiedź histologiczna** (poprawa o ≥2 pkt w skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia): RR=1,16 [95% CI: 1,03; 1,31], NNT=11 [6;52].

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między terapiami w przypadku odpowiedzi serologicznej, zdarzeń w postaci dekompensacji wątroby oraz HCC.

Do dodatkowej oceny skuteczności klinicznej włączono 5 nRCT, porównujących wnioskowaną substancję czynną z adefowirem (Chen 2011, Ha 2011) oraz tenofowirem (Metz 2012, Dogan 2012, Guzelbulut 2012). Wyniki analizy ilościowej porównań sugerują znamienne statystycznie przewagę ETV vs ADV:

- **Odpowiedź wirusologiczna** (zanik HBV DNA < 100 kopii): RR=1,29 [95% CI: 1,11; 1,49];
- **Odpowiedź biochemiczna** (normalizacja ALT ≤ 1 x ULN): RR=1,23 [95%CI: 1,07; 1,42].

Dane dla odpowiedzi serologicznej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Próby kliniczne porównujące ETV vs TDF wykazały podobny profil skuteczności pomiędzy badanymi grupami - wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej i serologicznej nie wykazały różnic istotnych statystycznie.

Lekooporność

Wyniki z 16 RCT (27 publikacji) podejmujących zagadnienie lekooporności wśród pacjentów z przewlekłym WZW B świadczą o **korzystnym profilu entekawiru pod względem lekooporności**, który po 4 latach obserwacji indukuje oporność na terapię u zaledwie 0,9% pacjentów. Lepszy wynik uzyskuje jedynie tenofowir, który w badaniach prezentuje zerowy odsetek pacjentów z lekoopornością. Terapia adefowirem powoduje lekooporność u 29% pacjentów po 5 latach obserwacji, natomiast najwyższy odsetek przypadków wykształconej oporności na lek wykazuje lamiwudyna (71% badanych opornych na leczenie po 5 latach obserwacji).

Z zestawienia danych porównujących skuteczność terapii pozostałymi AN po uprzednim wykształceniu oporności na lamiwudynę wynika, że pacjenci z lekoopornością mają mniejsze szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie ogółem niż pacjenci bez oporności. Zanik HBV DNA obserwowano u 67% pacjentów bez lekooporności oraz 25% pacjentów z lekoopornością, natomiast normalizacja ALT nastąpiła u 73% pacjentów bez lekooporności oraz u 67% pacjentów lekoopornych (wyniki dla populacji ogólnej z przewlekłym WZW B, bez względu na oznaczenie HBeAg). W przypadku populacji HBeAg(-) było to w przypadku zaniku HBV DNA 81% vs 60%, a w przypadku normalizacji ALT 78% vs 69%.

Skuteczność praktyczna

Badania obserwacyjne (13 prób klinicznych), dotyczące skuteczności entekawiru w warunkach praktyki klinicznej potwierdzają powyższe wnioski o skuteczności entekawiru w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW typu B. 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.

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa oparto na badaniach włączonych do analizy głównej skuteczności klinicznej (publikacje: Yao 2007, A1463023, Lai 2006, A1463027, FDA Entekawir). Opracowania sugerują podobny profil bezpieczeństwa między ETV a LAM. **Znamienność statystyczną na niekorzyść ETV osiągnięto w przypadku:**

- **zwiększenia poziomu bilirubiny całkowitej**, gdzie leczenie sześciu pacjentów powoduje jedno dodatkowe zdarzenie niepożądane (NNH = 6 [4; 10]);

- **częstości występowania biegunki**, w przypadku której jedno dodatkowe zdarzenie występuje na każdą grupę 35 pacjentów (NNH = 35 [19; 184]).

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między terapią ETV a LAM względem poniższych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, utrata z powodu AEs, SAEs ogółem, SAEs związane z leczeniem, poważne AEs, zgony z powodu SAEs);
- szczegółowe zdarzenia niepożądane dotyczące nieprawidłowych wyników testów laboratoryjnych (ogółem w stopniu ≥ 3 , ALT w stopniu ≥ 3 , skoki ALT w stopniu 3, skoki ALT w stopniu 4, AST w stopniu ≥ 3 , amylaza w stopniu ≥ 3 , podwyższenie poziomu kreatyniny), infekcji (infekcje górnych dróg oddechowych, objawy grypopodobne, przeziębienia, zapalenie gardła), stanów ogólnych (ból brzucha, ból głowy, ból pleców, zmęczenie), zaburzeń psychicznych ogółem, zaburzeń skórnych ogółem, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, zaburzeń pracy układu moczowego ogółem, zaburzeń układu nerwowego ogółem (zaburzenia neurologiczne, zapalenie CUN), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, nudności).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w celu oszacowania wpływu terapii AN na nefrotoksyczność wykazała, że najwyższe prawdopodobieństwo powstawania uszkodzeń funkcji nerek występuje w przypadku stosowania ADV, natomiast pozostałe AN, łącznie z ETV, charakteryzują się podobnym, niższym prawdopodobieństwem ich wystąpienia.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, autorzy AW przeszukali bazę MEDLINE (via PubMed), rejestr analiz ekonomicznych CEAR (Cost-Effectiveness Analysis Registry) oraz bazy ISPOR, NICE, CADTH, SMC, NHS, PBAC i AOTM. Dodatkowo w sposób niesystematyczny przeszukano zasoby internetu.

W strategii użyto co do zasady prawidłowych słów kluczowych oraz operatorów Boole'a. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 2 stycznia 2013 r.

Spośród 853 uzyskanych rekordów 88 pozycji włączono do dalszej analizy po dokonaniu selekcji na podstawie tytułów i abstraktów. W wyniku analizy pełnotekstowej ostatecznie do analizy włączono 28 opracowań (tabela poniżej).

Tabela 24. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Almeida 2011 Źródła finansowania: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico i Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais	Brazylia	IFN vs LAM	Analiza kosztów-efektywności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: 40-letni Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	LYG: 0,45 ICER: \$15 766,90
Buti 2009 Źródła finansowania: Gilead Sciences	Hiszpania	1. Brak leczenia 2. LAM 3. ADV 4. ETV 5. LdT 6. TDF	Analiza kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Stosowanie tenofowiru wiąże się z lepszą skutecznością i niższymi kosztami w porównaniu z entekawirem oraz telbivudyną. W przypadku innych alternatyw są one kosztowo-żyteczne przy uwzględnieniu prognozy opłacalności w wysokości €30 000 per QALY.
Crowley 2000 Źródła finansowania: GlaxoWellcome Australia Limited	Australia	LAM vs IFN	Analiza kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności Drzewo decyzyjne + Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: 70-letni (dożywotni) Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	ICER: \$A633 ICUR: \$A735
Crowley 2002 Źródła finansowania: GlaxoSmithKline Australia Limited	Australia	LAM vs IFN	Analiza kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności Drzewo decyzyjne + Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego	Lamiwudyna jest terapią dominującą

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
			Horyzont czasowy: dożywni Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	
Dakin 2010 <u>Źródła finansowania:</u> <u>Gilead Sciences</u>	Wielka Brytania	TDF vs inne AN, w tym ETV	Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: 42-letni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Stosowanie tenofowiru w pierwszej linii leczenia WZW typu B jest najbardziej kosztowo-użyteczną spośród dostępnych opcji terapeutycznych (ICUR=£19 084 per QALY).
Dakin 2011 <u>Źródła finansowania:</u> <u>Gilead Sciences Canada</u>	Kanada	TDF vs inne AN, w tym ETV	Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: 33-letni Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Stosowanie tenofowiru w pierwszej linii leczenia WZW typu B jest najbardziej kosztowo-użyteczną spośród dostępnych opcji terapeutycznych (ICUR=\$Can48 015). Tenofowir jest terapią dominującą względem entekawiru.
Enriquez 2007 <u>Źródła finansowania:</u> <u>bd</u>	USA	LAM vs brak leczenia	Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego + płatnika prywatnego Horyzont czasowy: dożywni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	ICUR: \$5 784 (mężczyźni), \$12 584 (kobiety)
Giraldo 2012 <u>Źródła finansowania:</u> <u>BMS</u>	Wenezuela	ETV vs PegIFN	Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Entekawir w porównaniu z pegylowanym interferonem jest terapią skuteczniejszą, o lepszym współczynniku kosztów do efektów.
Gwiosda 2011 <u>Źródła finansowania:</u> <u>bd</u>	Polska	TDF vs inne AN, w tym ETV	Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Terapia tenofowirem wiąże się z największym zyskiem QALY.
He 2012 <u>Źródła finansowania:</u> <u>Brak konfliktu interesów</u>	Kanada	1. LAM 2. LdT 3. ETV 4. TDF	Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: 72-	Tenofowir jest terapią dominującą względem lamiwudyny, telbivudyny i entekawiru. Entekawir dominuje nad telbivudyną.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
			10-letni Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	
Jones 2010 <u>ERG report</u>	Wielka Brytania	TDF vs inne AN, w tym ETV	Analiza kosztów- użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% dla efektów zdrowotnych	Tenofowir wydaje się opcją kosztowo-użyteczną w porównaniu z innymi dostępnymi na rynku AN, ale analiza wnioskodawcy zawierała liczne błędy, które podważają wiarygodność wnioskowania.
Kanwal 2005 <u>Źródła finansowania:</u> <u>Veterans Administration Health Services Research & Development;</u> <u>American Association for the Study of Liver Diseases;</u> <u>National Institute of Health</u>	USA	1. Brak leczenia 2. IFN 3. LAM 4. ADV 5. LAM z crossover do ADV	Analiza kosztów- użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego + płatnika prywatnego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: nie	Ani lamiwudyna ani adefowir nie są kosztowo-użyteczne w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Adefowir powinien być stosowany w przypadkach oporności na lamiwudynę. Uzasadnione jest też stosowanie terapii interferonem.
Kanwal 2006 <u>Źródła finansowania:</u> <u>i.a. Gilead Sciences</u>	USA	1. Brak leczenia 2. LAM 3. ADV 4. LAM z crossover do ADV 5. ETV 6. LAM z crossover do ETV	Analiza kosztów- użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego + płatnika prywatnego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Entekawir jest skuteczniejszy od adefowiru, jednak jego stosowanie wiąże się z wyższym kosztem dla płatnika (ICUR dla porównania ETV vs ADV wynosi \$25 626 per QALY). Wybór między entekawirem a adefowirem zależy od dostępności środków. Monoterapia lamiwudyną oraz schematy crossover nie są kosztowo-użyteczne.
Orlewska 2002 <u>Źródła finansowania:</u> <u>bd</u>	Polska	1. LAM, IFN α 2. IFN α , LAM 3. IFN α 4. brak leczenia	Analiza kosztów- efektywności Drzewo decyzyjne Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: roczny Dyskontowanie: nd	Najlepsze rezultaty w zakresie wyników zdrowotnych daje strategia 1, najniższy koszt wiąże się ze strategią 4, strategię 2 i 3 są zdominowane przez strategię 1. Dla porównania strategii 1 z 4 ICER wynosi 57 855 zł za dodatkową serokonwersję oraz 79 550 zł za uniknięcie przypadku marskości wątroby.
Orlewska 2008 <u>Źródła finansowania:</u> <u>BMS International Corporation</u> <u>Pharmaceutical Research Institute</u>	Polska	ETV vs LAM vs ADV	Analiza kosztów- efektywności i kosztów- użyteczności Drzewo decyzyjne Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: 10-letni Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Entekawir jest terapią dominującą w porównaniu zarówno z lamiwudyną jak i adefowirem.

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Shau 2005 <u>Źródła finansowania:</u> GlaxoSmithKline	Tajwan	1. Brak leczenia 2. LAM (18 miesięcy) 3. LAM (36 miesięcy) 4. LAM (dłużej niż 36 miesięcy)	Analiza kosztów-efektywności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Stosowanie lamiwudyny jest opcją kosztowo-efektywną w porównaniu z brakiem leczenia. Lepsze efekty uzyskuje się wraz z dłuższym stosowaniem leku.
Shepherd 2006 <u>Źródła finansowania:</u> Gilead Sciences	Wielka Brytania	1. ADF 2. PegIFN α -2a	Przegląd literatury za okres 1995-kwiecień 2005	Przy progu opłacalności powyżej £10 000, interferon pegylogowany jest opcją lepszą od konwencjonalnego. W miarę wzrostu <i>willingness to pay</i> opcją optymalną jest sekwencja PegIFN α -2a-LAM-ADV.
Spackman 2008 <u>Źródła finansowania:</u> BMS	Stany Zjednoczone	1. Brak leczenia 2. ADV, ETV 3. LAM, ADV 4. LdT, ADV 5. PegIFN, ETV 6. ETV, ADV	Analiza kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego + płatnika prywatnego (<i>US payer</i>) Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Najmniejszą korzyść z leczenia przynosi rozpoczęcie terapii od adefowiru, który daje 18,25 QALY za \$US51 914. Rozpoczęcie terapii od lamiwudyny daje o 0,13 QALY więcej za niższy koszt (\$US46 176), co oznacza że lamiwudyna dominuje nad adefowirem. Leczenie telbivudyną daje 18,55 QALY za \$US53 618, a pegylogowanym interferonem 18,64 QALY za \$US53 482, przy czym obie te opcje są zdominowane przez entekawir, który daje 18,7 QALY za \$US50 264.
Sullivan 2007 <u>Źródła finansowania:</u> Hoffman-La Roche	Tajwan	PegIFN vs LAM	Analiza kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Stosowanie pegylogowanego interferonu daje lepsze efekty zdrowotne przy wyższym koszcie terapii w porównaniu z lamiwudyną; Peg IFN to interwencja kosztowo-żyteczna przy progu opłacalności w wysokości \$US15 000.
Takeda 2007 <u>Źródła finansowania:</u> NICE	Wielka Brytania	1. ADF 2. PegIFN α -2a	Przegląd literatury za okres 1995-styczeń 2006	Obie interwencje są kosztowo-żyteczne przy progu opłacalności poniżej £30 000.
Vanagas 2010 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Litwa	1. PegIFN α -2a 2. IFN 3. LAM	Analiza kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Interferon pegylogowany jest optymalną opcją leczenia WZW typu B na Litwie.
Veenstra 2007a <u>Źródła finansowania:</u>	Wielka Brytania	1. PegIFN α -2a 2. LAM	Analiza kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności Model Markowa	Stosowanie pegylogowanego interferonu jest droższe od terapii lamiwudyną, ale przynosi lepsze efekty i jest kosztowo-żyteczne,

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<u>Hoffman-La Roche</u>			Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 6% dla kosztów i 1,5% dla efektów zdrowotnych	biorąc pod uwagę próg opłacalności w wysokości £30 000.
Veenstra 2007b <u>Źródła finansowania:</u> <u>BMS</u>	Stany Zjednoczone	ETV vs LAM+ADV	Analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego + płatnika prywatnego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Entekawir umożliwia osiągnięcie lepszych efektów zdrowotnych w kosztowo-użyteczny sposób.
Veenstra 2008a <u>Źródła finansowania:</u> <u>BMS</u>	Stany Zjednoczone	1. ETV 2. LAM 3. ADV	Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego + płatnika prywatnego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Wszystkie opcje są efektywne i kosztowo-użyteczne. Optymalne wydaje się stosowanie entekawiru w schemacie 5 lat „on”, 1 rok „off”.
Veenstra 2008b <u>Źródła finansowania:</u>	Tajwan	1. PegIFNα-2a 2. LAM	Analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Stosowanie pegylowanego interferonu daje lepsze efekty zdrowotne przy akceptowalnej kosztowej-użyteczności.
Wiens 2011 <u>Źródła finansowania:</u> <u>bd</u>	Brazylia	LdT vs LAM	Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Stosowanie telbivudyny daje lepsze efekty zdrowotne, ale nie jest kosztowo-użyteczne w porównaniu z lamiwudyną.
Wu 2010 <u>Źródła finansowania:</u> <u>Brak konfliktu interesów</u>	Chiny	1. Brak leczenia 2. LAM (+ADV) 3. ADV (+ETV) 4. LdT (+ADV) 5. ETV (+ADV)	Analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla	Najlepsze wyniki uzyskuje terapia skojarzona: entekawir+adefowir.

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
			kosztów i efektów zdrowotnych	
<p>Wu 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Brak konfliktu interesów</p>	Chiny	1. ADV 2. ETV 3. TDF 4. LAM+ADV	Analiza kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Terapia kombinowana jest optymalną dostępną opcją terapeutyczną. Leczenie tenofowirem daje lepsze efekty zdrowotne, ale nie jest kosztowo-żyteczne.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Zadeklarowanym przez wnioskodawcę celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Baraclude (entekawir) w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów w porównaniu do terapii lamiwudyną, adefowirem lub tenofowirem.

Populacja, interwencja i komparatory zostały zatem zdefiniowane jak w analizie efektywności klinicznej.

