



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu produktu leczniczego Viread (tenofovir),  
w ramach programu lekowego:  
Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia  
wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-DS-4351-07/2013

Styczeń 2014

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o

**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:** Gilead Sciences Poland Sp. z o.o

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**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.

## Wykaz skrótów

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AKL** – 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

**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

**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

**HDV** - (ang. – *Hepatitis D Virus*) wirus zapalenia wątroby typu D

**HepG2** – (ang. *human hepatocellular carcinoma cell line*) ludzka linia wyprowadzona z nowotworu wątroby

**IFN** - interferon

**ITT**- analiza zgodna z intencją leczenia (*Intention to Treat*)

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**LAM** - lamiwudyna

**LdT** – telbivudyna

**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.)

**LT** – (ang. *Liver Transplant*) przeszczep wątroby

**LY** – (ang. *life years*) lata życia

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**mITT**- zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (*Modified Intention to Treat Analysis*)

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

**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

**nRCT** -nierandomizowane badanie kliniczne (Non-Randomized Controlled Trial)

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

**p** – wartość p wskazująca na poziom istotności statystycznej

**p.o.** – (łac. - *per os*) doustnie

**PegIFN  $\alpha$ 2a**- Pegylowany Interferon  $\alpha$ 2a (ang. Pegylated Interferon  $\alpha$ 2a)

**PL**- program lekowy

**PLC** – placebo

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**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. Nr 0, 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

**TDF** – tenofovir

**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

**UCZ** – urzędowa cena zbytu

**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.)

**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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
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 .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	17
2.5.2. Status rejestracyjny .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>21</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	21
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	21
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	28
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.....	37
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	40
3.3.2.1. Skuteczność leczenia TDF chorych na przewlekłe WZW B na podstawie randomizowanych badań klinicznych .....	40
3.3.2.2. Skuteczność leczenia TDF chorych na przewlekłe WZW B na podstawie badań obserwacyjnych .....	41
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	44
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	45
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	45
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>48</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	48
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	49
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b> 57
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b> 58
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b> 58
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy... <b>zakończony</b>	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b> 59
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	60

---

4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b> 61
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>63</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	67
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	67
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	71
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	71
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>73</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>74</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>76</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>77</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	77
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	80
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	81
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>84</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>86</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>88</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>95</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

28.10.2013  
MZ-PLA-460-19768-4/KB/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: **Viread (tenofovir disoproxil fumarate), tabletki powlekane 245 mg, kod EAN 5909990009589**

Wnioskowane wskazanie:

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych w ramach programu lekowego

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia: w ramach programu lekowego – Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)

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)

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted] [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

[redacted]

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o  
ul. Postępu 17A  
02-676 Warszawa

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego::*

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Glaxo Group Ltd.- Zeffix (lamivudinum), Wielka Brytania
  2. Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o. – Baraclude (entekawir)
  3. Adefovir Gilead Sciences International Limited, Wielka Brytania
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19768-4/KB/13 (data wpływu do AOTM 28 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Viread (tenofovir disoproxil fumarate), tabletki powlekane 245 mg, kod EAN 5909990009589 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”. Zgodnie z załączonym zatwierdzonym projektem programu lekowego, będącym modyfikacją funkcjonującego programu, wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań dla tenofoviru o I linię leczenia analogami nukleotydomy/nukleozydomy w przypadku pacjentów z WZWB i HBeAg(-).

Do AOTM, wraz z niekompletnym wnioskiem refundacyjnym dostarczono zestaw analiz nie odpowiadający problemowi decyzyjnemu zgodnemu ze zleceniem Ministra Zdrowia, tj. oceny zasadności rozszerzenia wskazań do stosowania produktu leczniczego Viread (tenofovir) u pacjentów chorych na WZWB HBeAg(-) w I linii leczenia, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego. Przedłożone analizy były tożsame z tymi złożonymi w związku ze zleceniem Ministra Zdrowia znak: MZ-PLA-460-8365-394/GB/11, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofovir” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego i były już weryfikowane w innym trybie:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Perspektywy finansowania tenofoviru w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B”, autorzy: [REDAKTOWANE]

- Przegląd systematyczny: „Analiza kliniczna tenofoviru w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B”, autorzy: [REDAKTOWANE]

- Przegląd systematyczny- aneks "Analiza kliniczna tenofoviru w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B", autorzy: [REDAKTOWANE]

- Analiza ekonomiczna "Tenofovir w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w terapii przewlekłego WZWB typu B – aktualizacja", autorzy: [REDAKTOWANE]

- Analiza wpływu na budżet "Tenofovir w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B", autorzy: [REDAKTOWANE]

Na podstawie ww. analiz wydano Rekomendację Prezesa nr 45 z 2011 r. Podstawą do podjęcia działania w wyżej wymienionym zakresie był art. 31c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.). Analizy powstały więc przed wejściem w życie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań i nie mogą spełniać określonych w nim wymagań dla analiz. Przedłożone analizy dotyczyły oceny tenofoviru w nieadekwatnej populacji oraz zawierały nieaktualne dane (w tym ceny leków, próg opłacalności) oraz posiadały liczne braki formalne. Ponieważ jednak, zgodnie z art. 35 ust. 2 Ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U.11.122.696), Prezes Agencji ma obowiązek poinformowania Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymaganiach określonych w przepisach na podstawie art. 24 ust. 7 ww. ustawy, pismem z dnia 4 listopada 2013 r. (znak pisma: AOTM-DS-4351-7(3)/MS/2013) poinformowano Ministra Zdrowia, iż złożone analizy nie spełniają żadnego z wymogów minimalnych, jakie powinny spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

W dniu 25 listopada 2013 r. pismem znak: MZ-PL-460- 19768-7/KB/13 do AOTM zostały przekazane aktualne analizy dotyczące przedmiotu zlecenia, w tym:

- Analiza kliniczna z elementami problemu decyzyjnego: „Tenofovir (Viread) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe”, autorzy: [REDAKTOWANE]

- Aneks do analizy klinicznej: „Tenofovir (Viread) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe”, autorzy:

- Analiza ekonomiczna: „Tenofovir (Viread) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe”, autorzy:

- Analiza wpływu na budżet: „Tenofovir (Viread) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe”, autorzy:

- Analiza racjonalizacyjna: „Tenofovir (Viread) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe”, autorzy:

Ze względu na braki formalne we wniosku refundacyjnym (brak informacji o odnośnie refundacji wnioskowanej technologii w innych krajach) oraz załączenie nieadekwatnych analiz do problemu decyzyjnego stanowiącego przedmiot zlecenia, AOTM przyjęła, iż weryfikacja wymagań minimalnych jakie powinny spełnić analizy wnioskodawcy, stała się możliwa dopiero z chwilą przysłania, w dniu 25 listopada 2013 r. prawidłowego kompletu analiz odnoszącego się do przedmiotu zlecenia. Mając na uwadze powyższe, w dniu 6 grudnia 2013 r. pismem znak: AOTM-DS-4351-07(15)/MS/2013, Agencja poinformowała Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388). W dniu 13 grudnia 2013 r. Ministerstwo Zdrowia w piśmie znak MZ-PLA-460-19768-6/KB/13 poinformowało Agencję, iż wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych może się odbyć tylko raz, zgonie z ustaleniami zawartymi w piśmie Ministerstwa Zdrowia z dnia 16 października 2012 r. (znak MZ\_PLR-460-16269) zwracając jednocześnie pismo Agencji informujące o niespełnieniu wymogów minimalnych analiz właściwych dla problemu decyzyjnego w zakresie analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet. Ocenę wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z pierwotnym pismem zlecającym.