Tabela 225. Zestawienie założeń przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy

Populacja	Pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e”, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów (AN)
Interwencja	Baraclude (entekawir) w dawce 0,5 mg, zalecanej zgodnie z ChPL u pacjentów nieleczonych uprzednio analogami nukleozydów, doustnie, raz na dobę, przed posiłkiem lub po posiłku
Komparatory	Komparator refundowany w rozpatrywanym wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> Zeffix (lamiwudyna) - w dawce 100 mg, doustnie, raz na dobę – dawka zgodna z ChPL, ale stosowanie w pierwszej linii leczenia AN jest zastosowaniem off-label Komparatory nierefundowane w rozpatrywanym wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> Hepsera (adefowir) – w dawce 10 mg doustnie, raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku - dawka zgodna z ChPL, ale stosowanie w pierwszej linii leczenia AN jest zastosowaniem off-label Viread (tenofowir) – w dawce 245 mg doustnie, raz na dobę, z posiłkiem (zgodnie z ChPL)
Miara efektów zdrowotnych	QALY, LYG
Użyteczność stanów zdrowia	W badaniach nie zbierano danych odnośnie jakości życia chorych. Brak również danych o użyteczności stanów zdrowia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w populacji polskiej. W związku z tym wartości użyteczności zaczerpnięto z badania Levy 2008 zidentyfikowanego w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Do badania włączono 534 pacjentów z przewlekłym WZW B oraz 600 osób z populacji ogólnej z 6 krajów: Stanów Zjednoczonych, Kanady, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Hong Kongu i Chin (celem było zrekrutowanie z każdego kraju po 100 osób zarażonych oraz 100 zdrowych, ale dla osób zarażonych zamierzenie to udało się osiągnąć tylko w Kanadzie, Chinach i Hong Kongu, w Stanach Zjednoczonych udział wzięło 56 chorych, w Hiszpanii 85 i w Wielkiej Brytanii 93). Pomiaru preferencji dokonano metodą loterii (ang. <i>standard gamble</i> , SG) dla 6 stanów zdrowia: przewlekłe WZW B bez powikłań, wyrównana/niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby, stan po przeszczepie wątroby. W celu oszacowania użyteczności stanu zdrowia pacjentów, u których leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia remisji, skorzystano z danych dotyczących użyteczności stanu zdrowia osób w polskiej populacji ogólnej na podstawie wyników badania <i>Golicki 2010</i> .
Technika analityczna	Analiza kosztów-żyteczności

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Perspektywa	Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent) Ze względu na sposób finansowania w ramach programu lekowego wyniki są zbieżne bez względu na analizowaną perspektywę, dlatego w dalszej części analizy przedstawia się je bez rozróżnienia, której perspektywy dotyczą.
Horyzont czasowy	Dożywotni
Dyskontowanie	5% - dla kosztów 3,5% - dla efektów zdrowotnych
Uwzględnione kategorie kosztów	<p>Uwzględniono wyłącznie koszty leków, koszty monitorowania oraz koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B (marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) i ich następstw (przeszczep wątroby). Koszty podania leków pominięto ze względu na fakt samodzielnego przyjmowania przez pacjentów (doustna droga podania). Założono przy tym, że wizyty ambulatoryjne związane z wydaniem leków przeprowadzane są w ramach monitorowania terapii. Koszty kwalifikacji do programu lekowego uznano za uwzględnione w kosztach monitorowania leczenia. Koszty hospitalizacji oraz koszty leczenia działań niepożądanych uznano zaś za należące do kategorii kosztów wspólnych, a więc niemających wpływu na inkrementalne wyniki analizy.</p> <p>Pominięto koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie.</p> <p>Cenę zbytu netto produktu Baraclude otrzymano od Zamawiającego. Jest ona zgodna z ceną z wykazu leków refundowanych.</p> <p>Komentarz analityka AOTM: Na uwagę zasługuje fakt, iż zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych entekawir w dawce 0,5 mg oraz entekawir w dawce 1 mg należą do wspólnej grupy limitowej, w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt leczniczy Baraclude (entekawir), 1 mg. Ze względu na fakt, że cena preparatów 0,5 mg oraz 1 mg jest identyczna, przy czym preparat Baraclude (entekawir), 1 mg zawiera dwa razy więcej DDD w opakowaniu, limit finansowania dla produktu Baraclude (entekawir), 0,5 mg wynosi połowę jego ceny hurtowej brutto, co oznacza barierę w jego nabywaniu zgodnie z art. 9 ust. 2 ustawy o refundacji. Wnioskodawca argumentuje jednak, że ze względu na wskazania do stosowania, dawka 1 mg i dawka 0,5 mg entekawiru nie powinny być wyceniane zgodnie z tą samą podstawą limitu za 1 mg, gdyż obie dawki stosowane są jako dawki dzienne u różnych pacjentów. Zgodnie z programem leczenia przewlekłego WZW B entekawir w dawce 0,5 mg jest wskazany u pacjentów nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów/nukleotydydów, zaś entekawir w dawce 1 mg wskazany jest u pacjentów uprzednio leczonych analogami nukleozydów/nukleotydydów, przy czym wskazania rejestracyjne precyzują dodatkowo, że dawka entekawiru 1 mg powinna być stosowana również u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. Intencją producenta jest zrównanie kosztów obu dawek leku, aby koszty dawki dziennej nie różniły się dla pacjentów znajdujących się w różnym stadium chorobowym. W związku z tym w analizie założono, że podstawa limitu w grupie limitowej 1051.2 „analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna – entekawir” wyznaczana jest w oparciu o koszt dziennej dawki, która wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,5 mg u pacjentów nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów/nukleotydydów, - 1 mg u pacjentów leczonych wcześniej analogami nukleozydów/nukleotydydów i u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. <p>Ceny komparatorów zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ i są one zgodne z aktualnym na dzień składania AWA Obwieszczeniem MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. (http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=31). W analizie podstawowej założono obowiązującą w 2013 r. wysokość marży hurtowej (6% urzędowej ceny zbytu). Koszty monitorowania oparto o zarządzenie Nr 3/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), zgodnie z którym roczne koszty monitorowania terapii przewlekłego WZW B lamiwudyną wynoszą 2 496 zł, a adefowirem, entekawirem lub tenofowirem 2 340 zł. Uwzględniono również koszty monitorowania pacjentów nieleczonych w programie z powodu uzyskania remisji lub wyczerpania wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych, zakładając że pacjenci z remisją, w ramach wizyt u lekarza specjalisty, wykonują badania kontrolne co 6 miesięcy, a pacjenci nieleczeni wykonują badania kontrolne (zlecone przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) co kwartał.</p> <p>Koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B w Polsce określono na podstawie abstraktu i plakatu konferencyjnego - zaprezentowanych na XV Europejskim Kongresie ISPOR - Kaczor 2012, w których oceniano koszty leczenia powikłań wątrobowych u pacjentów z WZW C (badanie objęło 7 ośrodków w Polsce).</p>
Instrument podziału ryzyka	

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

<p>Model</p>	<p>W celu przeprowadzenia symulacji przebiegu leczenia zastosowano metodę Monte Carlo opartą na zmodyfikowanym modelu Markowa z uwzględnieniem upływu czasu. Symulacje przeprowadzano więc na pojedynczych obiektach systemu (pacjentach) i rejestrowano stany tych obiektów (wystąpienie schorzeń towarzyszących i innych efektów zdrowotnych związanych z daną terapią). W modelu przyjęto 3-miesięczną długość cyklu, jako najlepiej odzwierciedlającą możliwości zmiany stanu zdrowia pacjentów, przy jednoczesnym uwzględnieniu zapisów PL dotyczących czasu sprawdzania odpowiedzi na leczenie i w konsekwencji czasu podejmowania decyzji terapeutycznych.</p> <p>Zależnie od przyjętych prawdopodobieństw, w modelu wyznaczana jest możliwość wystąpienia uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz powikłań WZW B. Efekty zdrowotne oraz koszty naliczono na końcu każdego cyklu. Proces modelowania kończy się w momencie zgonu pacjenta.</p> <p>W modelu wyodrębniono następujące stany, w których może znaleźć się pacjent:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wirusowe zapalenie wątroby (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>, HBV), • wyrównana marskość wątroby (ang. <i>Compensated Cirrhosis</i>, CC), • niewyrównana marskość wątroby (ang. <i>Decompensated Cirrhosis</i> DC), • rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>Hepatocellular Carcinoma</i>, HCC), • przeszczep wątroby (ang. <i>Liver Transplantation</i>, LT), • stan po przeszczepie wątroby (PostLT), • remisja (<i>Remission</i>), • zgon (<i>Death</i>). <p>We wszystkich stanach (za wyjątkiem remisji, braku leczenia oraz zgonu) stosowane jest u pacjentów leczenie przeciwwirusowe analogami nukleotydowymi/nukleozydowymi. W analizie rozważono trzy linie terapii AN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii leczenia stosowane są porównywane interwencje, ich efektywność określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, • w drugiej linii leczenia nie jest rozróżniany rodzaj stosowanego analogu; efektywność interwencji oszacowano jako średnie wartości efektywności dla wszystkich analogów, dla których odnaleziono badania przeprowadzone w populacji <i>non-naive</i>, • w trzeciej linii leczenia założono stosowanie kombinacji dwóch analogów nukleotydów/nukleozydów jako ostatniej przewidzianej w programie opcji terapeutycznej. <p>Ponieważ dla populacji pacjentów HBeAg(-), w ramach wyszukiwania badań porównujących terapię skojarzoną dwoma AN z monoterapią AN, zidentyfikowano wyłącznie badania porównujące terapię skojarzoną ADV+LAM z monoterapią, prawdopodobieństwo odpowiedzi dla terapii skojarzonej przyjęto na poziomie średniej wartości skuteczności dla terapii ADV+LAM.</p> <p>W modelu przerwanie terapii następuje w wyniku stwierdzenia braku/utruty odpowiedzi na leczenie lub w wyniku wykształcenia lekooporności. U pacjentów z powikłaniami WZW B terapia ostatniej linii kontynuowana jest niezależnie od odpowiedzi na leczenie/lekooporności. W przypadku uzyskania remisji choroby, u pacjenta nie jest stosowane żadne leczenie. Pacjent może wrócić do stosowania leku, za pomocą którego wywołano remisję choroby, jeśli zdiagnozowany zostanie u niego nawrót choroby. W przypadku przerwania terapii nie jest stosowana żadna terapia przeciwwirusowa.</p>
<p>Analiza wrażliwości</p>	<p>Autorzy AE wnioskodawcy wykonali jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu zbadania wpływu parametrów o największej niepewności oszacowania na ostateczny wynik analizy. Badano wpływ modyfikacji takich parametrów jak: początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby, efektywność interwencji wnioskowanej i komparatorów w kolejnych punktach czasowych, wystąpienie lekooporności na entekawir i komparatory, skuteczność (efektywność i lekooporność) II linii leczenia AN, moment przerwania leczenia w związku z brakiem odpowiedzi/lekoopornością, prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotów choroby, prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań i zgonu, koszty jednostkowe leków w zależności od marży hurtowej, średni koszt dziennej dawki AN stosowanych w II linii leczenia, koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B, wartości użyteczności stanów zdrowia oraz roczna stopa dyskontowa.</p> <p>Wykonana została również probabilistyczna analiza wrażliwości, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla parametrów służących ocenie efektywności entekawiru, terapii drugiego rzutu i terapii skojarzonej AN, prawdopodobieństwa wystąpienia lekooporności oraz prawdopodobieństw dotyczących występowania powikłań i zgonu przyjęto rozkład beta; • dla współczynników ryzyka względnego (RR) przyjęto rozkład log-normalny; • dla wartości użyteczności przyjęto rozkład beta.

W tabeli poniżej zebrano kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Tabela 26. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło	
Odsetek pacjentów z marskością wątroby [%] ³	7,75		Chan 2004, Chen 2006, Fattovich 2007, Gaia 2004, Sherman 1995, Tong 2006, Weissberg 1984, Xu 2003	
Skuteczność kliniczna				
Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie ⁴ I linii	ETV	3 miesiąc	0,45	Buti 2012, Chen 2011, Dogan 2011, ETV-023, ETV-027, Guzelbulut 2012, Ha 2011, Hou 2012, Lampertico 2012, Lee 2011, Mete 2012, Ono 2012, Papatheodoridis 2011, Papatheodoridis 2012, Ridruejo 2011, Wong 2012, Yuen 2011, Zoutendijk 2011
		6 miesiąc	0,64	
		9 miesiąc	0,82	
		12 miesiąc	0,90	
	LAM względem ETV	3 miesiąc	0,79	
		6 miesiąc	0,78	
		9 miesiąc	0,79	
		12 miesiąc	0,79	
	ADV względem ETV	3 miesiąc	1,00	
		6 miesiąc	0,37	
		9 miesiąc	1,00	
		12 miesiąc	0,78	
	TDF względem ETV	3 miesiąc	1,00	
		6 miesiąc	1,00	
		9 miesiąc	1,00	
		12 miesiąc	1,00	
Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie II linii (wartość uśredniona)	3 miesiąc	0,30	ETV-014, Ha 2012, Ryu 2010, Vassiliadis 2009	
	6 miesiąc	0,43		
	9 miesiąc	0,55		
	12 miesiąc	0,60		
Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie III linii (na poziomie określonym dla terapii skojarzonej ADV+LAM)	3 miesiąc	0,29	Rapti 2007, Ryu 2010, Vassiliadis 2009	
	6 miesiąc	0,57		
	9 miesiąc	0,59		
	12 miesiąc	0,60		
Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w pierwszej linii leczenia	ETV	Pierwszy kwartał	0,00%	An 2012, ETV-027, ETV-047
		Pierwszy rok	0,00%	
		Kolejne lata	1,53%	
	LAM	Pierwszy kwartał	2,89%	ETV-027, Chan 2007, Tassopoulos 1999
		Pierwszy rok	19,92%	
		Kolejne lata	46,26%	
	ADV	Pierwszy kwartał	0,00%	An 2012, ADV-438, TDF-102/TDF-103
		Pierwszy rok	0,00%	
		Kolejne	13,84%	

³ Odsetek pacjentów z marskością wątroby rozpoczynający leczenie AN oparto na analizie danych z 10 badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby bez względu na status HBeAg. W analizie ostatecznie wykorzystano średnią z tych badań ważoną liczebnością osób badanych, z wykluczeniem najmniejszej i największej wartości skrajnej.

⁴ Odpowiedź na leczenie rozumiana jako spadek poziomu HBV DNA poniżej wykrywalnego poziomu.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
		lata	
	TDF	Pierwszy kwartał	0,00%
		Pierwszy rok	0,00%
		Kolejne lata	0,00%
Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w drugiej linii leczenia	Pierwszy kwartał		0,87%
	Pierwszy rok		4,35%
	Kolejne lata		14,43%
Prawdopodobieństwo wystąpienia lekooporności w trzeciej linii leczenia	Pierwszy kwartał		0,00%
	Pierwszy rok		0,00%
	Kolejne lata		1,43%
Prawdopodobieństwo nawrotu	Pierwszy kwartał		38,8%
	Drugi kwartał		10,6%
	Trzeci i czwarty kwartał		11,8%
	Kolejne kwartały		0,9 %
Prawdopodobieństwo wystąpienia CC (kwartalne)	Przy HBV DNA < 300 kopii/mL		0,08%
	Przy HBV DNA ≥ 300 kopii/mL		0,25%
Prawdopodobieństwo wystąpienia DC u pacjentów z CC (kwartalne)		0,40%	Fattovich 2002, Chen 2007
Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z przewlekłym WZW B bez wcześniejszych powikłań (kwartalne)	Przy HBV DNA < 300 kopii/mL		0,01%
	Przy HBV DNA ≥ 300 kopii/mL		0,06%
Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z CC (kwartalne)		0,56%	Fattovich 2002, Chen 2007
Prawdopodobieństwo wystąpienia HCC u pacjentów z DC (kwartalne)		0,90%	Papatheodoridis 2001
Prawdopodobieństwo przeszczepu wątroby (kwartalne)		0,06%	Dane Głównego Urzędu Statystycznego, Dakin 2010
Koszty leków			
Koszt dawki dziennej [PLN]	ETV		59,15
	LAM		8,54
	ADV		64,11
	TDF		56,25
Koszt dzienny terapii II linii (wartość średnia dla ETV, ADV i TDF)		59,83	Wykaz leków refundowanych
Koszt dzienny terapii III linii (ADV+LAM)		72,65	
Użyteczności stanów zdrowotnych			
Przewlekłe WZW B bez powikłań		0,77	Levy 2008
Remisja		0,91	
Wyrównana marskość wątroby		0,80	
Niewyrównana marskość wątroby		0,35	
Rak wątrobowokomórkowy		0,41	
Stan po przeszczepie wątroby – 1 rok		0,65	
Stan po przeszczepie wątroby – kolejne lata		0,76	

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach analizy klinicznej. W ramach analizy nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane interwencje w populacji docelowej (za wyjątkiem porównania entekawiru z lamiwudyną). Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego za pomocą metaanalizy sieciowej, względną efektywność dla porównania entekawiru z adefowirem i tenofowirem oceniono na podstawie odnalezionych badań obserwacyjnych, w których przeprowadzono analizowane porównania w sposób bezpośredni.
- Wnioskowanie dotyczące efektywności interwencji oparte jest na zastępczych punktach końcowych.

- W analizie przyjęto, że efektywność wszystkich terapii w zakresie zaniku HBV DNA w kolejnych latach terapii jest równa efektywności osiągniętej po pierwszym roku leczenia.
- Dla LAM oraz ADV prawdopodobieństwo wykształcenia lekooporności oszacowano na podstawie wyników badań dla pacjentów HBeAg. Dla ETV odnaleziono badania pozwoliły jedynie na ocenę badanego prawdopodobieństwa w grupie HBeAg(-) w pierwszym roku, wartość w kolejnych latach uzyskano z danych o populacji łącznej. Badania dotyczące TDF opierały się na populacji łącznej.
- Z uwagi na dostępne dane z badań klinicznych w analizie nie rozważano występowania serokonwersji w układzie HBs w wyniku stosowania ocenianego leczenia przeciwwirusowego.
- W odnalezionych w ramach analizy klinicznej badaniach nie odnaleziono danych dotyczących obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ w żadnym punkcie czasowym. Z tego względu do celów modelowania efektów zdrowotnych w 12 tygodniu terapii zastosowano dane dotyczące lekooporności.
- Prawdopodobieństwa występowania powikłań przewlekłego WZW B (których uniknięcie jest jednym z głównych celów terapeutycznych) określono zależnie nie od stosowanego leczenia, a od stanu zdrowia pacjentów (mierzonego za pomocą poziomu HBV DNA). Wpływ stosowanych interwencji na powikłania przewlekłego WZW B został w ten sposób ujęty w analizie pośrednio.
- W analizie uwzględniono 3 linie leczenia AN, za ostatnią linię przyjmując terapię skojarzoną dwoma AN. W rzeczywistości liczba linii terapii nie jest ściśle zdefiniowana, a zatem może odbiegać od uwzględnionej w niniejszej analizie. Zgodnie z danymi z badania dzienniczkowego „HBV Monitor 2011 Q1” przeprowadzonego przez firmę Synovate na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, średnio u pacjenta stosowane są dwie linie terapii AN.
- W analizie przyjęto jednakową efektywność drugiej i trzeciej linii leczenia AN bez względu na lek stosowany w pierwszej linii. W rzeczywistości skuteczność terapii kolejnych linii może być uzależniona od leku stosowanego na początku terapii. Na takie zróżnicowanie efektywności kolejnych linii leczenia AN nie pozwoliły dane z odnalezionych badań klinicznych.
- Efektywność i lekooporność II linii terapii przewlekłego WZW B za pomocą AN oszacowano na podstawie skumulowanych wartości dla wszystkich AN stosowanych w monoterapii po niepowodzeniu/lekooporności na wcześniejszą terapię. Odnaleziono badania dotyczyły pacjentów z niepowodzeniem/lekoopornością na lamiwudynę. W konsekwencji uwzględnienia skumulowanych wartości efektywności (niezależnych od stosowanej terapii), dane kosztowe dla leków w drugiej linii zostały uśrednione.
- Skuteczność i lekooporność terapii trzeciej linii AN określono na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach prac nad analizą kliniczną, w których porównywano terapię skojarzoną dwoma AN z monoterapią AN. Ostatecznie efektywność trzeciej linii leczenia przeciwwirusowego przyjęto na podstawie danych dla terapii skojarzonej ADV + LAM.
- Z uwagi na niejednoznaczne zapisy programu lekowego odnośnie przerywania leczenia u pacjenta z wykrywalnym HBV DNA po 24 tygodniach leczenia konieczne było przyjęcie pewnych założeń w tym zakresie. W analizie podstawowej przyjęto, że zmiana stosowanej u pacjenta terapii następuje zawsze po stwierdzeniu występowania lekooporności na przyjmowane leczenie. Ponadto założono, że pacjent z wykrywalnym HBV DNA, u którego nie stwierdzono występowania lekooporności na stosowany lek, kontynuuje terapię do momentu kolejnego oznaczenia wirerii HBV DNA. Następnie, w przypadku wykrywalnego HBV DNA terapia u takiego pacjenta jest zmieniana, niezależnie od wystąpienia lekooporności.
- W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika publicznego koszty terapii porównywanymi preparatami oraz leczenia powikłań związanych z przewlekłym WZW B. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy (perspektywa płatnika publicznego i wspólna perspektywa płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) jest brak uwzględnienia kosztów bezpośrednich niemedycejskich i kosztów pośrednich.
- W analizie nie uwzględniono współpłacenia pacjentów w kosztach leczenia powikłań. W ramach przeszukania danych nie odnaleziono informacji dotyczących stopnia współpłacenia pacjentów za leki stosowane w leczeniu powikłań przewlekłego WZW B uwzględnionych w analizie. Uwzględnienie (prawdopodobnie niewielkiego) kosztu współpłacenia pacjentów w przypadku leczenia powikłań choroby (a zatem zwiększenie kosztów leczenia powikłań), ze względu na osiągnięte wyniki zdrowotne entekawiru (w pierwszej linii leczenia pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe ETV jest lekiem o istotnie statystycznie silniejszym potencjale przeciwwirusowym niż LAM; dane kliniczne wskazują również na przewagę ETV nad ADV oraz porównywalną skuteczność do TDF) prowadziłoby do ewentualnego zwiększenia różnic pomiędzy entekawirem i pozostałymi interwencjami na korzyść entekawiru. Z tego względu brak uwzględnienia współpłacenia pacjentów w kosztach leczenia powikłań jest założeniem konserwatywnym.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

- Ze względu na brak danych pozwalających na zróżnicowanie kosztów hospitalizacji u pacjentów w programie leczenia WZW B, finalnie kosztów tych nie uwzględniono w obliczeniach analizy.
- Nie odnaleziono polskich danych dotyczących początkowego odsetka pacjentów z marskością wątroby. Z tego względu na potrzeby analizy przyjęto wartość średnią z danych z odnalezionych badań zagranicznych. Wartości z poszczególnych badań charakteryzowały się znacznym rozrzutem. Wartości uwzględnione w analizie bazowały na wynikach jednego z badań, zaś wyniki drugiego zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.
- W celu oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu WZW B u pacjentów z remisją choroby wykorzystano przeszukanie przeprowadzone w ramach analizy klinicznej przy ograniczeniu się do abstraktów publikowanych po roku 2010. W związku z różnicami dotyczącymi definicji nawrotu choroby w badaniach i w programie leczenia przewlekłego WZW B, rzeczywiste prawdopodobieństwo nawrotu może być różne od uwzględnionego w analizie.
- Tam, gdzie było to możliwe, prawdopodobieństwo wystąpienia powikłania uzależniono od odpowiedzi na leczenie poprzez przyjęcie różnych wartości prawdopodobieństwa dla pacjentów z wykrywalnym i niewykrywalnym poziomem HBV DNA. Rozróżnienie uwzględniono w przypadku przejścia ze stanu *przewlekłe WZW B* do stanu *CC*, ze stanu *przewlekłe WZW B* do stanu *HCC* oraz ze stanu *przewlekłe WZW B* do stanu *Zgon*. W pozostałych przypadkach prawdopodobieństwo występowania powikłań nie jest różnicowane ze względu na poziom HBV DNA.
- W analizie założono, że przeszczep wątroby przeprowadzany jest u pacjentów z niewyróbną marskością wątroby. Ze względu na znikomą liczbę przeszczepów wątroby u pacjentów z HCC w Polsce, w analizie nie uwzględniono możliwości przeszczepu wątroby u pacjentów z HCC.
- Do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia odnaleziono dwa badania, których wyniki nie są zbieżne. W analizie zastosowano dane z jednego badania, zaś dane z drugiego zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie w przypadku pacjentów, u których wystąpiła remisja lub u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne, jedynym naliczonym kosztem jest monitorowanie stanu zdrowia pacjentów. Koszty monitorowania naliczono zgodnie z listą procedur wymienionych w programie leczenia przewlekłego WZW B przy założonej częstotliwości ich wykonywania przy uwzględnieniu arbitralnych założeń dotyczących wyceny tych procedur.
- Koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B oszacowano na podstawie wyników badań dotyczących pacjentów z WZW C.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Pomimo braku rejestracji w rozpatrywanym wskazaniu, ze względu na obecny kształt programu lekowego leczenia przewlekłego WZW B, lamiwudyna jako jedyna refundowana opcja terapeutyczna dostępna dla pacjentów HBeAg(-) w pierwszej linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów jest komparatorem pierwszego rzędu dla entekawiru. Tenofowir i adefowir można traktować jedynie jako ewentualne komparatory drugiego rzędu dla entekawiru ze względu na brak refundacji i w przypadku adefowiru również rejestracji w rozpatrywanym wskazaniu.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Pominięto koszty podania leków ze względu na fakt samodzielnego przyjmowania przez pacjentów (doustna droga podania), zakładając przy tym, że wizyty ambulatoryjne związane z wydaniem leków przeprowadzane są w ramach monitorowania terapii. Koszty kwalifikacji do programu lekowego uznano za uwzględnione w kosztach monitorowania leczenia. Koszty hospitalizacji oraz koszty leczenia działań niepożądanych uznano zaś za należące do kategorii kosztów wspólnych, a więc niemających wpływu na inkrementalne wyniki analizy. Pominięto koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie (nie wykonywano obliczeń z perspektywy społecznej).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności zaczerpnięto z badania Levy 2008 przeprowadzonego na grupie 534 pacjentów z przewlekłym WZW B oraz 600 osób z populacji ogólnej z 6 krajów: Stanów Zjednoczonych, Kanady, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Hong Kongu i Chin (celem było zrekrowanie z każdego kraju po 100 osób zarażonych oraz 100 zdrowych, ale dla osób zarażonych zamierzenie to udało się osiągnąć tylko w Kanadzie, Chinach i Hong Kongu, w Stanach Zjednoczonych udział wzięło 56 chorych, w Hiszpanii

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		85 i w Wielkiej Brytanii 93). Pomiaru preferencji dokonano metodą loterii (ang. <i>standard gamble</i> , SG).
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono błędów wpływających istotnie na wynik ostateczny analizy.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona została walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Można stwierdzić, że w powyższym zakresie model został prawidłowo skonstruowany.

Podstawowym ograniczeniem modelu jest fakt, iż ze względu na niedostępność danych, konieczne było przyjęcie założeń, które odbiegają od praktyki klinicznej w warunkach polskich określonej w programie lekowym (PL) „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”, co oznacza że wymodelowany przebieg leczenia może różnić się od rzeczywistego. Mianowicie w PL ścieżka leczenia pacjenta zależy od zmiany poziomu HBV DNA, zaniku HBV DNA oraz serokonwersji w układzie HBs. Wymienione punkty końcowe są określone w programie leczenia przewlekłego WZW B jako wyniki zdrowotne definiujące sposób postępowania z pacjentem, w ten sposób że:

- odpowiedź na leczenie definiowana jest jako obniżenie poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ po 12 tygodniach leczenia, a od jej uzyskania uzależniona jest możliwość kontynuowania terapii danym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym;
- dwukrotnie ujemny wynik HBV DNA w trzymiesięcznych odstępach czasu u osób leczonych przynajmniej rok pozwala na zaprzestanie terapii,
- serokonwersja w układzie HBs u pacjentów leczonych przynajmniej rok pozwala na zakończenie terapii.

W odnalezionych w ramach analizy klinicznej badaniach brak jest danych dotyczących obniżenia poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log₁₀ w jakimkolwiek punkcie czasowym. Z tego względu do celów modelowania efektów zdrowotnych w 12 tygodniu terapii zastosowano dane dotyczące lekooporności. Nie odnaleziono również danych dotyczących występowania serokonwersji w układzie HBs dla porównania ETV z LAM. W odnalezionych badaniach dotyczących porównania ETV z ADV oraz ETV z TDF po 48 tygodniach terapii u żadnego pacjenta nie wystąpiła serokonwersja w układzie HBs. Dla porównania ETV vs LAM raportowano dane odnośnie zaniku HBsAg (co jest jednym z elementów serokonwersji w układzie HBs). Ze względu na fakt, iż w przypadku stosowania LAM u 1 pacjenta spośród 353 nastąpił zanik HBsAg, uznano, że prawdopodobieństwo wystąpienia serokonwersji w układzie HBs jest znikome. Z uwagi na powyższe aspekty, w analizie nie rozważano występowania serokonwersji w układzie HBs w wyniku stosowania ocenianego leczenia przeciwwirusowego. W konsekwencji do oceny efektywności leczenia zastosowano dane dotyczące zaniku HBV DNA. Dostępne dane pochodziły przy tym z różnych badań (RCT, obserwacyjnych, jednoramiennych dotyczących efektywności rzeczywistej), posługujących się zróżnicowanymi definicjami zaniku HBV DNA (np. od <35 do <400 kopii/mL), które wnioskodawca uznał za „zbliżone”.⁵ Dla różnych punktów czasowych dostępna była również zróżnicowana liczba danych umożliwiających przeprowadzenie metaanalizy (najwięcej dla 12 miesiąca terapii). Przy określaniu parametrów modelu, przy braku wystarczających danych dla populacji HBeAg(-), stosunkowo często posługiwano się danymi dla populacji łącznej.

⁵ Również definicja remisji choroby zgodna z zapisami programu leczenia przewlekłego WZW B różni się znacznie od definicji nawrotu stosowanej w badaniach, co powoduje, że prawdopodobieństwo nawrotu przyjęte w modelu może odbiegać od rzeczywistości.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla ETV, LAM, ADV oraz TDF

Efekty zdrowotne	ETV	LAM	ADV	TDF
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)				
Liczba lat życia (LY)				

Tabela 29. Zestawienie kosztów dla ETV, LAM, ADV oraz TDF w horyzoncie czasowym analizy, w tys. PLN

Kategoria kosztów	ETV	LAM	ADV	TDF
Leki w I linii leczenia				
Leki w II linii leczenia				
Leki w III linii leczenia				
Monitorowanie terapii				
Koszty związane z leczeniem CC				
Koszty związane z leczeniem DC				
Koszty związane z leczeniem HCC				
Koszt przeszczepu i w I kwartale po przeszczepie				
Koszty związane z przeszczepem w dalszym horyzoncie czasowym				
Koszty łączne				

Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	ETV vs LAM	ETV vs ADV	ETV vs TDF
Różnica wyników zdrowotnych			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALYG]			

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największa niepewność wyników prowadząca do **zmiany wniosku** wiąże się z oszacowaniem efektywności tenofoviru. Dla minimalnej efektywności tenofoviru, terapia ta zostaje zdominowana przez terapię entekawirem, natomiast dla scenariusza maksymalnego tenofoviru dominuje terapia entekawirem. Jest to wynik intuicyjny biorąc pod uwagę wyniki analizy podstawowej, tj. brak różnic w skuteczności oraz zbliżone koszty ocenianych terapii.

--	--	--	--

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości sugerują że:

- prawdopodobieństwo, że terapia entekawirem jest kosztowo-użyteczna w porównaniu do terapii lamiwudyną wynosi [redacted]
- prawdopodobieństwo, że terapia entekawirem jest kosztowo-użyteczna w porównaniu do terapii adefowirem wynosi [redacted]

Wykres dla porównania entekawiru z tenofowirem jest typowy dla leków o zbliżonej skuteczności. Jego analiza pozwala stwierdzić, że 14,8% punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest terapią dominującą, natomiast 46% punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem entekawir jest zdominowany przez tenofowir. Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się 37,5% oraz 1,7% punktów.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Baraclude (entekawir) w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów w porównaniu do terapii lamiwudyną, adefowirem lub tenofowirem.

Przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którą uznano za zbieżną z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta. [redacted]

Wyniki

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z przewlekłym WZW B entekawirem [redacted]

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania entekawiru w miejsce lamiwudyny wynosi [redacted]

Jak wykazała jednokierunkowa analiza wrażliwości zmiana wnioskowania ma miejsce przy modyfikacji założeń odnośnie efektywności tenofowiru. Dla minimalnej efektywności tenofowiru, terapia ta zostaje zdominowana przez terapię entekawirem, natomiast dla scenariusza maksymalnego terapia tenofowirem dominuje terapię entekawirem.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy podstawowej.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Cena zbytu netto produktu leczniczego Baraclude (entekawir) przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu opłacalności (cena progowa) wynosi [redacted] w przypadku stosowania ETV zamiast LAM [redacted] przy stosowaniu ETV w miejsce ADV oraz [redacted] przy zastąpieniu TDF. Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to [redacted]

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą (analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu), a co za tym idzie nie jest wymagane wyznaczenie maksymalnego poziomu ceny zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o rozpoczęciu finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Baraclude (entekawir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”, u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW B) z ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.

Tabela 31. Założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

Populacja	Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e” (HBeAg(-)) , którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.
Interwencja	Baraclude (entekawir), 30 tabl. á 0,5 mg w dawce: - 0,5 mg/dziennie, u pacjentów nieleczonych wcześniej AN, - 1 mg/dziennie, u pacjentów z opornością na lamiwudynę.
Komparatory	W pierwszej linii leczenia, u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny „e”, zgodnie z obecnie funkcjonującym programem lekowym, możliwe jest stosowanie jedynie lamiwudyny (preparat ZEFFIX, 28 tabl., 100 mg), która stosowana jest jednak poza wskazaniem rejestracyjnym (zgodnie z ChPL dla lamiwudyny: „(...) Rozpoczęcie leczenia lamiwudyną powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej wystąpienia oporności nie jest dostępne lub właściwe”). Z tego powodu uwzględniono lamiwudynę jako podstawowy komparator, który zostanie zastąpiony w przypadku pozytywnej decyzji odnośnie refundacji entekawiru. Przyjęte dawkowanie lamiwudyny: 100 mg/dziennie.
Założenia odnośnie rynku leków	Przyjęto założenie, że w przypadku pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego Baraclude, entekawir przejmie 100% udziałów lamiwudyny stosowanej w I linii leczenia analogami nukleotydów/nukleozydów w rozpatrywanej populacji chorych.
Perspektywa	Płatnika publicznego Przyjęto założenie, że pacjent nie ponosi żadnych dodatkowych kosztów (pominięto dopłaty pacjentów związane z leczeniem powikłań WZW B uwzględnionych w analizie - można przyjąć, że jest to podejście konserwatywne ponieważ ETV, zgodnie z AK wnioskodawcy, jest lekiem o silniejszym potencjale przeciwwirusowym, a co za tym idzie jego stosowanie wiązałoby się z mniejszą ilością powikłań, więc niższymi kosztami w porównaniu do stosowania LAM); z tego powodu wyniki analizy przedstawiono tylko z jednej perspektywy.
Horyzont czasowy	2-letni (lata 2014 i 2015)
Scenariusze analizy	Scenariusz aktualny: Brak refundacji entekawiru w I linii leczenia, wszyscy pacjenci w tej linii stosują lamiwudynę. Scenariusz nowy: Pozytywna decyzja o refundacji entekawiru, przyjęto założenie, że entekawir przejmie 100% udziałów lamiwudyny w I linii leczenia – wszyscy pacjenci w tej linii leczenia stosować będą entekawir.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Uwzględnione kategorie kosztów	<p>W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty monitorowania terapii i koszty leczenia powikłań przewlekłego WZW B (marskość wątroby, rak wątroby) i ich następstw (przeszczep wątroby).</p> <p>Pominięto koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie.</p> <p>W tabelach 32 i 33 przedstawiono wartości poszczególnych kosztów przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy.</p> <p>Ceny poszczególnych preparatów zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ i są one zgodne z aktualnym na czas składania AWA Obwieszczeniem MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu leków refundowanych (http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=31). Dawkowanie na podstawie, którego wyliczono średni miesięczny koszt poszczególnych terapii było zgodne z przyjętymi przez autorów BIA wnioskodawcy założeniami.</p>
Inne założenia analizy	<p>Dane na temat skuteczności pochodzą z AE wnioskodawcy.</p> <p>Przyjęto założenie o braku uwzględnienia udziałów w rynku poszczególnych preparatów w II linii leczenia, a jako koszt leczenia w tej linii uznano średni koszt preparatów w niej stosowanych (adefowir, tenofowir, i zależnie od scenariusza analizy: entekawir lub lamiwudyna).</p> <p>Przyjęto założenie, że w III linii leczenia pacjenci stosować będą terapię skojarzoną adefowir z lamiwudyną.</p> <p>Dawkowanie adefowiru przyjęto na poziomie 10 mg/dziennie, natomiast tenofowiru 245 mg/dziennie.</p>
Kategoria odpłatności oraz założenia odnośnie grupy limitowej	<p>Lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie – w ramach programu lekowego.</p> <p>Przyjęto założenie, że entekawir pozostanie w grupie limitowej, w której znajduje się obecnie – „1051.2, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna – entekawir”, gdzie podstawę limitu wyznacza preparat Baraclude, 30 tabl. á 1 mg.</p> <p>Komentarz analityka AOTM:</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że wnioskowany produktu leczniczy – Baraclude, 30 tabl. á 0,5 mg znajdzie się we wspólnej grupie limitowej z preparatem Baraclude, 30 tabl. á 1mg, który będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Ceny obu opakowań są takie same, lecz preparat á 1 mg zawiera dwa razy więcej DDD w opakowaniu, z tego powodu limit finansowania preparatu Baraclude, 30 tabl. á 0,5 mg będzie dużo niższy od jego ceny co może doprowadzić do blokady jego stosowania w ramach proponowanego programu lekowego.</p>
Instrument podziału ryzyka	■
Analiza wrażliwości	<p>W celu oszacowania wpływu parametrów niepewnych autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których testowano wpływ najbardziej niepewnych założeń na wyniki końcowe analizy. W analizie wrażliwości uwzględniono: zmiany liczebności pacjentów rozpoczynających leczenie interferonami, zmiany w udziałach leków w I linii leczenia AN, zmiany kosztów kolejnych linii leczenia, zmienność kosztów leczenia powikłań oraz zmienność efektywności terapii. W wyniku przeprowadzonych analiz wrażliwości wyłoniono wariant minimalny oraz maksymalny analizy. Szczegóły przyjętych w ramach analizy wrażliwości założeń przedstawia tabela 39 w części „Wyniki analizy wnioskodawcy”.</p>