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

Produkt leczniczy Viread (tenofovir) był wcześniej oceniany przez Agencję Technologii Medycznych w czerwcu 2011 r. i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa odnośnie finansowania w ramach programu zdrowotnego. Zarówno w stanowisku Rady Konsultacyjnej jak i rekomendacji Prezesa powołano się na wysoki potencjał terapeutyczny tenofoviru oraz nieindukowanie lekooporności w szczepach wirusa WZW B.

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>tenofovir</b>			
Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofovir.	Stanowisko RK nr 56/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.  Rekomendacja nr 45/2011 Prezesa Agencji Technologii Medycznych z dnia 27 czerwca 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej</b> „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofovir” <b>jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</b>  <u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie z programem, wskazaniem do stosowania tenofoviru jest nieskuteczność wcześniej stosowanego interferonu albo przeciwwskazania do jego stosowania.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego realizowanego</b> w ramach programu zdrowotnego.  <u>Uzasadnienie:</u> Tenofovir, 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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		Tenofovir wykazuje skuteczność działania porównywalną z już refundowanymi komparatorami, ma natomiast mniejszy potencjał wywoływania lekooporności.	łącznej, jak i w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na obecność HBeAg, tenofovir jest terapią dominującą wobec komparatorów, co oznacza, że <b>jego stosowanie pozwala uzyskać lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach terapii.</b> Z analiz wrażliwości uwzględniających leczenie sekwencyjne wynika, że wcześniejsze umieszczenie tenofoviru w sekwencji leczenia WZWB 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.

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W 2008 r. Rada Konsultacyjna wydała pozytywną uchwałę w sprawie stosowania lamiwudyny oraz enetekawiru 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 analizie weryfikacyjnej. 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/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>lamiwudyna</b>			
Lamiwudyna w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.	Uchwała RK nr 8/03/2008 z dnia 17 marca 2008 r.	<b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych <b>rekomenduje</b> Ministrowi Zdrowia <b>finansowanie</b> 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. <b>Uzasadnienie:</b> 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	-

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		kryteriów stosowania poszczególnych leków oraz monitorowania terapii sprawiają, iż pożądane jest stosowanie lamiwudyny w ramach programu terapeutycznego.	
<b>entekawir</b>			
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><b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie ze środków publicznych</b> 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><b>Uzasadnienie:</b> 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>	
Entekawir (Baraclude®) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”	Stanowisko RP nr 196/2013 z dnia 23 września 2013 r.  Rekomendacja Prezesa 126/2013 Z dnia 23 września 2013 r.	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Baraclude (entekawir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” jest odpowiedzią na istotny problem kliniczny i społeczny jakim jest WZWB. Entekawir działa jako silny inhibitor wirerii oraz charakteryzuje się wysoką barierą genetyczną dla oporności. Jednak rozpatrywany program lekowy zawiera istotne błędy co powoduje, że jego wdrożenie w praktyce klinicznej może być niekorzystne dla pacjenta i wymaga od lekarza postępowania niezgodnego z wiedzą medyczną: – wskazanie rejestracyjne Baraclude dotyczy stosowania go u osób dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B. W rozpatrywanym programie lekowym mają być leczone również dzieci powyżej 3 roku życia, oznacza to, iż Baraclude podawana byłaby off-label;</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją 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 B18.1)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Baraclude (entekawir) u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe, dotychczas nie leczonych analogami uklezydów/nukleotydów. Entekawir działa jako silny inhibitor wirerii oraz charakteryzuje się wysoką barierą genetyczną dla oporności. Dostępne badania kliniczne dowodzą skuteczności entekawiru w wywołaniu odpowiedzi złożonej, wirusologicznej, biochemicznej i histologicznej, zaś jego profil bezpieczeństwa jest zbliżony do obecnie stosowanej terapii.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>– komparatorem w tym programie lekowym nie powinna być Lamivudyna gdyż nie posiada wskazania rejestracyjnego w tym wskazaniu, a także z przyczyn merytorycznych - indukując oporność u 71 % pacjentów po 5 latach terapii. Bezwzględnie komparatorem powinien być produkt leczniczy Tenofovir, który już w roku 2011 otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM w tym wskazaniu, wg danych z piśmiennictwa jest terapią dominującą względem Entekawiru gdyż w 6-letniej obserwacji klinicznej nie zaobserwowano oporności a w analizie ekonomicznej jest terapią tańszą od Entekawiru. Potwierdzają to dane z analiz klinicznych a także opinie ekspertów. Brak możliwości leczenia Tenofovirem będzie skutkowało przejęciem przez Entecavir 100% udziałów Lamivudyny i dominacją w tym wskazaniu;</p> <p>– profil bezpieczeństwa Baraclude i Tenofoviru jest porównywalny, choć FDA zarejestrował przypadki kwasicy metabolicznej związanej z użyciem Baraclude;</p> <p>– zawarta w programie lekowym opcja terapii skojarzonej dwoma analogami nukleozydowymi powinna być traktowana jako błąd w sztuce medycznej i jest niedopuszczalna ze względu na podobny profil oporności dwóch leków z tej samej grupy;</p> <p>– kontrowersje ekspertów wzbudził również fakt zmiany terapii już w 24 tyg., co jest sprzeczne z wiedzą medyczną. Rada Przejrzystości proponuje aby zarówno Baraclude jak i Tenofovir były w tej samej grupie limitowej, gdzie podstawą limitu będzie Tenofovir. Rada Przejrzystości zwraca także uwagę na fakt, iż wg zaleceń towarzystw międzynarodowych i polskich, jednoznacznej opinii ekspertów, kryteria włączenia terapii w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B powinny być takie same dla pacjentów HBe dodatnich jak i HBe ujemnych. □</p>	<p>Entekawir jest technologią efektywną kosztowo w porównaniu do terapii lamiwudyną.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, rozszerzenie programu i objęcie leczeniem entekawirem populacji HBeAg(-) jest wysoce uzasadnione, szczególnie w kontekście wysokiego prawdopodobieństwa wystąpienia oporności wirusa na leczenie u pacjentów poddawanych terapii lamiwudyną.</p> <p>Jednocześnie, dostrzegając uchybienia w treści wnioskowanego programu, Prezes Agencji w trybie pilnym sugeruje dokonanie w nim zmian z uwzględnieniem obowiązujących zaleceń towarzystw naukowych oraz krajowych i międzynarodowych rekomendacji klinicznych.</p>

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

Zakażenie HBV może prowadzić do przewlekłego zapalenia wątroby, gdy okres utrzymującej się wirerii trwa dłużej niż 6 miesięcy. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B), rozwijające się u części pacjentów zakażonych WZW B, cechuje się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, upośledzeniem jej funkcji metabolicznych oraz zwiększoną replikacją wirusa. Przewlekłe WZW B jest jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości i niewydolności wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego (Szczekliak 2011).

## Epidemiologia

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

Zgodnie z danymi Państwowego Zakładu Higieny- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w 2012 r. liczba zdiagnozowanych przypadków przewlekłego WZW B wyniosła 1500 osób natomiast w 2013 r. (stan na wrzesień) 1056 osób. Dzięki rozpowszechnieniu profilaktyki przeciwko WZW B w latach 1993-2012 wskaźnik zapadalności na WZW B zmniejszył się z 34,6 do około 3,89 na 100 tys. osób, co oznacza, że liczba zachorowań w tym okresie zmniejszyła się o 89%. Pomimo intensywnych działań prewencyjnych WZW B nadal stanowi istotny problem społeczny i epidemiologiczny, a liczba nowo diagnozowanych przypadków choroby w ostatnich latach wykazuje trend wzrostowy<sup>1</sup>.

Dokładny odsetek osób HBeAg(-) wśród ogólnej populacji chorych z przewlekłym WZW B nie został oszacowany. Według różnych badań o niskiej wiarygodności waha się on w granicach 17% do 89% (Kołakowska 2010, Grabczyk 2010)<sup>2</sup>.

## 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 rewertyazy. W procesie replikacji powstaje dwuniciowy kolisty cccDNA (ang. *covalently closed circular DNA*), który jest odporny na leki przeciwwirusowe.

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).

Do czynników zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia WZW B zalicza się (u ok. 30% chorych nie stwierdza się znanych czynników ryzyka):

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

Rozwój przewlekłego zapalenia wątroby jest związany ze zbyt słabą odpowiedzią immunologiczną na antygeny WZW B, przede wszystkim na HBcAg i HBeAg. W zakażeniach przewlekłych HBV DNA występuje w formie zintegrowanej z genomem hepatocytów 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:

- zakażenie okołoporodowe lub we wczesnym dzieciństwie;
- duża dawka zakażająca (liczba cząsteczek wirusa wywołujących zakażenie);

<sup>1</sup> Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Główny Inspektorat Sanitarny. (2011) Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. available at: [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2010/Ch\\_2010.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2010/Ch_2010.pdf);

Choroby zakaźne 1.01-30.09.2013 - INF\_13\_09B.pdf [http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF\\_13\\_09B.pdf](http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF_13_09B.pdf) (30.10.2013).

Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. Dane wstępne.

<sup>2</sup> Wojewódzki Szpital Zakaźny Warszawa. Wstępna serologiczna i wirusologiczna ocena skuteczności 48-tygodniowej terapii lamiwudyną przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. available at: <http://www.prometeusz.pl/lamiwudyna.php> (21.11.2013).

- bezzółtaczkowy przebieg ostrego okresu choroby;
- łagodny przebieg ostrego okresu choroby;
- mała aktywność ALT w ostrym okresie choroby;
- płeć męska;
- starszy wiek;
- immunosupresja;
- stosowanie glikokortykosteroidów w okresie objawów zwiastunowych i rozwiniętej choroby.

### Obraz kliniczny

Okres wylęgania wirusa HBV szacuje się na ok. 4 tyg. do 6 mies., 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 B.

Przewlekłe zakażenie HBV to proces dynamiczny, w którym wyróżnia się npostępujące po sobie klinicznie fazy choroby:

- faza immunotolerancji (immune charakteryzująca się występowaniem antygeny HBe i wysokim poziomem replikacji wirusa, na co wskazuje podwyższony poziom HBV DNA. Normalny bądź niski poziom markerów wątrobowych, brak lub obecność jedynie łagodnych zmian martwiczo-zapalnych w obrębie wątroby świadczy o braku odpowiedzi układu odpornościowego na infekcję HBV. W trakcie tej fazy u pacjentów zazwyczaj nie obserwuje się postępów włóknienia wątroby lub też są one bardzo powolne. Bardzo rzadko obserwuje się też spontaniczną utratę antygeny HBeAg. Okres immunotolerancji może trwać kilka lat, natomiast u dzieci zarażonych przez matki w czasie porodu lub w pierwszych latach życia może być dłuższy;
- faza immunoreaktywna, zwana także fazą HBeAg(+) WZW B, charakteryzuje się stale lub okresowo podwyższonym poziomem aminotransferaz. Poziom replikacji jest obniżony w stosunku do fazy immunotolerancji, na co wskazuje niższy poziom HBV DNA. W trakcie tej fazy dochodzi do umiarkowanych lub poważnych zmian martwiczo-zapalnych w obrębie narządu oraz do szybkiego jego włóknienia. Początkowo, w badaniach diagnostycznych, fazę immunoreaktywną nadal cechuje obecność antygeny HBe, jednakże w miarę jej trwania dochodzi do serokonwersji w układzie HBe, objawiającej się zanikiem HBeAg i pojawieniem się przeciwciał anti-HBeAg. W przypadku zakażeń okołoporodowych aktywne HBeAg(+) WZW B rozwija się zazwyczaj po około 10-30 latach trwania immunotolerancji, podczas gdy u starszych dzieci oraz osób dorosłych czas ten jest znacznie krótszy lub wręcz od razu dochodzi do rozwoju fazy immunoreaktywnej bez wcześniejszej immunotolerancji;
- faza nieaktywnego nosicielstwa, gdy infekcja HBV znajduje się pod kontrolą układu odpornościowego pacjenta, przez co dochodzi do znacznego obniżenia się tempa replikacji wirusa, a poziom HBV DNA jest bardzo niski, lub wręcz niewykrywalny. Unormowany poziom markerów wątrobowych świadczy o braku stanu zapalnego w obrębie narządu, dzięki czemu prawdopodobieństwo rozwoju marskości wątroby lub nowotworu wątrobowo-komórkowego jest niewielkie. Faza ta zazwyczaj poprzedzona jest serokonwersją w układzie HBeAg, co objawia się wystąpieniem przeciwciał anti HBeAg oraz zanikiem antygeny HBe. U nielicznych pacjentów, zazwyczaj po kilku latach trwania nieaktywnego nosicielstwa, może dojść do spontanicznej serokonwersji w układzie HBsAg (utrata antygeny HBsAg i pojawienie się przeciwciał anti-HBs).
- Faza HBeAg(-) WZW B, podobnie jak faza nieaktywnego nosicielstwa, może następować po serokonwersji w układzie HBeAg. Jest jedną z ostatnich faz w naturalnym przebiegu choroby i charakteryzuje zaawansowane infekcje. W jej trakcie dochodzi do cyklicznych nawrotów i remisji choroby, z okresowym wzrostem poziomu HBV DNA i markerów wątrobowych, po których może dochodzić do tymczasowej remisji i normalizacji poziomu markerów zapalnych. Często nawet w trakcie zaostrzenia intensywność replikacji

mierzona poziomem HBV DNA jest niższa niż w fazie HBeAg(+) WZWB. [3] W związku z tym faza ta pod względem objawów okresowo przypomina fazę nieaktywnego nosicielstwa, co powoduje poważne trudności diagnostyczne. W przeciwieństwie do nieaktywnych nosicieli, u pacjentów znajdujących się w fazie HBeAg(-) WZWB występuje aktywna forma choroby wątroby z wysokim ryzykiem rozwoju zaawansowanego zwłóknienia wątroby, marskości i raka wątrobowo-komórkowego. Dlatego, w celu prawidłowego rozróżnienia tych dwóch faz zalecana jest co najmniej roczna obserwacja z monitorowaniem poziomu markerów: HBV DNA oraz ALT co 3 miesiące. Faza HBeAg(-) WZWB manifestuje się zazwyczaj w późniejszym wieku niż u pacjentów HBeAg(+) i przyjmuje się, iż może się rozwinąć z HBeAg(+), WZWB na drodze selekcji szczepów z mutacją w genie HBeAg lub w wyniku reaktywacji u pacjentów będących w fazie nieaktywnego nosicielstwa. Po utracie antygenu HBsAg, niski poziom HBV DNA wirusa może być wciąż wykrywalny jedynie w komórkach wątroby, natomiast w osoczu obecne są przeciwciała anty HBeAg z lub bez przeciwciał anty-HBs. Utrata antygenu HBsAg związana jest z redukcją ryzyka wystąpienia marskości wątroby, niewyrównanej niewydolności wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego (*Fattovich 2008, EASL 2009*).

## Diagnostyka

Rozpoznanie przewlekłego WZWB stawiane jest w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych uwzględniających oznaczenie markerów biochemicznych (ALT, AST, ALP, bilirubina), serologicznych (antygeny i przeciwciała HBs, HBe, HBe) 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.