Tabela 32. Miesięczny koszt terapii analogami nukleotydydów/nukleozydów przyjęty przez autorów BIA wnioskodawcy w poszczególnych liniach leczenia (cena hurtowa brutto na lata 2014-2015)

Kategoria kosztów	Miesięczny koszt terapii [PLN]	Uwagi
I linia leczenia		
Entekawir	1 782,11	-
Adefowir	1 931,58	-
Tenofowir	1 694,73	-
Lamiwudyna	257,44	-
II linia leczenia		
Po rozpoczęciu terapii od ETV	1 183,16	Średnia ADV i TDF
Po rozpoczęciu terapii od LAM	1 802,21	Średnia ETV, ADF i TDF
Po rozpoczęciu terapii od ADV	1 738,42	Średnia ETV i TDF
Po rozpoczęciu terapii od TDF	1 856,85	Średnia ETV i ADV

Kategoria kosztów	Miesięczny koszt terapii [PLN]	Uwagi
III linia leczenia		
Po rozpoczęciu terapii od ETV	2 189,02	Średnia ADV i LAM
Po rozpoczęciu terapii od LAM		
Po rozpoczęciu terapii od ADV		
Po rozpoczęciu terapii od TDF		

Tabela 33. Pozostałe kategorie kosztowe uwzględnione uwzględnione w BIA wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Koszt roczny [PLN]
Koszty monitorowania leczenia	
Entekawir	2 340,00
Adefowir	2 340,00
Tenofowir	2 340,00
Lamiwudyna	2 496,00
II linia leczenia	██████████
III linia leczenia	██████████
Remisja	████
Brak leczenia	████
Koszty leczenia powikłań	
Wyrównana marskość wątroby	████
Niewyrównana marskość wątroby	████
Rak wątrobowokomórkowy	████
Przeszczep wątroby	████
Okres po przeszczepie wątroby	████

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z AW wnioskodawcy:

- „Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych sprzedażowych dotyczących sprzedaży leków przeciwwirusowych w Polsce skompilowanych z danymi epidemiologicznymi i danymi dotyczącymi efektywności leczenia przeciwwirusowego. Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obarczona błędem wynikającym z różnorodności źródeł danych oraz ich jakości. Z uwagi na brak odpowiednich źródeł danych, konieczne było poczynienie szeregu opisanych założeń, co mogło wpłynąć na ewentualne przeszacowanie lub niedoszacowanie liczebności populacji docelowej. Jednocześnie wpływ ewentualnego niedoszacowania/przeszacowania liczebności tejże populacji na wyniki analizy został zbadany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Wzrost liczebności populacji docelowej powoduje wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego. Jednocześnie biorąc pod uwagę oszacowany wzrost w kosztach względem całkowitego budżetu na refundację, wpływ ten nie powinien być odczuwalny dla płatnika.
- Sposób szacowania liczebności populacji docelowej nie uwzględnia faktu, iż część pacjentów będzie od razu kwalifikować się do leczenia AN, bez wcześniejszej terapii interferonami, ze względu na istniejące przeciwwskazania do tego typu leczenia. W analizie nie uwzględniono odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów, którzy rozpoczynają pierwszą linię leczenia przeciwwirusowego od zastosowania analogów nukleotydów/nukleozydów. Ze względu na sposób przeprowadzenia obliczeń (obliczenia bazują na liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie AN w kolejnych latach, a zatem przy uwzględnieniu również grupy pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej terapii interferonami), założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na wyniki przeprowadzonych obliczeń.
- Dane dotyczące odsetka pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami pochodzą z jednego badania randomizowanego. W analizie BIA przyjęto, że do leczenia AN kwalifikować się będą pacjenci, u których po 72 tygodniach (48 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji) poziom HBV DNA nie spadł poniżej poziomu 400 kopii/ml.

- Efektywność terapii AN przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej. Z tego względu wszystkie ograniczenia dotyczące wyznaczenia efektywności AN w analizie ekonomicznej są ograniczeniami niniejszej analizy.
- Przyjęto założenie, iż podjęcie pozytywnej decyzji o rozpoczęciu finansowania entekawiru w populacji docelowej skutkować będzie brakiem stosowania lamiwudyny w I linii leczenia AN. W rzeczywistości założenie to nie musi zostać spełnione, zaś część pacjentów może rozpoczynać leczenie od lamiwudyny. Założenie takie miało na celu oszacowanie maksymalnych zmian w wydatkach płatnika wynikających z rozpoczęcia finansowania entekawiru w I linii leczenia przewlekłego WZW B za pomocą AN.
- W obliczeniach założono, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia będą rozpoczynać terapię w ramach programu lekowego równomiernie w 3-miesięcznych cyklach. W rzeczywistości pacjenci będą rozpoczynać leczenie częściej niż w 3-miesięcznych cyklach. Jednocześnie przyjęte w analizie założenie nie powinno znacząco wpływać na zniekształcenie rzeczywistych wyników.
- W analizie założono, że koszt terapii pacjenta w II linii AN odpowiada średniemu kosztowi terapii ETV, ADV oraz TDF. Przyjęto założenie, że jedynym możliwym schematem leczenia stosowanym w III linii leczenia AN będzie terapia skojarzona ADA + LAM.
- W analizie oszacowanie kosztów przeprowadzono w oparciu o aktualne na dzień zakończenia analizy zasady wyceny świadczeń medycznych. W przypadku zmiany w sposobie wyceny świadczeń medycznych wyniki analizy mogą ulec zmianie.
- W analizie nie uwzględniono ewentualnych rabatów oraz innych form obniżenia kosztów terapii biologicznej oferowanych przez firmy farmaceutyczne w ramach negocjacji cenowych z Ministerstwem Zdrowia.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak danych uniemożliwia weryfikację.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK / ?	Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich, jednak wynika to z przyjętej przez autorów BIA wnioskodawcy perspektywy, za autorami analizy wnioskodawcy: „Zgodnie z wytycznymi AOTM wszystkie kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie medyczne, koszty bezpośrednie niemedyceńskie oraz koszty pośrednie) powinny zostać uwzględnione w przypadku perspektywy społecznej.” Wątpliwości budzi również nieuwzględnienie dopłat pacjentów do leków w przypadku leczenia powikłań przewlekłego WZW B, które to koszty miałyby wpływ na wyniki z perspektywy poszerzonej. Uwzględnienie powyższych kosztów nie miałyby najprawdopodobniej dużego wpływu na wyniki analizy, ponadto podejście takie jest podejściem konserwatywnym, gdyż zgodnie z wynikami AKL wnioskodawcy stosowanie ETV wiązałoby się z niższymi kosztami w porównaniu do stosowania LAM.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek*	1 493
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 704 Rok 2: 1 122
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**	1 407
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. aktualny)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)***	Rok 1: 704 Rok 2: 1 122

* - liczba nowych przypadków przewlekłego WZW B w Polsce w roku 2012 na podstawie danych NIZP-PZH;

** - liczba pacjentów leczona ogólnie na WZW B (nie odnosząca się jedynie do populacji docelowej);

*** - liczba pacjentów leczonych na koniec danego roku.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz aktualny, perspektywa NFZ, wariant podstawowy

Kategoria	2014 [mln PLN]	2015 [mln PLN]
Koszty leków, w tym:	2,70	11,14
I linia leczenia AN:	1,14	1,90
<i>ETV stosowany w I linii leczenia</i>	0,00	0,00
<i>ADV stosowany w I linii leczenia</i>	0,00	0,00
<i>TDF stosowany w I linii leczenia</i>	0,00	0,00
<i>LAM stosowany w I linii leczenia</i>	1,14	1,90
II linia leczenia AN	1,54	6,09
III linia leczenia AN	0,03	3,15
Koszty monitorowania	1,09	2,53
Koszty leczenia powikłań	0,09	0,30
Wydatki całkowite	3,88	13,97

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, perspektywa NFZ, wariant podstawowy

Kategoria	2014 [mln PLN]	2015 [mln PLN]
Koszty leków, w tym:		
I linia leczenia AN:		
<i>ETV stosowany w I linii leczenia</i>		
<i>ADV stosowany w I linii leczenia</i>		
<i>TDF stosowany w I linii leczenia</i>		
<i>LAM stosowany w I linii leczenia</i>		
II linia leczenia AN		
III linia leczenia AN		
Koszty monitorowania		
Koszty leczenia powikłań		
Wydatki całkowite		

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – perspektywa NFZ, wariant podstawowy

Kategoria	2014 [mln PLN]	2015 [mln PLN]
Koszty leków, w tym:		
I linia leczenia AN:		
<i>ETV stosowany w I linii leczenia</i>		
<i>ADV stosowany w I linii leczenia</i>		
<i>TDF stosowany w I linii leczenia</i>		
<i>LAM stosowany w I linii leczenia</i>		
II linia leczenia AN		
III linia leczenia AN		
Koszty monitorowania		
Koszty leczenia powikłań		
Wydatki całkowite		

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego

W poniższej tabeli przedstawiono założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 39. Założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy w analizie wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość
Liczebność populacji docelowej	Analiza podstawowa	Liczebność szacowana w oparciu o dane sprzedażowe.
	A1 (maksymalny)	Liczebność szacowana na podstawie danych dotyczących zapadalności na przewlekłe WZW B w Polsce. (http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html)
	A2 (minimalny)	Liczebność szacowana na podstawie danych z rejestru kolejkowego dostępnego na stronie NFZ. (https://kolejki.nfz.gov.pl/koc/kolejkiSzukaj.do)
Udziały AN w I linii leczenia w scenariuszu prognozowanym	Analiza podstawowa	ETV – 100%
	B1	ETV, ADV, TDF – równo po 33,33%
Koszty kolejnych linii leczenia AN	Analiza podstawowa	Średnie koszty AN, bez uwzględnienia LAM
	C1	Średnie koszty wszystkich AN
Koszty leczenia powikłań	Analiza podstawowa	Przyjęte na podstawie analizy ekonomicznej koszty leczenia każdego z możliwych powikłań rozważanych w analizie.
	D1	Na podstawie wyników analizy ekonomicznej wyznaczono średni koszt leczenia powikłań ze względu na to, jaki AN stosowany jest w I linii leczenia pacjentów.
Efektywność terapii	Analiza podstawowa	Rozkład pacjentów w kolejnych liniach leczenia, przejście w stan remisji, braku leczenia oraz zgony modelowane na podstawie wyników analizy ekonomicznej.
	E1	Wartość maksymalna na podstawie analizy ekonomicznej.
	E2	Wartość minimalna na podstawie analizy ekonomicznej.

W wyniku przeprowadzonej analizy wrażliwości ustalono, że największy wpływ na wyniki analizy mają założenia odnośnie wielkości populacji docelowej. **Wariant minimalny** zakłada szacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie **danych z rejestru kolejkowego dostępnego na stronie NFZ** (wariant **A2**), natomiast **wariant maksymalny** zakłada szacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie **danych dotyczących zapadalności na przewlekłe WZW B w Polsce** (wariant **A1**). Pozostałe analizowane parametry nie wykazały znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Poniższa tabela przedstawia wyniki wariantów skrajnych.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

Kategoria	2014 [mln PLN]	2015 [mln PLN]
Wariant podstawowy		
Wydatki całkowite		
Wariant minimalny		
Wydatki całkowite		
Wariant maksymalny		
Wydatki całkowite		

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w **wariancie minimalnym** wzrosną o w pierwszym roku analizy i o w drugim roku analizy. W **wariancie maksymalnym** wydatki

inkrementalne z perspektywy NFZ wzrosną o [] w pierwszym roku analizy i o [] w drugim roku analizy.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonano obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o rozpoczęciu finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Baraclude (entekawir) w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” w populacji pacjentów HBeAg(-).

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z **przewlekłym** wirusowym zapaleniem wątroby typu B z **ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg(-))**, którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów (AN). Oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie danych sprzedażowych (wariant podstawowy) nie uwzględnia pacjentów, u których stwierdzono przeciwwskazania do stosowania interferonów, a zatem pacjentów, którzy powinni zacząć leczenie od AN. Podejście takie może prowadzić do niedoszacowania wielkości populacji docelowej. Jednak przeprowadzona przez autorów BIA wnioskodawcy analiza wrażliwości uwzględnia alternatywne szacowanie wielkości docelowej populacji (oparte o dane o zapadalności na przewlekłe WZW B z rejestrów udostępnianych na stronie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny), które obejmuje wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwwirusowe. Oszacowanie to stanowi wariant maksymalny analizy.

Analizę przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego** (która według autorów BIA wnioskodawcy jest tożsąma perspektywie poszerzonej – NFZ + pacjent) w **2-letnim horyzoncie czasowym** (lata 2014-2015). Jako podstawowy komparator, który zostanie zastąpiony przez entekawir w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego finansowaniu ze środków publicznych uznano **lamiwudynę**, która jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej zdefiniowanej w powyższej analizie. W analizie uwzględniono **wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty monitorowania terapii i koszty leczenia powikłań** przewlekłego WZW B i ich następstw. Pominięto koszty bezpośrednie niemedyce oraz koszty pośrednie, co wynika z przyjętej perspektywy. Wątpliwości budzi nieuwzględnienie dopłat pacjentów do leków w przypadku leczenia powikłań przewlekłego WZW B, które to koszty miałyby wpływ na wyniki w perspektywie poszerzonej. Uwzględnienie powyższych kosztów nie miałyby najprawdopodobniej dużego wpływu na wyniki analizy, ponadto podejście takie jest podejściem konserwatywnym, gdyż zgodnie z wynikami AKL wnioskodawcy stosowanie ETV wiązałoby się z niższymi kosztami w porównaniu do stosowania LAM.

Przyjęto założenie, że entekawir będzie dostępny dla pacjenta **bezpłatnie** – w ramach programu lekowego – oraz, że **pozostanie w grupie limitowej, w której znajduje się obecnie** – „1051.2, analogi nukleozydowe/nukleotydowe inne niż lamiwudyna – entekawir”, gdzie **podstawę limitu** wyznacza preparat **Baraclude, 30 tabl. á 1 mg**, co może skutkować faktem, że limit finansowania preparatu Baraclude, 30 tabl. á 0,5 mg będzie o połowę niższy od jego ceny co może doprowadzić do trudności z jego stosowaniem w ramach proponowanego programu lekowego.

Rozważono utrzymanie obecnej sytuacji, w której lamiwudyna jest jedyną opcją terapeutyczną finansowaną ze środków publicznych w pierwszej linii leczenia przewlekłego WZW B analogami nukleotydów/nukleozydów w populacji docelowej (zgodnie z obecnym programem leczenia – **scenariusz aktualny**), a także przedstawiono prognozę wydatków płatnika w przypadku rozpoczęcia finansowania entekawiru w populacji docelowej (**scenariusz nowy**). Przyjęto założenie, że **entekawir przejmie 100% udziałów lamiwudyny** w analizowanej populacji docelowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji.

W celu oszacowania wpływu parametrów niepewnych autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których testowano wpływ najbardziej niepewnych założeń na wyniki końcowe analizy. W analizie wrażliwości uwzględniono: zmiany liczebności pacjentów rozpoczynających leczenie interferonami, zmiany w udziałach leków w I linii leczenia AN, zmiany kosztów kolejnych linii leczenia, zmienność kosztów leczenia powikłań oraz zmienność efektywności terapii. Na tej podstawie ustalono, że największy wpływ na wyniki analizy mają założenia odnośnie wielkości populacji docelowej. Wariant minimalny zakłada szacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie danych z rejestru kolejkowego dostępnego na stronie NFZ, natomiast wariant maksymalny zakłada szacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych dotyczących zapadalności na przewlekłe WZW B w Polsce. Pozostałe analizowane parametry nie wykazały znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Wyniki:

W wariantcie podstawowym w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego **wzrosną** o [redacted] **w pierwszym roku** analizy i o [redacted] **w drugim roku** analizy.

W wyniku analizy wariantów skrajnych w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w **wariantcie minimalnym** wzrosną o [redacted] w pierwszym roku analizy i o [redacted] w drugim roku analizy. W **wariantcie maksymalnym** wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wzrosną o [redacted] w pierwszym roku analizy i o [redacted] w drugim roku analizy.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Przekazany do oceny program lekowy różni się od programu obecnie już funkcjonującego w dwóch miejscach:

- w punkcie 6.2. w ten sposób, że obecnie u pacjentów HBeAg (-) leczenie rozpoczyna się od lamiwudyny, a zgodnie z programem proponowanym leczenie pacjentów HBeAg (-) należałoby rozpoczynać od entekawiru 0,5 mg lub lamiwudyny;

- w punkcie 3.2. w części „Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu” do zapisu „oznaczenie antygeny HBe” dodano w nawiasie „nie jest konieczne w przypadku rozpoczęcia leczenia entekawirem”.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W tabeli poniżej przedstawiono rozwiązanie zaproponowane w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy, które miałyby doprowadzić do uwolnienia środków w wysokości wystarczającej na pokrycie wzrostu kosztów refundacji wykazanego w analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w związku z wnioskowanym objęciem refundacją produktu leczniczego Baraclude (entekawir), stosowanego w dawce 0,5 mg dziennie u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem typu B (WZW B) z ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e” (HBeAg(-)), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów.