Leczenie farmakologiczne:

1) interferony alfa (s.c., nie indukują oporności HBV): IFN- $\alpha$ 2a, IFN- $\alpha$ 2b i pegylowany (PegIFN- $\alpha$ 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, telbiwudyna i tenofovir. Z reguły są dobrze tolerowane, jedynie w przypadku adefowiru i tenofoviru występuje (rzadko) nefrotoksyczność (konieczne jest monitorowanie czynności nerek, szczególnie podczas terapii tenofowirem).

Leczenie PegIFN- $\alpha$ 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 tenofovir**. Oporność na entekawir po kilku latach stosowania nieznacznie przekracza 1%, natomiast do tej pory nie opisano oporności na tenofovir.

- 1) U chorych dotychczas nieleczonych stosuje się monoterapię PegIFN- $\alpha$ 2a lub AN (entekawirem, tenofowirem lub telbiwudyną). W razie niepowodzenia leczenia PegIFN- $\alpha$ 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 tenofovir lub PegIFN- $\alpha$ 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 tenofovir.
- 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 tenofovir.
- 5) Leczenie należy kontynuować (z wyjątkiem pkt 4) do uzyskania eliminacji HBsAg, ale w przypadku stosowania PegIFN- $\alpha$ 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 (Szczeklik 2011).

### Przebieg naturalny i rokowanie

U większości pacjentów zakażonych HBV dochodzi do samoistnego wyleczenia w ciągu 6 miesięcy. Ryzyko rozwoju przewlekłej infekcji jest ściśle związane z funkcjonowaniem układu odpornościowego i sięga około 90% u niemowląt urodzonych przez kobiety o statusie HBeAg(+). Prawdopodobieństwo przewlekania ulega zmniejszeniu wraz z wiekiem zakażonego. W przypadku dzieci w wieku 1 - 5 lat obniża się ono do około 30%, a wśród osób dorosłych wynosi od 2% do 10% zakażonych. [Jones 2009, De Franchis 2003]

Przebieg procesu chorobowego ma charakter fazowy. Po fazie tolerancji immunologicznej (występowanie markerów HBsAg(+), HBeAg(+), 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 (obostrzenie), 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 obostrzeń.

Poważne powikłania (marskość, niewydolność wątroby, rak wątrobowokomórkowy) rozwiną 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

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Viread, tabletki powlekane 245 mg, 30 tabletek w butelce z polietylenu o wysokiej gęstości kod EAN 5909990009589
Substancja czynna	tenofovir disoproxil fumarate
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	fumaran tenofowiru dizoproksylu jest prekursorem tenofowiru dizoproksylu, który po wchłonięciu jest przekształcany do tenofowiru. Następnie fosforylację tenofowiru do difosforanu tenofowiru przeprowadzają ulegające konstytutywnej ekspresji enzymy komórkowe. Difosforan tenofowiru poprzez konkurencję o miejsce wiązania z naturalnym substratem deoksyrybonukleotydowym hamuje aktywność polimerazy HBV.

Inne niż wnioskowana prezentacje produktu leczniczego Viread dopuszczone do obrotu na terenie Polski:

Tabela 4. Prezentacje produktu leczniczego Viread dopuszczone do obrotu na terenie Polski

Numer procedury EMA Numer Pozwolenia EU	dawka	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Wielkość opakowania
EU/1/01/200/004	123 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	30 tabletek
EU/1/01/200/005	123 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	3 x 30 tabletek
EU/1/01/200/006	163 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	30 tabletek
EU/1/01/200/007	163 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	3 x 30 tabletek
EU/1/01/200/008	204 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	30 tabletek
EU/1/01/200/009	204 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	3 x 30 tabletek
EU/1/01/200/002	245 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	3 x 30 tabletek
EU/1/01/200/003	33 mg/g	Granulat	Podanie doustne	1x 60 g granulatu

### 3.1.1. Status refundacyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1 lutego 2002 r. EU/1/01/200/001  Odnowione 14 grudnia 2011 29 kwietnia 2013 roku wskazania rejestracyjne produktu Viread rozszerzono o populację dorosłych pacjentów z udowodnioną lekoopornością na lamiwudynę
Wnioskowane wskazanie	: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B</u> 245 mg (jedna tabletką) przyjmowana raz na dobę, doustnie, z posiłkiem  - u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przez przynajmniej 6-12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana DNA HBV z wykryciem przeciwciał anty-HBe) lub do serokonwersji HBs lub utraty skuteczności (patrz punkt 4.4). Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AIAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego, - u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przynajmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zalecana jest regularna ponowna ocena w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.  Optymalna długość leczenia jest nieznaną.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<u>przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B u osób dorosłych:</u> - z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AIAT) w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym, - z potwierdzoną obecnością opornego na leczenie lamiwudyną wirusa zapalenia wątroby typu B, - z niewyrównaną czynnością wątroby,  <u>przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do &lt; 18 lat:</u> - z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa, trwale zwiększoną aktywnością AIAT w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym  <u>dorosli zakażeni HIV-1 oraz młodzież w wieku od 12 do &lt;18 lat, z opornością na NRTI lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu</u>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	1051.0 analogi nuklezydowe/nukleotydowe inne niż lamiwudyna
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)
Cel programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wydłużenie czasu przeżycia chorych z WZWB</li> <li>2. Zmniejszenie ryzyka rozwoju następstw zakażenia HBV, w tym pierwotnego raka wątroby</li> <li>3. Uzyskanie remisji choroby</li> <li>4. Poprawa jakości życia<sup>3</sup></li> </ol>
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>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"> <li>1) poziom wirerii HB V DNA powyżej 2000 RJ/mL dla osób HBe (-) i powyżej 20 000 IU/nL dla osób HBe (+);</li> <li>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;</li> <li>3) zmiany hist o logiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby; w uzasadnionych przypadkach w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględniać nieinwazyjne metody badania o potwierdzonej naukowo wiarygodności diagnostycznej: a) badanie elastograficzne, fibroskan, b) badanie metodą f brotest.</li> </ol> </li> <li>1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy z marskością wątroby oraz z wykrywalnym HBV DNA niezależnie od poziomu transaminaz (świadczeniobiorcy z nie wyrównaną marskością wątroby są leczeni w trybie pilnym, z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1).</li> <li>1.3. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy oczekujący na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu wirerii HBV DNA i stwierdzonego poziomu aktywności AIAT.</li> <li>2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 lat stosuje się wyłącznie interferon rekombinowany alfa-2b.</li> <li>3. Lekiem pierwszego rzutu w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nieleczonych są interferony stosowane w monoterapii, o ile nie ma przeciwwskazań do ich podania. Preferowanym interferonem ze względu na wyniki leczenia jest interferon pegylowany alfa-2a. a pozostałe interferony bierze się pod uwagę tylko w szczególnych sytuacjach, podanych w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.</li> <li>4. Choroby lub stany wykluczające stosowanie interferonów <ol style="list-style-type: none"> <li>1) niewyrównana marskość wątroby;</li> <li>2) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa;</li> <li>3) niewyrównana cukrzyca insulinozależna;</li> <li>4) choroby o podłożu autoimmunologicznym, z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1);</li> <li>5) niewyrównana nadczynność tarczycy;</li> <li>6) retinopatia (po konsultacji okulistycznej);</li> <li>7) padaczka (po konsultacji neurologicznej);</li> <li>8) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;</li> <li>9) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>10) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej);</li> <li>11) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej);</li> <li>12) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.</li> </ol> </li> <li>5. Kryteria wyłączenia z leczenia interferonem <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii HBV DNA o co najmniej 1 logio; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą;</li> <li>3) choroby lub stany wymienione w ust. 4 ujawnione w trakcie leczenia interferonem.</li> </ol> </li> <li>6.1. W przypadkach niemożności zastosowania interferonów lub ich nieskuteczności należy rozważyć stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych.</li> <li>6.2. U pacjentów HBeAg (-) leczenie należy rozpocząć od tenofowiru lub lamiwudyny w przypadku gdy zastosowanie tenofowiru nie jest dostępne lub właściwe, a u osób HBeAg (+) leczenie należy rozpocząć od adefowiru, entekawiru lub tenofowiru - stosowanych w monoterapii. W ramach programu stosuje się następujące analogi nukleozydowe lub nukleotydowe: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) tenofovir u pacjentów HBeAg (+) oraz HBeAg (-)</li> <li>2) adefowir lub entekawir - u pacjentów HBeAg (+);</li> <li>3) lamiwudynę - u pacjentów HBeAg (-) w przypadku gdy zastosowanie tenofowiru nie jest dostępne lub właściwe.</li> </ol> </li> </ol>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii HBV DNA o co najmniej 1 log;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą;</li> <li>3) choroby lub stany wymienione w ust. 4 ujawnione w trakcie leczenia interferonem.</li> <li>6.1. W przypadkach niemożności zastosowania interferonów lub ich nieskuteczności należy rozważyć stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych.</li> </ol>

<sup>3</sup> Zgodnie z załącznikiem nr 10 do zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2012 r.

	<p>6.2. U pacjentów HBeAg (-) leczenie należy rozpocząć od tenofowiru lub lamiwudyny w przypadku gdy zastosowanie tenofowiru nie jest dostępne lub właściwe, a u osób HBeAg (+) leczenie należy rozpocząć od a de fo wiru, entekawiru lub tenofowiru - stosowanych w monoterapii. W ramach programu stosuje się następujące analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) tenofovir u pacjentów HBeAg (+) oraz HBeAg (-)</li> <li>2) adefowir lub entekawir - u pacjentów HBeAg (+);</li> <li>3) lamiwudynę - u pacjentów HBeAg (-) w przypadku gdy zastosowanie tenofowiru nie jest dostępne lub właściwe.</li> </ol> <p>6.3. Po pierwszych 12 tygodniach leczenia analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowym i należy ocenić ich skuteczność. Dla kontynuacji leczenia określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydydowym konieczne jest obniżenie początkowych wartości wirerii HBV DNA co najmniej o 1 log<sub>10</sub>.</p> <p>6.4. W uzasadnionych przypadkach leczenie określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydydowym może być kontynuowane do 48 tygodnia, do ponownej oceny skuteczności, zgodnie z ust. 6.5. W innych przypadkach należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku lekoopomości i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia.</p> <p>6.5. Po 48 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wirerii HBV DNA, W wypadku nie wy kry walnego HB V DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku wirogramu i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia.</p> <p>6.6. U świadczeniobiorców HBeAg (-), uprzednio nieleczonych, poddanych terapii lamiwudyną, u których stwierdza się spadek wirerii HBV DNA w 48 tygodniu powyżej 1 log<sub>10</sub> można kontynuować podawanie leku do osiągnięcia nie wy kry walnego HBV DNA w 48 tygodniu.</p> <p>7. W przypadku wyczerpania opcji terapeutycznych i nieuzyskania nieoznaczalnej wirerii HBV DNA, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby, w przypadkach uzasadnionych, należy rozważyć leczenie równocześnie dwoma analogami nukleotydydowym + nukleozydowym (np. adefowir + lamiwudyną) ) albo interferonem, z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1. Wniosek mi taki sposób leczenia powinien być pozytywnie zaopiniowany przez konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych i zaakceptowany przez konsultanta krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>Analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) lamiwudyna <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabletki po 100 mg - raz dziennie 1 tabletką;</li> </ul> </li> <li>2) entekawir: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) tabletki po 0,5 mg - raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio nieleczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi,</li> <li>b) tabletki po 1,0 mg - raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio leczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi;</li> </ol> </li> <li>3) adefowir <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabletki po 10,0 mg - raz dziennie 1 tabletką;</li> </ul> </li> <li>4) tenofovir <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabletki po 245 mg - raz dziennie 1 tabletką.</li> </ul> </li> </ol>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p><b>.Analogi nukleozydów/nukleotydydów</b></p> <p><u>1) w dniu rozpoczęcia terapii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi, 1</li> <li>b) oznaczenie poziomu AlAT,</li> <li>c) czas lub wskaźnik protrombinowy,</li> <li>d) oznaczenie stężenia kreatyniny,</li> <li>e) oznaczenie poziomu AFP;</li> </ol> <p><u>2) w 4, 12, 24, 48 tygodniu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny,</li> <li>b) morfologia krwi,</li> <li>c) oznaczenie poziomu AlAT;</li> </ol> <p>3) w 12 tygodniu - poziom wirerii HBV DNA;</p> <p>4) w 24 i następnie co 24 tygodnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie antygeny HBSAg,</li> <li>b) oznaczenie antygeny HBeAg,</li> <li>c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe,</li> <li>d) poziom wirerii HBV DNA,</li> <li>e) oznaczenie lekoopomości przy jej podejrzeniu;</li> </ol> <p>5) w 48 tygodniu i następnie co 48 tygodni:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) czas lub wskaźnik protrombinowy,</li> <li>b) proteinogram.</li> <li>c) oznaczenie poziomu AFP,</li> <li>d) USG jamy brzusznej.</li> </ol>
<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b></p>	<p>Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) serokonwersji w układzie "s" lub</li> <li>2) dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy.</li> </ol> <p>W przypadku pacjentów z marskością wątroby i po przeszczepach narządowych terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych.</p>

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.2. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.2.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W tabeli poniżej przedstawiono przegląd interwencji rekomendowanych w światowych oraz polskich wytycznych 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).

Większość towarzystw naukowych w terapii I linii u chorych z WZW B rekomenduje PegIFN $\alpha$ 2a. W warunkach polskich zasadna jest inicjacja terapii z użyciem PegIFN $\alpha$ 2a, przy czym AN powinny zostać niezwłocznie wdrożone w przypadku stwierdzenia nieskuteczności lub częściowej odpowiedzi na leczenia pierwotne. Terapie najczęściej wymieniane po niepowodzeniu fazy inicjującej to analogi (AN) nukleozydowe i nukleotydowe (w tym interwencja wnioskowana – **tenofovir**). Większość rekomendacji nie rozróżnia odmiennych linii leczenia dla pacjentów HBeAg(-) i HBeAg(+). W pozostałych rekomendacjach algorytmy stosowanego leczenia między ww. populacjami są analogiczne oraz opierają się na tych samych parametrach oceniających skuteczność leczenia.

W opinii ekspertów obecnie najskuteczniejszą opcją terapeutyczną wśród AN stanowi tenofovir. Eksperci przytaczają argumenty poparte własną praktyką kliniczną oraz wytycznymi klinicznymi odnośnie słuszności stosowania ocenianej technologii w terapii WZW B niezależnie od statusu HBeAg pacjenta.