Tabela 23. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązanie proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2 lat)
Rozdzielenie grupy limitowej „45.0 - Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone”, na dwie grupy limitowe, obejmujące osobno produkty jednoskładnikowe oraz osobno produkty złożone [redacted]	[redacted]
ŁĄCZNIE	[redacted]

Inkrementalne **wydatki** płatnika publicznego oszacowane w ramach analizy wpływu na budżet wynoszą około [redacted]

Suma szacowanych **środków**, które zostaną **uwolnione** wskutek zastosowania proponowanego

rozwiązania w horyzoncie **2 lat** refundacji wynosi

z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych, dotyczących zastosowania entekawiru w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane po roku 2006 opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim. Podawano również informacje odnośnie zaleceń co do zastosowania lamiwudyny (komparator w AK wnioksodawcy).

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 24. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania entekawiru (Baraclude) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekom.	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PGE HBV), 2013, Polska</p>	<p>Zalecenia terapeutyczne w sprawie leczenia przeciwwirusowego przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.</p>	<p>Na podstawie danych literaturowych oraz praktyki klinicznej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> PGE HBV w terapii pierwszoliniowej zaleca stosowanie entekawiru, tenofoviru lub pegylowanego interferonu alfa-2a w leczeniu przewlekłego zapalenia wirusowego zapalenia wątroby typu B (niezależnie od statusu pacjenta w zakresie HBeAg(+) czy HBeAg(-)). Poza tym rekomenduje wdrożenie terapii entekawirem lub tenofovirem po niepowodzeniu terapii pegylowanym interferonem alfa-2a (leczenie II linii, leczenie I linii według wskazania wnioskowanego). Podobnie, w przypadku udowodnienia oporności na stosowany lek, należy zastąpić go innym, niezależnie od statusu pacjenta w układzie HBeAg, np. zamiast tenofoviru lub adefowiru – entekawir (II linia leczenia). Lamiwudyna nie powinna być stosowana jako lek z wyboru lecz powinna być stosowana jedynie wtedy, gdy inne leki przeciwwirusowe o wyższej barierze genetycznej oporności są niedostępne lub nie powinny być stosowane.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak dowodów uzasadniających wybór różnej terapii pierwszoliniowej u pacjentów HBeAg(+) oraz HBeAg(-). Entekawir wykazuje oporność w 1,2% po 5 latach (takowej nie opisano dla tenofoviru). Stosowanie lamiwudyny wiąże się z wysokim ryzykiem selekcji szczepów opornych, co związane jest z ryzykiem rozprzestrzeniania się szczepów opornych na analogi nukleotydów/nukleozydów (AN).</p> <p>http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/prace-polskiej-grupy-ekspertow-hbv.pdf http://www.pteilchz.org.pl/data/standardy/HBV_2013.pdf</p>
<p>Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Department of Immunization, Vaccines and Biologicals of the WHO and the United States Centers for Disease Control and Prevention.</p>	<p>Konsensus panelu ekspertów w sprawie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w środowiskach o ograniczonych zasobach (nieformalne zalecenia WHO)</p>	<p>Na podstawie badań klinicznych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> WHO zaleca, w krajach, gdzie zasoby są ograniczone, stosowanie w pierwszej linii leczenia u pacjentów z WZW B (nie rozróżniano statusu pacjenta: HBeAg(-)/HBeAg(+)) entekawiru lub tenofoviru w monoterapii, jeżeli są dostępne, a gdy entekawir i tenofovir nie są dostępne zaleca stosowanie terapii skojarzonej adefowir-lamiwudyna lub adefowir-telbiwudyna. Powinno unikać się monoterapii lamiwudyną, emtrycytabiną i telbiwudyną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Entekawir, jako jeden ze środków przeciwwirusowych aktywnych wobec infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B, w porównaniu z interferonami, lamiwudyną, tenofovirem, emtrycytabiną, telbiwudyną oraz adefowirem, został określony jako lek o wysokiej sile działania przeciwko WZW B, o wysokiej barierze oporności, niskiej aktywności przeciw HIV i o wysokim koszcie. Najlepiej spośród wymienionych leków wypadł tenofovir (wysoka siła działania przeciwko WZW B, wysoka bariera oporności, wysoka aktywność przeciw HIV, niski koszt. Terapia lamiwudyną, emtrycytabiną lub telbiwudyną związana jest z ryzykiem wystąpienia oporności oraz z trudnościami w dostępie do monitorowania tej oporności).</p> <p>http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2010.02373.x/pdf</p>
<p>European Association for the study of the liver, (EASL), Europa, 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie podano, autorzy uzyskali wsparcie badań m. in od Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Zalecenia praktyki klinicznej dotyczące leczenia przeciwwirusowego przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.</p>	<p>Na podstawie RCTs i badań kohortowych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> EASL zaleca entekawir oraz tenofovir, silne leki na WZW B, o wysokiej barierze oporności, jako leki stosowane w pierwszej linii do leczenia WZW B. EASL zwraca uwagę, że obecnie istnieją dwie różne strategie leczenia pacjentów zarówno z HBeAg(+) jak i HBeAg(-) w WZW B: leczenie pegylowanym interferonem oraz leczenie długoterminowe analogami nukleozydowymi (AN) (siła dowodów A1: dowody wysokiej jakości, rekomendacja uzasadniona „warranted recommendation”). Pozostałe leki AN: lamiwudyna, adefowir oraz telbiwudyna są rekomendowane tylko w przypadku, gdy entekawir oraz tenofovir są niedostępne bądź nieodpowiednie (siła dowodów A1). W przypadku niepowodzenia leczenia adefowirem lub tenofovirem zaleca się zmianę leku na: entekawir (stosowany wtedy w II linii leczenia) lub tenofovir (siła dowodów B1: dowody średniej</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekom.	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			<p>jakości, rekomendacja uzasadniona) w przypadku adefowiru lub dodanie entekawiru (stosowany w terapii skojarzonej II linii), telbivudyny, lamiwudyny lub emtrycytabiny jeśli potwierdzono oporność na tenofowir (siła dowodów C2: dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości, słaba rekomendacja, „weaker recommendation”).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Entekawir i tenofowir są najsilniejszymi lekami o optymalnym profilu oporności, dlatego powinny być stosowane w terapii pierwszego rzutu. Lamiwudyna, która mimo iż jest tanim lekiem wywołuje bardzo wysoki wskaźnik oporności w długoterminowej terapii pierwszego rzutu, adefowir jest mniej skuteczny i bardziej kosztowny niż tenofowir i wywołuje też wyższy wskaźnik oporności.</p> <p>http://www.easl.eu/assets/application/files/ef520780b91cf4f_file.pdf</p>
<p>Asian-Pacific consensus statement, Azja-Pacyfik, 2012</p>	<p>Zalecenia z regionu Azji i Pacyfiku dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B</p>	<p>Na podstawie badań klinicznych i rekomendacji wydanych w sprawie HBV</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Eksperti z regionu Azji i Pacyfiku zalecają pacjentom dotychczas nieleczonym (I linia leczenia) entekawir 0,5 mg/dziennie (klasa rekomendacji IA: na podstawie dobrze zaprojektowanych RCT, silna rekomendacja) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B, bez rozróżniania pacjentów z HBeAg(+) oraz HBeAg(-). Pozostałe leki zalecane to interferony 5-10 MU/3 razy w tygodniu (klasa IB: na podstawie dobrze zaprojektowanych RCT, słaba rekomendacja), pegylowane interferony alfa-2A 180 mg/tydzień lub pegylowane interferony alfa-2B 1-1,5 mg/kg/raz w tygodniu (IA), tenofowir 300 mg/na dobę (IA), adefowir 10 mg/na dobę (IB), telbivudyna 600 mg/na dobę (IB) lub lamiwudyna 100 mg/na dobę (IB), dopuszcza się również stosowanie tymozyny 1,6 mg/ 2 razy na tydzień. Szczególnie rekomendowanymi lekami są entekawir i tenofowir.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wśród pacjentów dotychczas nieleczonych, oporność na entekawir jest bardzo rzadka. W długoterminowej obserwacji pacjentów HBeAg(+) i HBeAg(-), skumulowane prawdopodobieństwo oporności na entekawir wynosiła 1,2% po 5 latach leczenia. Potwierdzają to badania w Japonii i Hong Kongu, gdzie oporność na entekawir wynosiła 0,8-3,3% pacjentów, którzy otrzymywali entekawir przez 2-3 lata. Entekawir jest skuteczny w leczeniu pacjentów odpornych na adefowir i tenofowir. Przejście na monoterapię entekawirem (1 mg/na dobę) jest początkowo skuteczne u pacjentów odpornych na lamiwudynę, lecz może wystąpić zwiększone ryzyko oporności na entekawir.</p> <p>http://file.yynet.cn:8080/37fa75524fc47e0a68e909a2c415ee93/2012+APASL+HBV+guidelines.pdf</p> <p>http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12072-012-9386-z.pdf</p>
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008 i 2013, Wielka Brytania</p>	<p>Diagnostyka i leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B u dzieci, młodzieży i dorosłych</p>	<p>Na podstawie badań klinicznych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> NICE rekomenduje u pacjentów dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, bez względu na status HBeAg, stosowanie następujących leków zgodnie z ich wskazaniami rejestracyjnymi: entekawir, peginterferon alfa 2a, tenofowir. NICE nie zaleca stosowania telbivudyny i adefowiru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B. NICE rekomenduje u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B o statusie HBeAg(-) i wyrównaną czynnością wątroby stosowanie w I linii leczenia peginterferonu alfa 2a przez 48 tygodni a w II linii leczenia (I linia leczenia według wnioskowanego wskazania) stosowanie entekawiru lub tenofowiru po pierwszoliniowym leczeniu PegIFN α2a. NICE dopuszcza stosowanie entekawiru również w III linii leczenia po wcześniejszym leczeniu tenofowirem w II linii. Należy rozważyć odstawienie analogów nukleozydów lub nukleotydołów 12 miesięcy po osiągnięciu niewykrywalnego DNA HBV i serokonwersji HBsAg u osób bez marskości wątroby. NICE rekomenduje stosowanie entekawiru w I linii leczenia u pacjentów dorosłych z niewyrównaną czynnością wątroby w przypadku braku oporności na lamiwudynę.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Entekawir jest zalecany jako opcja w leczeniu osób z WZW B o statusie HBeAg(+) i HBeAg(-), u których leczenie przeciwwirusowe jest wskazane. Skuteczność kliniczna entekawiru została przedstawiona przez producenta w pięciu badaniach randomizowanych (RCT), w których entekawir wykazał statystyczną przewagę nad lamiwudyną m.in. poprawę histologiczną po roku leczenia.</p> <p>http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12046/41667/41667.pdf</p> <p>http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14191/64234/64234.pdf</p>

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekom.	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Niemcy, 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie podano, niektórzy autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Niemieckie zalecenia profilaktyki, diagnostyki i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B.</p>	<p>Na podstawie badań klinicznych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> AWMF rekomenduje analogi nukleotydów/nukleozydów, entekawir i tenofowir (II linia leczenia) jako pierwsze leki, które powinny być stosowane w przypadku stwierdzenia oporności na wcześniej stosowane warianty leczenia przeciwwirusowego (nie odniesiono się do statusu HBeAg pacjenta). AWMF rekomenduje stosowanie w I linii leczenia pegylowanego interferonu-alfa u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B o statusie HBeAg(+) lub HBeAg(-) oraz z wyrównaną czynnością wątroby. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub stwierdzeniu oporności na leczenie, zastosowaną dotychczas terapię należy zmienić.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie badań oraz doświadczeniach klinicznych wykazano przewagę entekawiru i tenofowiru nad adefowirem.</p> <p>http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-07.pdf</p>
<p>Prescrire, Francja, 2007, 2008 i 2013</p>	<p>Entekawir, leczenie WZW typu B (2007 i 2008), z uwzględnieniem pacjentów z dekomensacją czynności wątroby (2013)</p>	<p>Na podstawie RCTs</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prescrire rekomenduje (2007 i 2008 rok) stosowanie entekawiru (zarówno w postaci tabletek doustnych jak i roztworu doustnego stosowanego u pacjentów z trudnościami z przełykaniem) w przypadku niepowodzenia terapii lamiwudyną i adefowirem (III linia leczenia). Nie odniesiono się do statusu HBeAg pacjenta. W przypadku pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby, opornych na lamiwudynę, Prescrire zaleca stosowanie entekawiru (II linia leczenia) (2013). Rekomendacje dla entekawiru sygnowano jako „możliwie pomocny” (fr. <i>eventuellement utile</i>). Poza tym Prescrire rekomenduje w I linii leczenia u pacjentów z WZW typu B o statusie HBeAg(-) stosowanie lamiwudyny i adefowiru w przypadku, gdy problem mogą stanowić niepożądane działania spowodowane długotrwałym leczeniem peginterferonem mogą stanowić poważny problem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, entecavir wydaje się mieć większy efekt terapeutyczny niż lamiwudyna ale nie można wykluczyć wzrostu ryzyka zachorowania na raka.</p> <p>www.prescrire.org/Fr/E300C3B8B4F9B6365CE0BED358F73EF1/Download.aspx www.english.prescrire.org/en/2C61333DE6D0D26A31CAB27F63D59593/Download.aspx www.prescrire.org/Fr/8B596C2FC8B5CD0699C6ABDCB6E741EA/Download.aspx</p>
<p>Konsensus ekspertów, Węgry, 2012</p>	<p>Konsensus ekspertów: węgierskie wytyczne w sprawie diagnozowania i leczenia WZW typu B, C i D</p>	<p>Na podstawie badań klinicznych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> eksperci zalecają stosowanie w I linii leczenia przewlekłego WZW typu B długoterminową terapię entekawirem lub leczenie pegylowanym interferonem przez 48 tygodni. Ogólnie zalecane są analogi nukleotydów/nukleozydów jako terapia pierwszoliniowa lub w II linii (I linia leczenia według wnioskowanego wskazania) po niepowodzeniu bądź niewystarczającej odpowiedzi na leczenie interferonem u pacjentów ze statusem HBeAg(-) (oraz HBV-DNS(+), anty-HBc-IgM(-)). Entekawir rekomendowany jest u pacjentów wcześniej nieleczonych AN (dawka zalecana to 1x0,5 mg/dobę) lub opornych na lamiwudynę (1x1mg/dobę), w przypadku oporności na entekawir można go podawać w skojarzeniu z tenofowirem. Adefowir jest rekomendowany w terapii skojarzonej. Lamiwudyna nie jest lekiem pierwszego wyboru, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lamiwudyną terapia powinna być zmieniona.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Entekawir jest jednym z najbardziej skutecznych leków z grupy AN.</p> <p>http://www.akademai.com/content/6263070941124553/fulltext.pdf</p>
<p>American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), Stany Zjednoczone, 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie podano, jeden z autorów pełnił funkcję doradcy oraz</p>	<p>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B</p>	<p>Badania kliniczne (RCT, CT)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> AASLD rekomenduje w I linii leczenia WZW typu B u pacjentów ze statusem HBeAg(-) stosowanie w szczególności entekawiru, pegylowanego interferonu i tenofowiru (klasa zaleceń: I, na podstawie RCT). Pozostałe leki rekomendowane to interferony, adefowir, telbivudyna i lamiwudyna (klasa zaleceń: II-1, na podstawie CT). W związku z wysokim wskaźnikiem oporności na lek, lamiwudyna i telbivudyna nie są preferowana w leczeniu długotrwałym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Badania kliniczne pokazały, że entekawir jest silniejszy niż lamiwudyna i adefowir oraz że jest bardziej skuteczny w leczeniu pacjentów z opornością na lamiwudynę.</p> <p>http://www.aasld.org/practiceguidelines/documents/bookmarked%20practice%20guidelines/chronic_hep_b_update</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekom.	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
otrzymał wsparcie badań od Bristol-Myers Squibb.			2009%208_24_2009.pdf
National Institutes of Health (NIH), Stany Zjednoczone, 2009	Leczenie WZW B	Na podstawie danych literaturowych oraz praktyki klinicznej	<p>Zalecenia: NIH wymienia jedynie możliwości leczenia przewlekłego WZW B w Stanach Zjednoczonych: entekawir, lamiwudynę, adefowir, telbivudynę, tenofowir oraz interferony: pegylowany interferon α oraz interferon α. Brak jest szczegółowych wskazań, jaki lek zastosować w danej sytuacji (poza informacją, że interferony są przeciwwskazane w niewyrównanej marskości wątroby). Wyróżniono trzy główne kategorie pacjentów: chorzy, u których terapia jest wskazana; chorzy, u których terapia jest wskazana warunkowo oraz chorzy aktualnie niewymagający terapii (podział oparto jest na analizie fazowości przebiegu zakażenia, co wiąże się z wymogiem precyzyjnej diagnostyki każdego zakażonego, z założeniem długotrwałego niekiedy monitorowania dynamiki zakażenia).</p> <p>Uzasadnienie: Decyzję terapeutyczną lokuje się w konkretnym czasie w toku choroby, dodatkowo wymaga wprowadzenia maksymalnie skutecznych leków, (przy czym autorzy amerykańscy nie odwołują się do tego wprost). http://annals.org/article.aspx?articleid=744216</p>