Lekami zarejestrowanymi w terapii zakażeń HBV są: interferony (IFN): naturalne, alfa-2a, alfa-2b (IFN $\alpha$ -2a i IFN $\alpha$ -2b), pegylowany alfa-2a ((Peg IFN $\alpha$ -2a), analogii nukleozydowe (AN): lamiwudyna (LAM), telbivudyna (LdT), entekawir (ETV) oraz analogi nukleotydowe: adefowir (ADV) i tenofovir (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 tenofovir. 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 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 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 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie I linii WZWB u pacjentów z HBeAg(-)


Kraj / region	Organizacja, rok	Zakres	Rekomendowane interwencje							Uwagi			
			Entekawir	Tenofovir	Lamiwudyna	Adefowir	Telbivudyna	IFN $\alpha$	pegylowany IFN		Terapia złożona		
Polska	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PGE HBV), 2013	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu przewlekłego WZWB	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>						X <sup>a</sup>		Wytyczne podkreślają brak dowodów naukowych uzasadniających stosowanie odmiennych sposobów terapii w zależności od statusu HBeAg. W przypadku pacjentów dotychczas nie leczonych terapię pierwszego rzutu powinien stanowić preparat o najwyższej udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie w danej grupie. Z pośród IFN powinien to być pegIFN-alfa2a, a AN entekawir lub tenofovir.	
Świat	World Health Organisation (WHO), 2011 <sup>f</sup>	Zalecenia postępowania w WZWB	X	X	X	X	X				X <sup>b</sup>		
Europa	European Association for the Study of the Liver (EASL), 2012	Zalecenia postępowania w WZWB	X	X	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>						Entekawir i tenofovir stanowią skuteczną opcję terapeutyczną leczenia zakażeń HBV. Oba leki charakteryzują się wysoką barierą genetyczną odnośnie indukowania lekooporności i powinny stanowić I linię monoterapii HBV za pomocą AN.
Australia	Gastroenterological Society of Australia (GESA) 2012	Zalecenia postępowania w WZWB	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>	X	X	X	X	X	X			
Azja, Pacyfik	Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2012	Zalecenia postępowania w WZWB	X <sup>d</sup>	X <sup>d</sup>	X	X	X	X	X	X	X <sup>d</sup>		
Kanada	Canadian association for the Study of the Liver (CASL) <sup>f</sup> 2012	Zalecenia postępowania w WZWB	X	X	X	X	X	X	X	X			Tenofovir oraz entekawir powinny stanowić pierwszą linię leczenia AN min ze względu na niski odsetek indukcji lekooporności. – brak w przypadku tenofoviru oraz bardzo niski w przypadku entekawiru (siła rekomendacji klasa1, poziom A). Natomiast tenofovir powinien być stosowany bezwzględnie u pacjentów z opornością na lamiwudynę. Entekawir nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów ze względu na możliwość wystąpienia lekooporności (siła rekomendacji klasa1, poziom A).
Anglia	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) <sup>f</sup> , 2013	Zalecenia postępowania w WZWB	X	X						X			
Francja	Prescrire, 2000, 2007, 2013 <sup>f</sup>	Zalecenia postępowania w WZWB			X	X		X	X				Poszczególne zalecenia z kolejnych lat odnoszą się do późnych form terapii przewlekłego WZWB.
Niemcy	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2011 <sup>f</sup>									X			
Węgry	Konsensus panelu ekspertów, 2012		X							X			
USA	American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) <sup>f</sup> 2009	Zalecenia postępowania w	X	X	X	X	X	X	X	X			

Kraj / region	Organizacja, rok	Zakres	Rekomendowane interwencje							Uwagi	
			Entekawir	Tenofovir	Lamiwudyna	Adefowir	Telbivudyna	IFN α	pegylowany IFN		Terapia złożona
		WZWB									
	National Institutes of Health (NIH), 2009/ Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2009 <sup>f</sup>	Zalecenia postępowania w WZWB	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>	X <sup>e</sup>		

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

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie przewlekłego WZWB w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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
	Przy braku skuteczności pegIFN podaje się lamiwudynę, a u pacjentów leczonych lamiwudyną – adefowir.	entekawir, który jest stosowany u chorych z pzw B (HBeAg+), uprzednio nie leczonych lamiwudyną. „ Preparaty pegIFN w praktyce stosowane są w nielicznych przypadkach pzw B (HBeAg-), zwykle ze względu na małą aktywność choroby (niskie ALT) i niski poziom wirerii DNA HBV”.	lamiwudyna	„U pacjentów z pzw B (HBeAg-) stosuje się przede wszystkim lamiwudynę, rzadziej pegIFN. Brak jest analiz porównawczych w piśmiennictwie polskim dotyczących skuteczności stosowania tych terapii u chorych z pzw B (HBeAg -). Skuteczność tych leków, zwłaszcza w uzyskaniu optymalnej odpowiedzi (trwałe zahamowanie replikacji HBV), jest mniejsza niż tenofoviru i entekawiru”.	Tenofovir, entekawir, adefowir

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak</b> Konsultant Wojewódzki w dz. chorób zakaźnych</p>	<p>Zgodnie z zapisami PL I linię stanowi pegIFN--alfa2a, II linię lamiwudyna, a w przypadku niepowodzenia/przeciwwskazań do leczenia inne AN</p>	<p>niezależnie od statusu HBe pegIFN-alfa2a, entekawir, tenofovir</p>	<p>„Technologią najtańszą z punktu widzenia ceny leku w przeliczeniu na miesiąc stosowania jest aktualnie lamiwudyna. Jednak wiele opracowań farmkoekonomicznych 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 tenofoviru”.</p>	<p>„Entekawir i tenofovir posiadają zbliżoną skuteczność pod względem zdolności hamowania repl kacji HBV u chorych wcześniej nie leczonych. W przypadku chorych poddawanych wcześniej terapii lamiwudyna, u których wystąpiła oporność na ten lek istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia oporności krzyżowej w przypadku włączenia entekawiru”.</p>	<p>pegIFN-alfa2a, entekawir, tenofovir</p>
	<p>„Standardem postępowania u przewlekle zakażonych HBV – HBeAg(-), który jest stosowany w ramach aktualnie obowiązującego Programu lekowego NFZ jako lek 1-szej linii należy używać: PegIFN-alfa2a, a w przypadku jego nieskuteczności lub przeciwwskazań należy stosować lamiwudynę. Dopiero w przypadku nieskuteczności lamiwudyny lekarz może rozpocząć leczenie tenofovir, entekawir innymi analogami (2-ga linia). Jest to błędne ponieważ lamiwudyny nie powinno się stosować jako leku 1-szej linii. Lamiwudyna zgodnie z rekomendacjami” Polskiej Grupy Ekspertów HBV, Towarzystw Naukowych: EASL, AASLD może być stosowana jako lek 2-giej lub 3-ciej linii leczenia”.</p>	<p>Brak alternatywy</p>	<p>„Lamiwudyna- lek, którego nie wolno używać jako 1-szej linii w leczeniu pzwzWB, opinia Towarzystw Naukowych: EASL, AASLD i Polskiej Grupy Ekspertów HBV”.</p>	<p>PegIFN-alfa2a.</p>	<p>tenofovir, entekawir</p>



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we 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
	<p>„- leczenie przewlekłego wzv B pegylovanym interferonem alfa-2a przez okres 48 tygodni lub</p> <p>- leczenie przewlekłego wzv B lamiwudyną do czasu powstania lamiwudynooporności lub</p> <p>- obserwacja pacjentów HBsAg dodatnich/HBe-ujemnych z ujemną wiremią HBV lub HBV-DNA &lt; 2.000 IU/ml</p> <p>Kolejne linie leczenia:</p> <p>- leczenie przewlekłego wzv B lamiwudyną w skojarzeniu z adefowirem – pojedyncze przypadki (za zgodą konsultanta krajowego)</p> <p>- leczenie przewlekłego wzv B adefowirem – pojedyncze przypadki</p> <p>- leczenie przewlekłego wzv B opornego na lamiwudynę entekawirem lub tenofowirem”.</p>	<p>„Leczenie przewlekłego wzv B lamiwudyną do czasu powstania lamiwudynooporności”.</p>	lamiwudyna	<p>„Technologie są dwie (j/w). Trudno mówić o przewadze interferonu nad lamiwudyną, bo są to dwa zupełnie różne leki i dobór pacjentów do leczenia jednym bądź drugim preparatem jest dość precyzyjnie określony. Interferon jest lekiem słabo działającym, ale jeżeli zadziała, to daje trwały efekt terapeutyczny w przeciwieństwie do lamiwudyny, silnie działającej na początku terapii, ale o skuteczności ograniczonej do czasu podawania leku i szybko generującej powstanie oporności”.</p>	tenofovir, entekawir