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dotyczące refundacji entekawiru (Baraclude) w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (HAS), Francja, 2006 i 2011	Entecavir (Baraclude®)	<p>Zalecenia: HAS rekomenduje umieszczenie entekawiru na liście leków refundowanych oraz na liście leków dopuszczonych do użytku w szpitalach (w placówkach publicznych) we wskazaniach i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Poziom refundacji: 65%. Baraclude ma być stosowany jako lek I rzutu w leczeniu pacjentów z WZW typu B z wyrównaną oraz niewyrównaną czynnością wątroby. Brak odniesienia co do statusu HBeAg pacjenta.</p> <p>Uzasadnienie: Stosunek skuteczności do działań niepożądanych dla tego produktu jest wysoki ze względu na jego działanie przeciwwirusowe i zadowalający profil oporności, tak długo, jak przestrzegane są zastosowania, przeciwwskazania i ostrzeżenia oraz środki ostrożności określone w ChPL. Istnieje niewiele alternatyw terapeutycznych dla pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. Rzeczywista korzyść stosowania entekawiru jest znaczna.</p> <p>http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/baraclude_en_ct3487_val.pdf http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/baraclude_ct_10939.pdf http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/baraclude_05-10-2011_avis_10939.pdf http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3487_baraclude_.pdf</p>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, Anglia, 2008	Entekawir w leczeniu WZW typu B	<p>Zalecenia: NICE rekomenduje finansowanie entekawiru jako leku stosowanego w I linii terapii WZW typu B zarówno u chorych z HBeAg(+) jak i HBeAg(-).</p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie dowodów przedstawionych w trakcie konsultacji oraz opinii ekspertów o potrzebie alternatywnych metod leczenia pacjentów z ujemnym mianem HBeAg przewlekłego zapalenia wątroby typu B, Komisja uznała, że stosowanie entekawiru u osób z HbeAg(-) w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B, u których wskazane jest leczenie przeciwwirusowe, jest efektywne klinicznie i opłacalne. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12046/41667/41667.pdf</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Scottish Medicines Consortium (SMC), Wielka Brytania, Szkocja 2011	Entecavir (Baraclude®) we wskazaniu leczenia WZW u pacjentów niewyrównaną czynnością wątroby	<p>Zalecenia: SMC nie rekomenduje stosowania entekawiru w ramach NHS w Szkocji u pacjentów dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z niewyrównaną czynnością wątroby (nie odniesiono się do statusu pacjenta HBeAg).</p> <p>Uzasadnienie: Entekawir wykazał się wyższą odpowiedzią wirusologiczną u dorosłych z przewlekłym WZW typu B i niewyrównaną czynnością wątroby, w porównaniu z innymi analogami nukleozydów/nukleotydydów. Brak jest jednak dowodów opartych na porównaniu z odpowiednim komparatorem. Firma wnioskująca nie przedstawiła wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej aby mogła uzyskać akceptację ze strony SMC.</p> <p>http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/entecavir_Baraclude_FINAL_December_2011_for_website.pdf</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC), Wielka Brytania, Szkocja 2006	Entecavir (Baraclude®) we wskazaniu leczenia WZW u pacjentów wyrównaną czynnością wątroby	<p>Zalecenia: SMC zaakceptował stosowanie entekawiru w ramach NHS w Szkocji w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby, o statusie HBeAg(-) oraz HBeAg(+), nieleczonych wcześniej analogami nukleotydydów/nukleozydów oraz pacjentów opornych na lamiwudynę.</p> <p>Uzasadnienie: Badania kliniczne wykazały, że entekawir jest skuteczniejszy niż lamiwudyna u pacjentów nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów o HBeAg dodatnim i ujemnym oraz u pacjentów opornych na lamiwudynę.</p> <p>http://www.scottishmedicines.org.uk/files/entecavir_Baraclude_320_06.pdf</p>
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Wielka Brytania, Walia, 2012	Entecavir (Baraclude®)	<p>Zalecenia: AWMSG rekomenduje entekawir (w formie tabletek lub roztworu doustnego stosowanego w przypadku niemożności stosowania formy tabletki) jako opcję leczenia w ramach NHS w Walii pacjentów dorosłych z WZW typu B o niewyrównanej czynności wątroby. Leczenie powinno być inicjowane przez lekarzy specjalistów od chorób wątroby, którzy mogą przepisywać lek w ramach wspomnianych wskazań. Nie odniesiono się do statusu HBeAg pacjenta.</p> <p>Uzasadnienie: Jako mocne strony („strenghg”) analizy ekonomicznej wskazano dane zastosowane w modelu ekonomicznym wnioskodawcy bazujące na bezpośrednim porównaniu entekawiru z adefowirem stosowanych u pacjentów z WZW typu B i niewyrównaną czynnością wątroby.</p> <p>http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Entecavir%20%28Baraclude%29%20FAR.pdf http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Enc%203%20Appx%20%20ASAR%20entecavir%20%28Baraclude%29%20WEBSITE.pdf</p>
Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Belgia, 2010	Koszty i efektywność w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w Belgii.	<p>Zalecenia: KCE wymienia entekawir, obok tenofoviru, jako leki refundowane w leczeniu pierwszego rzutu WZW typu B. Nie odniesiono się do statusu HBeAg pacjenta.</p> <p>Uzasadnienie: brak</p> <p>https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20101027324.pdf</p>
Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario, Kanada, 2013	Lista leków refundowanych w ramach EAP	<p>Zalecenia: Entekawir jest rekomendowany do refundacji w ramach Exceptional Access Program (EAP) do leczenia WZW typu B u pacjentów z marskością wątroby nieleczonych wcześniej lamiwudyną (I linia leczenia) lub z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lamiwudyną lub z obiektywnymi przesłankami niepowodzenia leczenia lamiwudyną lub z obecnością mutacji oporności na lamiwudynę (pozwolenie wydawane na rok). Kontynuacja leczenia entekawirem w ramach EAP może być prowadzona u pacjentów z WZW typu B otrzymujących entekawir w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, u których nie stwierdzono serokonwersji (pozostają HBeAg(+) lub HBeAg(-)) (pozwolenie wydawane na rok, chyba, że ustalono inaczej). Entekawir jest również rekomendowany do stosowania w ramach EAP u pacjentów przed i po transplantacji wątroby, którzy nie byli leczeni wcześniej lamiwudyną lub mają stwierdzoną odporność lub przeciwwskazania do stosowania lamiwudyny i adefowiru (pozwolenie wydawane bez ograniczenia czasowego).</p> <p>Lamiwudyna rekomendowana jest do refundacji w ramach EAP u pacjentów z WZW typu B wcześniej nieleczonych (nie odniesiono się do statusu HBeAg).</p> <p>Uzasadnienie: brak</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH), Kanada, 2007	Entecavir (Baraclude®)	<p>http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/pdf/frequently_requested_drugs.pdf</p> <p>Zalecenia: CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) rekomenduje finansowanie entekawiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z marskością wątroby oraz stężeniem HBV DNA powyżej 2000 IU/ml. Nie odniesiono się do statusu HBeAg pacjenta.</p> <p>Uzasadnienie: W badaniach RCTs entekawir okazał się skuteczniejszy niż lamiwudyna i statystycznie spowodował większą poprawę u pacjentów z WZW B. Oporność na entekawir jest stwierdzana rzadko u pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów, z kolei oporność na lamiwudynę stwierdzana jest bardzo często. Roczny koszt leczenia pacjentów entekawirem wynosi 8000\$, lamiwudyną 1600\$. Komitet uznał, że nie ma wystarczających dowodów na opłacalność entekawiru u pacjentów z opornością na lamiwudynę, zważywszy, że zalecana dawka entekawiru u tych pacjentów wynosi 1 mg na dobę w cenie 16000 dolarów rocznie. Dodatkowo, badanie obserwacyjne wykazało, że 29% pacjentów opornych na lamiwudynę wykazuje oporność na entekawir po trzech latach terapii.</p> <p>http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Baracude_November-28-2007.pdf</p>
Australian Government Department of Health and Ageing (AGDHA), Australia, 2006	Entecavir (Baraclude®)	<p>Zalecenia: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) rekomenduje finansowanie entekawiru w dawce 0,5 mg stosowanego w monoterapii u pacjentów powyżej 16 r.ż. z WZW typu B wcześniej nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów. PBAC rekomenduje finansowanie entekawiru w dawce 1 mg stosowanego w monoterapii w WZW typu B u pacjentów powyżej 16 r. ż. opornych na lamiwudynę. Nie odnosi się do statusu HBeAg pacjenta.</p> <p>Uzasadnienie: Decyzję podjęto na podstawie akceptowalnej opłacalności w porównaniu z lamiwudyną.</p> <p>http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2B9697603B7F31FCCA257209000D586A/\$File/entecavir.pdf</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 26. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania entekawiru w WZW typu B ze statusem HBeAg(-) - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja						Uwagi
			ogólnie			Odniesienie do I linii leczenia			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PGE HBV, 2013	+			+			Możliwość stosowania również w II linii leczenia
	Świat	WHO, 2011	+			+			Brak odniesienia do statusu HBeAg pacjenta, zalecenia skierowane w szczególności do krajów o ograniczonych zasobach
	Europa	EASL, 2012	+			+			Możliwość stosowania w monoterapii w II i III linii leczenia oraz w terapii skojarzonej w II linii leczenia
	Azja i Pacyfik	Konsensus ekspertów, 2012	+			+			Brak rozróżnienia pacjentów z HBeAg(+) i HBeAg(-)
	Wielka Brytania	NICE, 2008, 2013	+					+	Stosowany w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii pegylowanymi interferonami. Możliwość stosowania również w III linii leczenia po niepowodzeniu II liniowej terapii tenofowirem. Terapia entekawirem w I linii leczenia wyłącznie u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby w przypadku braku oporności na lamiwudynę.
	Niemcy	AWMF, 2011	+						Stosowany w II linii leczenia w przypadku stwierdzenia oporności na wcześniejsze warianty leczenia. Nie odniesiono się do statusu HBeAg pacjenta.
	Francja	Prescrire, 2007, 2008 i 2013	+						Stosowany w III linii leczenia po niepowodzeniu terapii lamiwudyną i adenofirem. Nie odniesiono się do statusu HBeAg pacjenta. Możliwość stosowania w II linii u pacjentów z dekomensacją czynności wątroby i opornych na lamiwudynę.
	Węgry	Konsensus ekspertów, 2012	+			+			Zaleca się również stosowanie w II linii po niepowodzeniu terapii interferonem lub opornych na lamiwudynę. Możliwość stosowania w skojarzeniu z tenofowirem w przypadku oporności na entekawir.
	USA	AASLD, 2009	+			+			
		NIHCDCS, 2009	+						

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja						Uwagi	
			ogólnie			Odniesienie do I linii leczenia				
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2006 i 2011	+			+			Brak odniesienia do statusu HBeAg pacjenta, poziom refundacji: 65%.	
	Wielka Brytania	Anglia	NICE, 2008	+			+			
		Szkocja	SMC	2011			+			Rekomendacja dotyczyła pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby, nie odniesiono się do statusu HBeAg pacjenta
				2006		+		+		Rekomendacja dotyczyła pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby.
		Walia	AWMSG, 2012		+					Rekomendacja dotyczyła pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby
	Belgia	KCE, 2010	+			+			Wymieniony jako jedna z opcji leczenia, brak odniesienia do statusu HBeAg pacjenta	
	Kanada	MHLTC, 2013		+			+		Rekomendacja dotyczyła pacjentów z marskością wątroby.	
		CADTH, 2007		+			+		Rekomendacja dotyczyła pacjentów z marskością wątroby. Brak odniesienia do statusu HBeAg pacjenta	
Australia	AGDHA, 2006	+			+			Nie odniesiono się do statusu HBeAg pacjenta.		

Odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych wydanych przez 10 instytucji, dotyczących stosowania entekawiru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B (WZW B) jako terapii pierwszoliniowej (rozumianej jako stosowanie entekawiru u pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów (AN) - I linia leczenia według wskazania wnioskowanego) lub entekawiru stosowanego u pacjentów nieleczonych w ogóle żadnym lekiem przeciwwirusowym - I linia leczenia. Nie wszystkie rekomendacje odosiły się do statusu HBeAg pacjenta (HBeAg(+), HBeAg(-)).

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne. W rekomendacjach tych podkreślano, że entekawir jest jednym z najsilniejszych leków na WZW B, o bardzo małej szansie wystąpienia oporności na ten lek w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych, w porównaniu do wyższego ryzyka wystąpienia oporności na ten lek u pacjentów leczonych wcześniej lamiwudyną. Wskazywano przy tym wysokie ryzyko wystąpienia oporności u pacjentów leczonych lamiwudyną. Zwracano również uwagę na wyższość entekawiru nad innymi AN: tenofowirem, adefowirem oraz nad lamiwudyną.

Do zastosowania entekawiru w I linii leczenia pozytywnie odniosło się 7 instytucji: polska PGE HBV 2013, międzynarodowa WHO 2011, europejska EASL 2012, konsensus panelu ekspertów z regionu Azji i Pacyfiku 2012, eksperci węgierscy 2012 oraz amerykańskie AASLD 2009 oraz brytyjski NICE 2008 i 2013, który ograniczył zalecenia do populacji pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Rekomendacje bezpośrednio odnoszące się do grupy pacjentów o ujemnym oznaczeniu antygeny HBe to: polska PGE HBV 2013, europejska EASL 2012, brytyjska NICE 2008 i 2013, zalecenia węgierskich ekspertów 2012 i amerykańska AASLD 2009. Rekomendacja nie różniąca podziału pacjentów na HBeAg dodatnich i ujemnych została wydana przez panel ekspertów z regionu Azji i Pacyfiku 2012, z kolei do kwestii oznaczenia antygeny HBe nie odniosły się: WHO 2011, niemiecka AWMF 2011, francuskie Prescrire 2007, 2008 i 2013 oraz amerykańskie NIHCDCS 2009.

Odnaleziono 10 rekomendacji refundacyjnych pochodzących z 8 instytucji. Ośiem rekomendacji jest pozytywnych, w tym 4 z ograniczeniami, a jedna jest negatywna (szkocka SMC 2011), ale tylko w odniesieniu do pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Wszystkie rekomendacje pozytywne odnosiły się do entekawiru stosowanego w I linii leczenia. Francuski HAS 2006 i 2011 wskazuje na wysoki stosunek skuteczności leku do działań niepożądanych, zadowalający profil oporności oraz znaczną rzeczywistą korzyść ze stosowania tego leku. Brytyjski NICE 2008 podkreśla, że leczenie entekawirem jest efektywne klinicznie i opłacalne. Belgijski KCE 2010 wymienia entekawir jako refundowany w WZW typu B, a australijski PBAC 2006 podjął decyzję na podstawie akceptowalnej opłacalności stosowania entekawiru w porównaniu z lamiwudyną. Część instytucji ograniczyła rekomendację do populacji pacjentów: z wyrównaną czynnością wątroby, podkreślając jednocześnie wyższą skuteczność entekawiru w porównaniu z lamiwudyną (szkocka SMC 2006), niewyrównaną czynnością wątroby (walijska AWMSG 2012) lub z marskością wątroby, zwracając jednocześnie uwagę na większą skuteczność entekawiru niż lamiwudyny i rzadko obserwowaną oporność na entekawir u pacjentów nieleczonych wcześniej AN oraz podkreślając bardzo częstą oporność na wcześniej stosowaną lamiwudynę (kanadyjskie MHLTC 2013 i CADTH 2007). Negatywna rekomendacja dla finansowania entekawiru, z uwagi na nieprzedstawienie przez firmę wnioskującą wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej, została wydana przez szkocką SMC 2011, lecz dotyczyła ona jedynie grupy pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby (rekomendacja SMC dla pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby jest pozytywna).

Rekomendacje odnoszące się do statusu pacjenta HBeAg to: brytyjska NICE 2008, szkocka SMC 2006 oraz kanadyjska MHLTC 2013. Pozostałe instytucje nie odnosiły się w treści rekomendacji do kwestii oznaczenia antygeny HBe.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 27. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)




11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

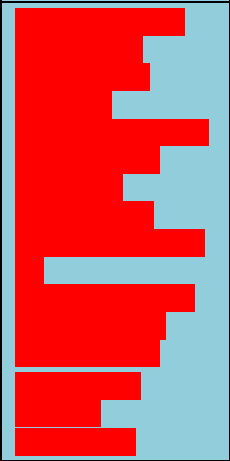
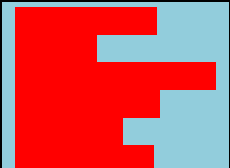
Poniższa tabela zawiera zestawienie opinii ekspertów klinicznych w sprawie: finansowania wnioskowanego leku w rozpatrywanym wskazaniu.

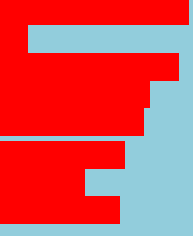

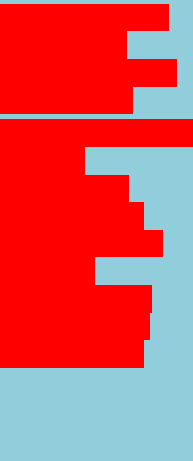
⁶ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na luty 2013 r.

Tabela 46. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania entekawiru (Baraclude) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny w układzie „e” (HBeAg-), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<ul style="list-style-type: none"> • „Brak aktywnego leczenia (chorzy niespełniający kryteriów programu lekowego): 20% • Pegylowany interferon alfa 2a: 8% • Lamiwudyna: 50% • Entekawir: 10% • Adefowir: 2% • Tenofowir: 10%” 	<p>„Nie są mi znane przyczyny, dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>	<p>„Opowiadam się zdecydowanie za finansowaniem terapii entekawiru u pacjentów wcześniej nieleczonych zarówno HBeAg(-) jak i HBeAg(+). Taką opinię przedstawiałem wielokrotnie na forach publicznych i podczas spotkań w Parlamencie. Jest dla mnie kompletnie niezrozumiałe i nieuzasadnione merytorycznie stanowisko wykorzystane do skonstruowania dotychczas obowiązującego Programu Lekowego NFZ terapii zakażeń HBV w myśl którego umożliwiono terapię entekawirem wyłącznie zakażonym HBeAg(+), a pacjentów HBeAg(-) skazano na lamiwudynę. Nie istnieją żadne przesłanki merytoryczne oparte na Evidence Based Medicine popierające takie postępowanie, a polskie (Polska Grupa Ekspertów HBV), europejskie (Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą – EASL) i amerykańskie (Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby – AASLD) rekomendacje jednoznacznie zalecają stosowanie entekawiru jako leku pierwszorazowego, niezależnie od statusu HBe. W związku z tym, że chorzy HBeAg(+), u których dopuszcza aktualny program stosowanie entekawiru, stanowią w Polsce zaledwie około 10%, wydaje się że jedynym powodem finansowania przez NFZ terapii droższym entekawirem właśnie w tej populacji były względy ekonomiczne a nie medyczne i naukowe. Niestety przedstawiony projekt Programu Lekowego był tworzony w oparciu o przesłanki pozamerytoryczne. Program zawiera ponadto niedopuszczalne błędy, co powoduje, że jego wdrożenie w praktyce klinicznej może być groźne dla pacjenta i wymaga od lekarza postępowania niezgodnego z wiedzą medyczną. Oto przykłady:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ust. 7 dopuszcza możliwość stosowania terapii skojarzonej dwoma analogami nukleozydowymi. Co oznacza na przykład skojarzenie lamiwudyna + entekawir, które powinno być traktowane jako błąd w sztuce medycznej i jest niedopuszczalne ze względu na podobny profil odporności dwóch leków z tej samej grupy. Skojarzona terapia zgodnie z rekomendacjami eksperckimi polegająca na łączeniu analogu nukleozydowego i analogu nukleotydowego (na przykład entekawir + tenofowir lub lamiwudyna + adefowir) powinna być polecana w stanach odporności na monoterapię zwłaszcza w przebiegu marskości wątroby. - ust. 6.5. nakazuje w sposób bezwzględny zmianę terapii w 24 tyg. jeżeli HBV DNA jest nadal wykrywalne, nawet jeżeli w trakcie terapii doszło do znaczącego obniżenia stężenia HBV DNA. W praktyce klinicznej pełna

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			<p>supresja wiremii często występuje dopiero po roku leczenia nawet przy stosowaniu silnych leków. Pomimo tego udaje się ją potem utrzymać przez wiele lat. Tymczasem według Programu w aktualnym i niestety także proponowanym kształcie, po 24 tyg. terapii analogiem jeżeli nawet dojdzie do tysięcznego obniżenia HBV DNA (na przykład ze 100 000 IU/mL do 100 IU/mL), a więc wskazującego wyraźnie na korzystną tendencję potwierdzającą skuteczność wybranego leku, lekarz jest zmuszony do dokonania zmiany terapii. Jest to niezgodne z rekomendacjami eksperckimi, ze stanem wiedzy medycznej i praktyką kliniczną. Poprawny zapis ust. 6.5. (zawierającego dodatkowo niepoprawne określenia lub makaronizmy takie jak „wirogram” czy „adherencja”) powinien brzmieć: „Po 48 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wiremii HBV. W wypadku niewykrywalnego HBV DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku można zmienić lek jeżeli wykazana zostanie oporność na dotychczasowe leczenie przy potwierdzonym jego przyjmowaniu zgodnie z zaleceniami lekarza.”</p>
	<p>„Obecnie w leczeniu chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B u których nie stwierdza się obecności antygenu HBe -HBeAg(-) stosuje się interferon pegulowany alfa 2, a w przypadku braku odpowiedzi na to leczenie lub przeciwwskazań do stosowania interferonu – stosuje się lamiwudynę. Rocznie leczenie lamiwudyną jest rozpoczynane u ok 500-600 chorych z pzw typu B. Rozpoczynanie leczenia lamiwudyną powinno być całkowicie zastąpione przez leki o wysokiej barierze genetycznej, w tym przypadku Entecawir . Szacuję, że leczenie entecawirem w ocenianym wskazaniu będzie dotyczyło rocznie ok 500-600 chorych.”</p>	-	<p>„Entekawir w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów HBe ujemnych powinien być finansowany ze środków publicznych, podobnie jak to ma miejsce w przypadku pacjentów HBe dodatnich, ze względu na udowodnioną skuteczność tego leku, wysoka barierę genetyczną i dobrą tolerancję. Entekawir wykazuje przewagę nad lamiwudyną w zakresie odpowiedzi wirusologicznej, poprawy parametrów biochemicznych i poprawy histologicznej.”</p>
	<p>Dane szacunkowe: Lamiwudyna (ok. 80%) PegIFN alfa 2b (ok. 20%)</p>	-	<p>„Wprowadzenie do leczenia chorych z PZW B (HBeAg-) preparatu Baraclude (entekawir) uważam za bardzo celowe posunięcie zarówno z punktu widzenia merytorycznego jak i ekonomicznego.</p> <p>Toy M, Onder FO, Idilman R et al.: The cost-effectiveness of treating chronic hepatitis B patients in a median endemic and middle income</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			country, Eur J Health Econ 2012; 13: 663-676.”
	„Adefowir, tenofowir – nier refundowane”	-	„Ilość pacjentów zakażonych przewlekłe HBV, wymagających leczenia analogami nukleotydomi/nukleozydomi jest ciągle wysoka i mimo znacznie niższych kosztów dotyczących stosowanej dotąd lamiwudyny u pacjentów HBeAg(-), którzy rozpoczęli leczenie, efektywność terapii ostateczna, odległa, nie tylko skutkowała progresją choroby ale również, a nawet zasadniczo, ograniczała tzw. przestawienie tych pacjentów na entekawir lub inny analog, głównie ze względu na wyindukowaną oporność krzyżową, co w efekcie nie tylko pogarszało efektywność wpływu na wirusa ale zwiększało koszty i wydłużało czas terapii, a także wymagało przedłużonego niekiedy stosowania entekawiru, a także blokowało przestawienie na inny lek z grupy analogów, bardziej skuteczny.”
	„Leczenie przewlekłego wzv B pegylovanym interferonem alfa-2a przez okres 48 tygodni (ok. 10% chorych). Leczenie przewlekłego wzv B lamiwudyną do czasu powstania lamiwudynooporności – ok. 85% Leczenie przewlekłego wzv B lamiwudyną w skojarzeniu z adefowirem – pojedyncze przypadki Leczenie przewlekłego wzv B adefowirem – pojedyncze przypadki Leczenie przewlekłego wzv B opornego na lamiwudynę i entekawir tenofowirem –ok. 5% chorych Obserwacja pacjentów HBsAg dodatnich z ujemną wiremią HBV lub HBV-DNA < 2.000 IU/ml.”	„Leczenie PZW B nie powinno być finansowane ze środków publicznych w przypadku osób nieubezpieczonych. Inne argumenty są trudne do wskazania, ponieważ ograniczenie finansowania tylko do przypadków zakażeń szpitalnych jest z praktycznego punktu widzenia nierealne, albowiem moment i okoliczności zakażenia są na ogół niemożliwe do wskazania.”	„Nie ma żadnego uzasadnienia medycznego, aby przewlekłe HBe-ujemne WZW B traktować inaczej niż przewlekłe wzv B z dodatnim antygenem HBs. Nie jest to ani choroba łagodniejsza, ani łatwiejsza do leczenia. W Polsce (podobnie jak w Europie) dominuje wariant PZW B z ujemnym HBeAg (>80% wszystkich przypadków PZW B). Wszystkie hepatologiczne towarzystwa naukowe odeszły od poglądu, że zasady leczenia pacjentów HBe-ujemnych i dodatnich mogą i powinny różnić się. Sam producent lamiwudyny wycofał PZW typu B jako wskazanie do pierwszorazowego podawania leku. Należy więc przyjąć, że w aktualnie obowiązującym programie lekowym leczenia PZW B w Polsce lamiwudyna podawana jest off-label, co może mieć też implikacje natury prawnej. Polska jest jedynym krajem w Unii Europejskiej, gdzie utrzymywane jest stosowanie lamiwudyny w I rzucie u chorych HBe-ujemnych. Entekawir jako lek o dużej genetycznej barierze oporności powinien być stosowany jako lek I rzutu, ponieważ w terapii sekwencyjnej (czyli po lamiwudynie) wykazuje dużo mniejszą skuteczność. Publiczne pieniądze w moim przekonaniu będą lepiej wykorzystane, jeżeli pacjent od samego początku będzie leczony

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			właściwie. Możliwe jest nawet po wieloletniej supresji replikacji wyleczenie z zakażenia poprzez eliminację antygenu HBs. W terapii pierwszorazowej możliwe jest stosowanie dawki 0,5 mg, podczas gdy entekawir jako lek II rzutu wymaga podwojenia dawki, co naturalnie zwiększa koszty i nie gwarantuje skuteczności.”

Eksperci kliniczni opowiadają się jednoznacznie za finansowaniem entekawiru ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy **objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu** produktu leczniczego **Baraclude (entekawir), 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909990619177**, w ramach programu lekowego „**Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)**”.

Problem zdrowotny

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B to przewlekła (>6 mies.) choroba wątroby, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi, wywołana przetrwałym zakażeniem HBV. Liczba przewlekłe zakażonych HBV w Polsce wynosi ok. 700 tys. osób, z przewagą płci męskiej.

Do markerów zakażenia należą HBeAg/anty-HBe wykorzystywane w planowaniu strategii terapeutycznej oraz monitorowaniu odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie. HBeAg to tzw. antygen wczesny, 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 antygeny 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 antygeny [populacja HBeAg(-)]. W Polsce (podobnie jak w Europie) dominuje wariant WZW B z ujemnym HBeAg (nawet do >80% wszystkich przypadków WZW B).

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla entekawiru w populacji pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe w analizie wnioskodawcy wskazano 3 inne leki z grupy analogów nukleozydów/nukleotydów: lamiwudynę, adefowir i tenofowir. Pomimo braku rejestracji we wskazaniu refundowanym, ze względu na obecny kształt programu lekowego leczenia przewlekłego WZW B, lamiwudyna jest komparatorem pierwszego rzędu dla entekawiru, jako jedyna refundowana opcja terapeutyczna dostępna dla wnioskowanej grupy chorych. Tenofowir i adefowir można zaś traktować jako ewentualne komparatory drugiego rzędu dla entekawiru ze względu na brak refundacji i w przypadku adefowiru również rejestracji w rozpatrywanym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie wyników z publikacji źródłowych (Yao 2007, AI463023, Lai 2006, AI463027, FDA Entekawir) jak również w efekcie przeprowadzonej syntezy ilościowej wykazano **istotną statystycznie różnicę na korzyść ETV vs LAM** odnośnie odpowiedzi złożonej, wirusologicznej, biochemicznej oraz histologicznej. Wyniki metaanalizy badań ETV vs LAM:

- **Odpowiedź złożona** (HBV DNA < 0,7 MEq/ml, normalizacja ALT < 1,25 x ULN): RR=1,10 [95% CI: 1,02; 1,18]; NNT=14 [8; 49];
- **Odpowiedź wirusologiczna:** (HBV DNA < 300 kopii/ml): RR=1,26 [95% CI: 1,17; 1,35], NNT=6 [5;8]
- **Odpowiedź biochemiczna:** (normalizacja ALT ≤ 1 x ULN): RR=1,11 [95% CI: 1,02; 1,21]; NNT=13 [8; 62]
- **Odpowiedź histologiczna** (poprawa o ≥2 pkt w skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia): RR=1,16 [95% CI: 1,03; 1,31], NNT=11 [6;52].

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między terapiami w przypadku odpowiedzi serologicznej, zdarzeń w postaci dekompensacji wątroby oraz HCC.

Do dodatkowej oceny skuteczności klinicznej włączono 5 nRCT, porównujących wnioskowaną substancję czynną z adefowirem (Chen 2011, Ha 2011) oraz tenofowirem (Mete 2012, Dogan 2012, Guzelbulut 2012). Wyniki analizy ilościowej porównań sugerują znamieną statystycznie przewagę ETV vs ADV:

- **Odpowiedź wirusologiczna** (zanik HBV DNA < 100 kopii): RR=1,29 [95% CI: 1,11; 1,49];
- **Odpowiedź biochemiczna** (normalizacja ALT ≤ 1 x ULN): RR=1,23 [95%CI: 1,07; 1,42].

Dane dla odpowiedzi serologicznej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Próby kliniczne porównujące ETV vs TDF wykazały podobny profil skuteczności pomiędzy badanymi

grupami - wyniki dotyczące odpowiedzi wirusologicznej i serologicznej nie wykazały różnic istotnych statystycznie.

Lekooporność

Wyniki z 16 RCT (27 publikacji) podejmujących zagadnienie lekooporności wśród pacjentów z przewlekłym WZW B świadczą o **korzystnym profilu entekawiru pod względem lekooporności**, który po 4 latach obserwacji indukuje oporność na terapię u zaledwie 0,9% pacjentów. Lepszy wynik uzyskuje jedynie tenofovir, który w badaniach prezentuje zerowy odsetek pacjentów z lekoopornością. Terapia adefowirem powoduje lekooporność u 29% pacjentów po 5 latach obserwacji, natomiast najwyższy odsetek przypadków wykształconej oporności na lek wykazuje lamiwudyna (71% badanych opornych na leczenie po 5 latach obserwacji).

Z zestawienia danych porównujących skuteczność terapii pozostałymi AN po uprzednim wykształceniu oporności na lamiwudynę wynika, że pacjenci z lekoopornością mają mniejsze szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie ogółem niż pacjenci bez oporności. Zanik HBV DNA obserwowano u 67% pacjentów bez lekooporności oraz 25% pacjentów z lekoopornością, natomiast normalizacja ALT nastąpiła u 73% pacjentów bez lekooporności oraz u 67% pacjentów lekoopornych (wyniki dla populacji ogólnej z przewlekłym WZW B, bez względu na oznaczenie HBeAg). W przypadku populacji HBeAg(-) było to w przypadku zaniku HBV DNA 81% vs 60%, a w przypadku normalizacji ALT 78% vs 69%.

Skuteczność praktyczna

Badania obserwacyjne (13 prób klinicznych), dotyczące skuteczności entekawiru w warunkach praktyki klinicznej potwierdzają powyższe wnioski o skuteczności entekawiru w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW typu B. 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.

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa oparto na badaniach włączonych do analizy głównej skuteczności klinicznej (publikacje: Yao 2007, A1463023, Lai 2006, A1463027, FDA Entekawir). Opracowania sugerują podobny profil bezpieczeństwa między ETV a LAM. **Znamienną statystyczną na niekorzyść ETV osiągnięto w przypadku:**

- **zwiększenia poziomu bilirubiny całkowitej**, gdzie leczenie sześciu pacjentów powoduje jedno dodatkowe zdarzenie niepożądane (NNH = 6 [4; 10]);
- **częstości występowania biegunki**, w przypadku której jedno dodatkowe zdarzenie występuje na każdą grupę 35 pacjentów (NNH = 35 [19; 184]).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między terapią ETV a LAM względem poniższych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs ogółem, AEs związane z leczeniem, utrata z powodu AEs, SAEs ogółem, SAEs związane z leczeniem, poważne AEs, zgony z powodu SAEs);
- szczegółowe zdarzenia niepożądane dotyczące nieprawidłowych wyników testów laboratoryjnych (ogółem w stopniu ≥ 3 , ALT w stopniu ≥ 3 , skoki ALT w stopniu 3, skoki ALT w stopniu 4, AST w stopniu ≥ 3 , amylaza w stopniu ≥ 3 , podwyższenie poziomu kreatyniny), infekcji (infekcje górnych dróg oddechowych, objawy grypopodobne, przeziębienia, zapalenie gardła), stanów ogólnych (ból brzucha, ból głowy, ból pleców, zmęczenie), zaburzeń psychicznych ogółem, zaburzeń skórnych ogółem, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, zaburzeń pracy układu moczowego ogółem, zaburzeń układu nerwowego ogółem (zaburzenia neurologiczne, zapalenie CUN), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzeń żołądkowo-jelitowych (zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem, nudności).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa, przeprowadzona w celu oszacowania wpływu terapii AN na nefrotoksyczność wykazała, że najwyższe prawdopodobieństwo powstania uszkodzeń funkcji nerek występuje w przypadku stosowania ADV, natomiast pozostałe AN, łącznie z ETV, charakteryzują się podobnym, niższym prawdopodobieństwem ich wystąpienia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W dożywotnym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z przewlekłym WZW B entekawirem

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania entekawiru w miejsce lamiwudyny wynosi

Jak wykazała jednokierunkowa analiza wrażliwości zmiana wniosku ma miejsce przy modyfikacji założeń odnośnie efektywności tenofoviru. Dla minimalnej efektywności tenofoviru, terapia ta zostaje zdominowana przez terapię entekawirem, natomiast dla scenariusza maksymalnego terapia tenofowirem dominuje terapię entekawirem.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy podstawowej.

Cena zbytu netto produktu leczniczego Baraclude (entekawir) przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu opłacalności (cena progowa) wynosi w przypadku stosowania ETV zamiast LAM, przy stosowaniu ETV w miejsce ADV oraz przy zastąpieniu TDF. Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą (analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu), a co za tym idzie nie jest wymagane wyznaczanie maksymalnego poziomu ceny zgodnie z art. 13 ust. 4 ustawy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariantcie podstawowym w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego **wzrosną o w pierwszym roku** analizy i o **w drugim roku** analizy.

W wyniku analizy wariantów skrajnych w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych entekawiru wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w **wariantcie minimalnym** wzrosną o w pierwszym roku analizy i o w drugim roku analizy. W **wariantcie maksymalnym** wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wzrosną o w pierwszym roku analizy i o w drugim roku analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy różni się od obecnie obowiązującego programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” w dwóch miejscach:

- w punkcie 6.2. w ten sposób, że obecnie u pacjentów HBeAg (-) leczenie rozpoczyna się od lamiwudyny, a zgodnie z programem proponowanym leczenie pacjentów HBeAg (-) należałoby rozpocząć od entekawiru 0,5 mg lub lamiwudyny;
- w punkcie 3.2. w części „Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu” do zapisu „oznaczenie antygeny HBe” dodano w nawiasie „nie jest konieczne w przypadku rozpoczęcia leczenia entekawirem”.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych wydanych przez 10 instytucji, dotyczących stosowania entekawiru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B (WZW B) jako terapii pierwszoliniowej (rozumianej jako stosowanie entekawiru u pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów (AN) - I linia leczenia według wskazania wnioskowanego) lub entekawiru stosowanego u pacjentów nieleczonych w ogóle żadnym lekiem przeciwwirusowym - I linia leczenia. Nie wszystkie rekomendacje odosiły się do statusu HBeAg pacjenta (HBeAg(+), HBeAg(-)).

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne. W rekomendacjach tych podkreślano, że entekawir jest jednym z najsilniejszych leków na WZW B, o bardzo małej szansie wystąpienia oporności na ten lek w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych, w porównaniu do wyższego ryzyka wystąpienia oporności na ten lek u pacjentów leczonych wcześniej lamiwudyną. Wskazywano przy tym wysokie ryzyko wystąpienia oporności u pacjentów leczonych lamiwudyną. Zwracano również uwagę na wyższość entekawiru nad innymi AN: tenofowirem, adefowirem oraz nad lamiwudyną.

Do zastosowania entekawiru w I linii leczenia pozytywnie odniosło się 7 instytucji: polska PGE HBV 2013, międzynarodowa WHO 2011, europejska EASL 2012, konsensus panelu ekspertów z regionu Azji i Pacyfiku 2012, eksperci węgierscy 2012 oraz amerykańskie AASLD 2009 oraz brytyjski NICE 2008 i 2013, który ograniczył zalecenia do populacji pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Rekomendacje bezpośrednio odnoszące się do grupy pacjentów o ujemnym oznaczeniu antygeny HBe to: polska PGE HBV 2013, europejska EASL 2012, brytyjska NICE 2008 i 2013, zalecenia węgierskich ekspertów 2012 i amerykańska AASLD 2009. Rekomendacja nie rozróżniająca podziału pacjentów na HBeAg dodatnich i ujemnych została wydana przez panel ekspertów z regionu Azji i Pacyfiku 2012, z kolei do kwestii oznaczenia antygeny HBe nie odniosły się: WHO 2011, niemiecka AWMF 2011, francuskie Prescrire 2007, 2008 i 2013 oraz amerykańskie NIHDCS 2009.