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

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]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej:</b> Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Adefoviri dipivoxilum	Hepsera, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990009596	1051.1, analogi nuklezydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna - adefowir	1814,4	1923,26	1923,26	B.1. <sup>b</sup>	bezpłatne	0

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]
Entekawirum	Baraclude, tabl., 0,5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990619177	1051.2, analogi nuklezydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna - entekawir	1674	1774,44	887,22	B.1. <sup>b</sup>	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. <sup>c</sup> ; B.1. <sup>b</sup>	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. <sup>c</sup> ; B.1. <sup>b</sup>	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. <sup>c</sup> ; B.1. <sup>b</sup>	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. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990479610	1067.0, Lamivudinum	210,60	221,13	221,13	B.1. <sup>b</sup> ; B.43. <sup>d</sup>	bezpłatne	0
Peginterferonum alfa-2a	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 135 mcg/0,5 ml	1 wstrz. + 2 gaziki nasączone a kohołem	5909990881192	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	704,89	643,95	B.2. <sup>c</sup> ; B.1. <sup>b</sup>	bezpłatne	0
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 180 mcg/0,5 ml		5909990881260		810	858,6	858,6			
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 mcg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml (+igła)	5909990984718	1074.1, Peginterferonum alfa 2a	664,99	704,89	643,95	B.2. <sup>c</sup> ; B.1. <sup>b</sup>	bezpłatne	0
	Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 mcg/ml		5909990984817		810	858,6	858,6			
Tenofoviru disoproxilum fumaratum	Viread, tabl. powl., 245 mg	30 tabl.	5909990009589	1051.0, analogi nuklezydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna	1 587,60	1 666,98	1 666,98	B.1. <sup>b</sup>	bezpłatne	0

<sup>a</sup> Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

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

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

<sup>d</sup> 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)”

### 3.2.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>analogi nukleotyd(z)ów refundowane u pacjentów HBeAg(-) dotychczas nieleczonych</b>		
lamiwudyna	[redacted]	[redacted]
<b>nie objęte dotąd refundacją w przedmiotowym wskazaniu</b>		
adefowir	[redacted]	[redacted]
entekawir	[redacted]	[redacted]

### 3.3. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy głównej włączono 3 opracowania wtórne (*Wiens 2013, Dakin 2010, Woo 2010*) dedykowane ocenie skuteczności AN, wśród których sprawdzono skuteczność ETV, ADV, LAM, LdT i TDF. Autorzy AKL uznali je za najbardziej aktualne i najbardziej reprezentatywne (najdokładniej odzwierciedlające aktualny stan wiedzy) spośród dostępnych opracowań wtórnych. Nie podano jednak szczegółów dotyczących metody selekcji publikacji i powodów wyłączenia pozostałych odnalezionych opracowań z analizy głównej.

---

Żaden z odnalezionych przeglądów nie był dedykowany wyłącznej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa AN w populacji HBeAg(-). Odnalezione opracowania wtórne dotyczyły populacji ogólnej, obejmującej zarówno pacjentów HBeAg(-) jak i HBeAg (+), bez wcześniejszej terapii AN.

W przeglądzie *Wiens 2013* wykazano, iż stosowanie TDF wiąże się z najwyższym prawdopodobieństwem (94%) skuteczności terapii w odniesieniu do zaniku HBV DNA oraz poprawy histologicznej (65%) po pierwszym roku terapii.

W pozostałych opracowaniach wykazano, iż TDF stanowi opcję o wysokiej efektywności klinicznej w leczeniu WZW B w populacji łącznej pod względem HBeAg oraz w subpopulacji osób z dodatnim oznaczeniem antygenu HBe.

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną AN w leczeniu WZW B

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 3.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.4.1. 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,
- przeprowadzenie porównania pośredniego wyników badań klinicznych metodą MTC,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.”.

Bezpośrednie porównanie wyników skuteczności było możliwe w przypadku dowodów o niższej jakości – zestawienie badań obserwacyjnych tenofoviru z lamiwudyną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dla pozostałych opcji terapeutycznych, łącznie z lamiwudyną dla których niedostępne były badania bezpośrednie z tenofovirem, na podstawie odnalezionych RCT przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC.

##### 3.4.1.1. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji przeprowadzonych w ramach przeglądu systematycznego razem z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie wszystkich badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tenofoviru w porównaniu do innych AN.

W celu odnalezienia badań pierwotnych, abstraktów konferencyjnych oraz doniesień wtórnych przeszukano:

- Medline (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), ISRCTN),
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, w tym CRD,
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką gastroenterologiczną (AGA, ILTS, AASLD, APASL, BSG, EASL, IASL, UEGF),
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, MHRA),
- strony producentów leków.

W celu odnalezienia badań 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. Nie stosowano słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, natomiast przeprowadzono oddzielne wyszukiwania mając na uwadze metodykę badań. Pierwsza strategia dotyczyła odnalezienia RCT porównujących tenofovir z inną opcją terapeutyczną, a także badań porównujących ze sobą technologie opcjonalne oraz badania, w których grupę kontrolną stanowiły PLC lub pegIFN $\alpha$ 2a. Powyższe posunięcie miało na celu identyfikację wszystkich potencjalnych RCT, które mogłyby być wykorzystane w celu przeprowadzenia porównania pośredniego metodą MTC.

Druga strategia ukierunkowana została na identyfikację badań obserwacyjnych porównujących bezpośrednio tenofovir z lamiwudyną, etnatekawirem lub adefowirem. W przypadku strategii wyszukiwania RCT nie zastosowano ograniczeń odnośnie daty publikacji. Natomiast strategię ukierunkowaną na odnalezienie badań obserwacyjnych zawężono do badań opublikowanych od kwietnia 2008, tj. od daty pierwszego dopuszczenia do obrotu produktu Viread w leczeniu pacjentów z WZWB. Zgodnie z założeniem wnioskodawcy dopiero po dopuszczeniu do obrotu preparatu leczniczego Viread ww. wskazaniu umożliwiło prowadzenie badań nieeksperymentalnych ukierunkowanych na ocenę skuteczności praktycznej tenofoviru względem innych terapii przewlekłego WZWB.



Poza ograniczeniem daty dla strategii badań obserwacyjnych nie wykorzystano 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.

Wyników wyszukiwania nie zawężano do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych w celu uzyskania strategii o jak najwyższej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa, w tym również występowania rzadkich działań niepożądanych.

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 głównej badań klinicznych dokonywało trzech analityków, natomiast poprawność ekstrakcji oraz przeprowadzonych obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka biorącego udział w tworzeniu AK wnioskodawcy.

Wyszukiwanie kontrolne Agencji miało miejsce 2 grudnia 2013 roku i obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne Medline (via PubMed) oraz Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Wyszukiwanie miało na celu potwierdzenie wyników wyszukiwania dokonanego przez wnioskodawcę oraz odnalezienie nowych badań, które spełniłyby kryteria włączenia/wykluczenia do przeglądu systematycznego, w tym doniesień opublikowanych po dacie złożenia wniosku. Nie odnaleziono dodatkowych badań nie uwzględnionych w PS.