Odnaleziono 10 rekomendacji refundacyjnych pochodzących z 8 instytucji. Osiem rekomendacji jest pozytywnych, w tym 4 z ograniczeniami, a jedna jest negatywna (szkocka SMC 2011), ale tylko w odniesieniu do pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Wszystkie rekomendacje pozytywne odnosiły się do entekawiru stosowanego w I linii leczenia. Francuski HAS 2006 i 2011 wskazuje na wysoki stosunek skuteczności leku do działań niepożądanych, zadowalający profil oporności oraz znaczną rzeczywistą korzyść ze stosowania tego leku. Brytyjski NICE 2008 podkreśla, że leczenie entekawirem jest efektywne klinicznie i opłacalne. Belgijski KCE 2010 wymienia entekawir jako refundowany w WZW typu B, a australijski PBAC 2006 podjął decyzję na podstawie akceptowalnej opłacalności stosowania entekawiru w porównaniu z lamiwudyną. Część instytucji ograniczyła rekomendację do populacji pacjentów: z wyrównaną czynnością wątroby, podkreślając jednocześnie wyższą skuteczność entekawiru w porównaniu z lamiwudyną (szkocka SMC 2006), niewyrównaną czynnością wątroby (walijska AWMSG 2012) lub z marskością wątroby, zwracając jednocześnie uwagę na większą skuteczność entekawiru niż lamiwudyny i rzadko obserwowaną oporność na entekawir u pacjentów nieleczonych wcześniej AN oraz podkreślając bardzo częstą oporność na wcześniej stosowaną lamiwudynę (kanadyjskie MHLTC 2013 i CADTH 2007). Negatywna rekomendacja dla finansowania entekawiru, z uwagi na nieprzedstawienie przez firmę wnioskującą wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej, została wydana przez szkocką SMC 2011, lecz dotyczyła ona jedynie grupy pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby (rekomendacja SMC dla pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby jest pozytywna).

Rekomendacje odnoszące się do statusu pacjenta HBeAg to: brytyjska NICE 2008, szkocka SMC 2006 oraz kanadyjska MHLTC 2013. Pozostałe instytucje nie odnosiły się w treści rekomendacji do kwestii oznaczenia antygeny HBe.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- AI463023** 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>.
- AI463027** 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>.
- An 2012** An P, Bian L, Yin B, et al. Risk factors of gene-resistant mutations in different nucleosides. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(113):228–230.
- Chan 2007** 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.
- Chan 2007(2)** Chan H, Heathcote EJ, Marcellin P. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 147(11):745–754.
- Chang 2004** Chang T-T, Lai C-L, Chien R-N, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 19(11):1276–1282.
- Chang 2006** 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.
- Chen 2011** 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.
- ChPL Adefowir** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hepsera®
- ChPL Entekawir** Charakterystyka Produktu Leczniczego Baraclude®
- ChPL Lamiwudyna** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeffix®
- ChPL Tenofovir** Charakterystyka Produktu Leczniczego Viread®
- Dakin 2010** 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.
- Deterding 2011** 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.
- Dienstag 1999** Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 341(17):1256–1263.
- Dogan 2012** Doğan UB, Kara B, Gumurdulu 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.
- FDA adefowir** Raport FDA. Medical Review. - Adefowir. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-449_Hepsera.cfm.
- FDA Entekawir** Raport FDA. Medical Review - Entekawir. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/21797_BARACLUDGE_mdr.PDF.
- Gish 2007** Gish RG, Lok AS, Chang T-T, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007; 133(5):1437–1444.
- Gish 2012** 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.
- Grabarczyk 2010** Grabarczyk P, Garmiri P, Liszewski G, et al. Molecular and serological characterization of hepatitis B virus genotype A and D infected blood donors in Poland. *Journal of viral hepatitis*. 2010; 17(6):444–452.
- Guzelbulut 2012** 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.
- Ha 2009** 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.
- Ha 2011** 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.
- Ha 2012** 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.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Hadziyannis 2003	Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2003; 348(9):800–807.
Hadziyannis 2006	Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. <i>Gastroenterology</i> . 2006; 131(6):1743–1751.
He 2012	He Z, Wang J, Liu K, et al. Randomized trial of lamivudine, adefovir, and the combination in HBeAg-positive chronic hepatitis B. <i>Clinics and research in hepatology and gastroenterology</i> . 2012; 36(6):592–597.
Izzedine 2004	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. <i>Kidney International</i> . 2004; 66(3):1153–1158.
Kořakowska-Radzka 2010	Kořakowska-Radzka A, Berak H, Stańczak J, et al. Better outcome of HBe Ag (-) than HBe Ag (+) lamivudine treatment of HBV chronically infected patients. <i>Przegląd epidemiologiczny</i> . 2010; 64(1):69–71.
Lai 1998	Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 1998; 339(2):61–68.
Lai 2006	Lai C-L, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2006; 354(10):1011–1020.
Leung 2001	Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2001; 33(6):1527–1532.
Liaw 2004	Liaw Y-F, Sung JY, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2004; 351(15):1521–1531.
Lok 2012	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. <i>Gastroenterology</i> . 2012; 143(3):619–628.e1
Marcellin 2003	Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2003; 348(9):808–816.
Marcellin 2004	Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. <i>The New England journal of medicine</i> . 2004; 351(12):1206–1217.
Marcellin 2007	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. <i>Hepatology</i> . 2007; 46:290A–291A.
Marcellin 2008	Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2008; 359(23):2442–2455.
Marcellin 2011	Marcellin P, Jenny Heathcote E, Corsa A, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg-chronic hepatitis B virus infection. <i>Hepatology</i> . 2011; 54:480A.
Marcellin 2012	Marcellin P, Buti M, Gane E. Six years of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical, and serological responses with no detectable resistance. <i>63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases</i> ; 9 listopad 2012; Boston, MA.
Mauss 2011	Mauss S, Berger F, Filmann N, et al. Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B. <i>Journal of hepatology</i> . 2011; 55(6):1235–1240.
Mete 2012	Mete B, Ceylan B, Ozgunes N, et al. Entecavir versus tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: Real-world data from the realistnull study. <i>Hepatology</i> . 2012; 56:356A
Rivkin 2004	Rivkin AM. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. <i>Ann Pharmacother</i> . 2004; 38(4):625–633.
Rizzetto 2005	Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. <i>Journal of Hepatology</i> . 2005; 42(2):173–179.
Seansawat 2012	Seansawat K, Tanwandee T. Renal abnormality in chronic hepatitis B patients treated with oral nucleos(t)ide analogs. <i>Hepatology</i> . 2012; 56:380A–381A.
Shindo 2009	Shindo M, Chayama K, Mochida S, et al. Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. <i>Hepatology International</i> . 2009;
Snow-Lampart 2009	Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M. Week 96 Resistance Surveillance for HBeAg Positive and Negative Subjects with Chronic HBV Infection Randomized to Receive Tenofovir DF 300 mg QD.
Snow-Lampart 2010 (1)	Snow-Lampart A, Chappell B, Sorbel J. Evaluation of potential virologic resistance in HBV polymerase among subjects with persistent viremia following up to 144 weeks of therapy with tenofovir DF. <i>EASL 45th Annual Meeting</i> ; 14 kwiecień 2010; Vienna Austria.
Snow-Lampart 2010 (2)	Snow-Lampart A, Kitrinou KM, Chappell BJ, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following up to 192 weeks of treatment in subjects monoinfected with chronic hepatitis B virus. <i>Hepatology</i> . 2010; 52:977A. Synovate HBV Monitor 2011 Q1 EMEA.
Szczeklik 2011	Szczeklik A (red). <i>Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011</i> . Kraków 2011.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

- Tassopoulos 1999** 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.
- Wilt 2008** Wilt TJ, Shamliyan T, Shaikat A, et al. Management of chronic hepatitis B. *Evidence Report/Technology Assessment*. 2008; (174):1–671.
- Woo 2010** 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.
- Yao 2002** Yao G, Cui Z, Wang B, et al. An extended two-year trial of lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Chinese Medical Journal*. 2002; 115(12):1814–1818.
- Yao 2007** 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.
- Yao 2009** Yao GB, Zhu M, Cui ZY, et al. A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China. *Journal of Digestive Diseases*. 2009; 10(2):131–137.
- Yokosuka 2010** Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2010; 52(6):791–799.

Analiza ekonomiczna

- Almeida 2011** Almeida AM, da Silva AL, Cherchiglia ML, et al. Chronic Hepatitis B Treatment: The Cost-Effectiveness of Interferon Compared to Lamivudine. *Value in Health*. 2011; 14(5):S24–S28.
- An 2012** An P, Bian L, Yin B, et al. Risk factors of gene-resistant mutations in different nucleosides. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59(113):228–230
- Buti 2009** Buti M, Brosa M, Casado MA, et al. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2009; 51(4):640–646.
- Buti 2012** Buti M, Morillas RM, Prieto M, et al. Efficacy and safety of entecavir in clinical practice in treatment-naïve Caucasian chronic hepatitis B patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012; 24(5):535–542.
- Chan 2004** Chan HL-Y. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004; 53(10):1494–1498.
- Chan 2007** Chan H, Heathcote EJ, Marcellin P. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 147(11):745–754.
- Chen 2006** Chen C-J. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006; 295(1):65–73.
- Chen 2007** Chen Y-C, Chu C-M, Yeh C-T, et al. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study. *Hepatology International*. 2007; 1(1):267–273.
- Chen 2011** Chen J. Nucleoside analogues in patients with chronic severe hepatitis B for one year survival rate. *Hepatology International*. 2011; 5(1):110
- Cho 2012** Cho SW, Kim SS, Lee, Dami, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in hepatitis e antigen negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2012;
- Crowley 2000** Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, et al. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17(5):409–427.
- Crowley 2002** Crowley S, Tognarini D, Desmond P, et al. Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: expected clinical and economic outcomes based on 4-year clinical trial data. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002; 17(2):153–164.
- Dakin 2010** Dakin H, Bentley A, Dusheiko G. Cost-Utility Analysis of Tenofovir Disoproxil Fumarate in the Treatment of Chronic Hepatitis B. *Value in Health*. 2010; 13(8):922–933.
- Dakin 2011** Dakin H, Sherman M, Fung S, et al. Cost effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B from a Canadian public payer perspective. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29(12):1075–1091.
- Dogan 2011** 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.
- Enriquez 2007** Enriquez AD, Campbell MS, Reddy KR. Cost-effectiveness of suppressing hepatitis B virus DNA in immune tolerant patients to prevent hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 26(3):383–391.
- Fattovich 2002** Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *The American journal of gastroenterology*. 2002; 97(11):2886–2895.
- Fattovich 2007** Fattovich G, Olivari N, Pasino M, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*. 2007; 57(1):84–90.
- Gaia 2004** Gaia S, Marzano A, Smedile A, et al. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 20(3):281–287.

- Giraldo 2012** Orozco Giraldo JJ, Valencia JE, Aiello E, et al. [An adapted model of cost-effectiveness analysis for the drug entecavir vs pegylated interferon in Venezuela]. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*. 2012; 42(3):207–215.
- Guzelbulut 2012** 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.
- Gwiosda 2011** Gwiosda B, Krzystek J, Niesyczynski G, et al. Cost-Utility Analysis Of Tenofovir In Comparison With Other Nucleoside Analogues (AN) In Chronic Hepatitis B (CHB) Treatment. ISPOR 14th Annual European Congress; listopad 2011; Madrid, Spain. .
- Ha 2011** Ha M, Zhang G, Diao S, et al. A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients with stringent cessation criteria for adefovir. *Archives of Virology*. 2011; 157(2):285–290.
- Ha 2012** 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.
- He 2012** He J, Bowen JM, Xie F, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Antiviral Treatments for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B in Canada. *Value in Health*. 2012; 15(6):894–906.
- Hou 2012** 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-naive patients with chronic hepatitis B from a 'real-world' clinical practice setting in China. *HEPATOLOGY*.
- Iloeje 2006** Iloeje U, Yang H, Su J, et al. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology*. 2006; 130(3):678–686.
- Jones 2010** Jones J, Colquitt J, Shepherd J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2010; 14 Suppl 1:23–29.
- Kanwal 2005** Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, et al. Treatment Alternatives for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 142(10):821–831.
- Kanwal 2006** Kanwal F, Farid M, Martin P, et al. Treatment Alternatives for Hepatitis B Cirrhosis: A Cost-Effectiveness Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006; 101(9):2076–2089.
- Lampertico 2012** Lampertico P, Vigano M, Soffredini R, et al. Entecavir monotherapy in 418 NUC-naive patients with chronic hepatitis B from field practice: high efficacy and favorable safety profile over 3 years of treatment.
- Lee 2011** Lee HW, Cha BK, Yang SY, et al. 48 weeks, profound suppression correlates with greater sustained response in treatment-naive chronic hepatitis B patients treated with entecavir. *Hepatology*. 2011; 54:1029A.
- Levy 2008** Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, et al. The Impact of Chronic Hepatitis B on Quality of Life: A Multinational Study of Utilities from Infected and Uninfected Persons. *Value in Health*. 2008; 11(3):527–538.
- Liang 2011** Liang Y, Jiang J, Su M, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of antiviral therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 34(3):344–352
- Liu 2011** Liu F, Wang L, Li XY, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 26(3):456–460.
- Mete 2012** Mete B, Ceylan B, Ozgunes N, et al. Entecavir versus tenofovir in treatment-naive chronic hepatitis B patients: Real-world data from the realistnull study. *Hepatology*. 2012; 56:356A.
- Ono 2012** Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2012; 57(1600-0641 (Electronic)):508–514.
- Orlewska 2002** Orlewska E. The cost-effectiveness of alternative therapeutic strategies for the management of chronic hepatitis B in Poland. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2002; 5(5):405–421.
- Orlewska 2008** Orlewska E, Zammit D, Yuan Y, et al. The cost-effectiveness analysis of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) patients in Poland. *Exp Clin Hep*. 2008; 4(3-4):20–28.
- Papatheodoridis 2001** Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2001; 34(2):306–313.
- Papatheodoridis 2011** Papatheodoridis GV, Goulis I, Manolakopoulos S, et al. Changes of serum HBSAG levels in HBEAGnegative chronic hepatitis B patients under longterm therapy with nucleos(T)ide analogue(S). *Hepatology*. 2011; 54:1054A
- Papatheodoridis 2012** 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.
- Rapti 2007** Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007; 45(2):307–313.
- Ridruejo 2011** Ridruejo E, Silva MO. Safety of long-term nucleos(t)ide treatment in chronic hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11(1744-764X (Electronic)):357–360
- Ryu 2010** 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.
- Shau 2005** Shau W, Tsai I, Scuffham P, et al. Cost Effectiveness And Budget Impact Of Lamivudine Antiviral

- Treatment For Chronic Hepatitis Type B Patients In Taiwan. ISPOR 8th Annual European Congress; 2005.
- Shepherd 2006** Shepherd J, Jones J, Takeda A, et al. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2006; 10(28):iii–iv, xi–xiv, 1–183.
- Spackman 2008** Spackman DE, Veenstra DL. A cost-effectiveness analysis of currently approved treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *PharmacoEconomics*. 2008; 26(11):937–949.
- Sullivan 2007** Sullivan SD, Veenstra DL, Chen P-J, et al. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared to lamivudine treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22(9):1494–1499.
- Takeda 2007** Takeda A, Jones J, Shepherd J, et al. A systematic review and economic evaluation of adefovir dipivoxil and pegylated interferon-alpha-2a for the treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007; 14(2):75–88.
- Tassopoulos 1999** 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.
- Vanagas 2010** Vanagas G, Padaiga Z, Mickevičienė A. Cost-effectiveness and cost-utility of the treatment of chronic hepatitis B with peginterferon alfa-2a, interferon alfa, and lamivudine in Lithuania. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2010; 46(12):835–842.
- Vassiliadis 2009** 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.
- Veenstra 2007a** Veenstra DL, Sullivan SD, Dusheiko GM, et al. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared with lamivudine treatment in patients with HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in the United Kingdom. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2007; 19(8):631–638.
- Veenstra 2007b** Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, et al. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *PharmacoEconomics*. 2007; 25(11):963–977.
- Veenstra 2008a** Veenstra DL, Spackman DE, Di Bisceglie A, et al. Evaluating anti-viral drug selection and treatment duration in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a cost-effectiveness analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 27(12):1240–1252.
- Veenstra 2008b** Veenstra DL, Sullivan SD, Lai M-Y, et al. HBeAg-negative chronic hepatitis B: cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a compared to lamivudine in Taiwan. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008; 11(2):131–138.
- Wiens 2011** Wiens A, Venson R, Correr CJ, et al. Cost-effectiveness of telbivudine versus lamivudine for chronic hepatitis B. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2011; 15(3):225–230
- Wong 2012** 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.
- Wu 2010** Wu B, Li T, Chen H, et al. Cost-Effectiveness of Nucleoside Analog Therapy for Hepatitis B in China: A Markov Analysis. *Value in Health*. 2010; 13(5):592–600
- Wu 2012** Wu B, Shen J, Cheng H. Cost-effectiveness analysis of different rescue therapies in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B in China. *BMC health services research*. 2012; 12:385.
- Yuen 2011** Yuen MF, Seto WK, Fung J, et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(1572-0241 (Electronic)):1264–1271
- Zoutendijk 2011** Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, et al. Virological response to entecavir is associated with a lower probability of disease progression: Results from 377 chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2011; 54:481A–482A.

14. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe”

Zał. 2. Analiza kliniczna „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe”

Zał. 3. Analiza ekonomiczna „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu „e”

Zał. 4. Analiza wpływu na budżet „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu „e”

Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu „e”

Zał. 6. Aneks „Entekawir (Baraclude®) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu „e”

Zał. 7. „Streszczenie analiz farmakoekonomicznych dla leku Baraclude (entekawir) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie „e” (HBeAg-), którzy nie otrzymywali wcześniej analogów nukleotydów/nukleozydów” (bez podania autorów).