### 3.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

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

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	dorośli pacjenci z aktywnym, przewlekłym WZWB oraz ujemnym oznaczeniem HBeAg, u których dotychczas nie stosowano leczenia przeciwwirusowego za pomocą AN. Do PS włączono badania przeprowadzone w populacji pacjentów HBeAg(+) lub mieszanej HBeAg(+)/(-), wyłącznie w celu przeprowadzenia porównania pośredniego (MTC).	<ul style="list-style-type: none"> <li>–pacjenci po przeszczepach narządów,</li> <li>–pacjenci przyjmujący terapię immunosupresyjną,</li> <li>–pacjenci z lekoopornością na początku badania,</li> <li>–bezoobjawowi nosiciele WZWB,</li> <li>–pacjenci poddawani chemioterapii,</li> <li>–pacjenci z koinfekcją HIV lub/i HDV,</li> <li>–pacjenci z przewlekłą zaostrzoną niewydolnością wątroby (ACLF, ang.: <i>acute on chronic liver failure</i>)</li> </ul>	Brak uwag
<b>Interwencja</b>	tenofovir w dawce 300 mg/dobę	okres leczenia krótszy niż 12 tygodni,	<p><u>Dawka tenofoviru niezgodna ze złożonym wnioskiem refundacyjnym oraz zapisami wnioskowanego PL, ale za to zgodna z dobowym dawkowaniem opisanym w badaniu RDF-102/103.</u></p> <p><u>Zgodnie z ChPL dobową dawką tenofoviru wynosi 245 mg (1 tabletkę).</u></p> <p><u>Ponadto włączone do przeglądu badania obserwacyjne dotyczą dawki 245 mg/dobę.</u></p> <p>Mając na uwadze powyższe można przypuszczać, iż kryterium interwencji nie było predefiniowane, a dopiero na etapie selekcji badań dostosowano dawkowanie interwencji względem jedynek odnalezionych RCT bezpośrednio porównujących tenofovir z aktywnym komparatorem.</p>
<b>Komparatory</b>	– AN refundowane w populacji pacjentów HBeAg(-) dotychczas nieleczonych: lamiwudyna	Odnośnie grupy kontrolnej brak definicji terapii standardowej	Należy zauważyć, iż zgodnie z zapisami PL bezpośrednim komparatorem dla tenofoviru jest jedynie lamiwudyna. Jednakże mając

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– AN nie objęte dotąd refundacją w przedmiotowym wskazaniu, natomiast refundowane aktualnie w przypadku nieskuteczności lamiwudyny: adefowir, entekawir</li> </ul>		na uwadze pozytywną rekomendację Prezesa AOTM odnośnie enetekawiru (Baraclude) – rozdział 2.3 niniejszego raportu, nie można wykluczyć powyższej interwencji jako komparatora. Natomiast wybór adefowiru jako komparatora należy rozważać jedynie w kontekście porównania pośredniego – eg. „pośredniego komparatora”.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– odpowiedź wirusologiczna: redukcja poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji, redukcja poziomu HBV DNA o 1 log<sub>10</sub>.,</li> <li>– odpowiedź serologiczna: utrata HBsAg, serokonwersja HBsAg</li> <li>– odpowiedź biochemiczna: normalizacja poziomu ALT, wysoki poziom ALT,</li> <li>– odpowiedź histologiczna: poprawa histologiczna,</li> <li>– lekooporność</li> <li>– bezpieczeństwo: działania niepożądane: ogółem, ciężkie działania niepożądane, HCC, zgon.</li> </ul>	-	Brak uwag
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– RCT z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</li> <li>– prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, bezpośrednio porównujące tenofovir względem komparatorów, w których raportowano dane z zakresu odpowiedzi wirusologicznej, serologicznej, biochemicznej oraz lekooporności,</li> <li>– badania w schemacie grup równoległych</li> </ul>	badania, które nie umożliwiały stworzenie przejść na potrzeby MTC i które porównywały oceniane interwencje z opcjami innymi niż wybrane komparatory.	W kryteriach dotyczących badań nie umieszczono abstraktów konferencyjnych, pomimo włączenia wyników opisanych w abstraktach.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– „badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,</li> <li>– badania przeprowadzone u ludzi,</li> <li>– badania, w których odsetek pacjentów uprzednio leczonych AN nie przekraczał 25% (całkowitej populacji badania),</li> <li>– dolna granica wieku pacjentów wynosiła 16 lat (kryterium kwalifikacji w większości odnalezionych prac),</li> <li>– badania, w których obserwacją objęto ≥10 pacjentów w każdej z badanych grup.</li> <li>– badania rekrutujące populację mieszaną pod względem oznaczenia HBeAg, pod warunkiem, iż odsetek pacjentów HBeAg(+) nie przekraczał 25% całkowitej populacji lub badania raportujące wyniki dla subpopulacji osób z HBeAg(-),</li> <li>– badania RCT opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>– badania opublikowane w innej formie (np. abstrakty, raporty badań klinicznych), będące uzupełniającym źródłem danych w stosunku do publikacji pełnotekstowych,</li> <li>– wszystkie badania obserwacyjne bez względu na formę publikacji, w tym: artykuły pełnotekstowe, abstrakty, raporty badań klinicznych, itp.”</li> </ul>		Odnośnie kryterium „badania, w których odsetek pacjentów uprzednio leczonych AN nie przekraczał 25% „całkowitej populacji badania” jest sprzeczne z założeniem kryteriów selekcji badań odnośnie populacji, gdzie zakładano zupełny brak wcześniejszego leczenia AN.

### 3.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 21 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 2 badania porównujące TDF z ADF (RDF-102, TDF-103), 2 badania porównujące ADF z PLC (ADV-437, ADV-438), 3 ADF z ETV (EARLY, Jiang 2012, Chen 2012) oraz 2 ADF vs LAM (Kumar 2011, He 2012). Do przeglądu włączono także 6 RCT porównujących ETV vs LAM (ETV-022, ETV-023, ETV-027, ETV-047, Lai 2002, Ren 2007) oraz 6 porównujących LAM względem PLC (CALM, Dienstag 1999, Lai 1998, Yao 2009, Chan 2007, Tassopoulos 1999).

Odnosnie statusu HBe we wszystkich pracach podano informację na temat obecności tego antygeny. Siedem RCT przeprowadzono w populacji pacjentów o mieszanym statusie HBeAg (CALM, Chen 2012, ETV-023, ETV-047, He 2012, Jiang 2012, Kumar 2011, Lai 2002), 5 w populacji HBeAg(-) (ADV-438, Chan 2007; ETV-027, Tassopoulos 1999, TDF-102), 9 populacji HBeAg(+).

Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce we wnioskowanej populacji pacjentów HBeAg(-) aktualnie komparator dla TDF stanowi jedynie LAM. Natomiast ETV może w przyszłości stanowić jedną z opcji w II linii leczenia pacjentów (pozytywna rekomendacja AOTM). Mając na uwadze powyższe oraz zgodnie z minimalnymi wymaganiami odnośnie analiz przedłożonych we wniosku refundacyjnym, autorzy AKL do PS włączyli wszystkie badania spełniające kryteria włączenia i jednocześnie nie spełniające kryteriów wykluczenia w celu przeprowadzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa TDF względem innych AN, z wykorzystaniem metody porównania pośredniego- MTC. Szczegółowa charakterystyka RCT została przedstawiona w aneksie do AKL wnioskodawcy [Zal. 4].

Jedynie odnalezione badania RCT porównujące TDF z aktywnym komparatorem TDF-102, TDF-103 zaprojektowano w układzie grup równoległych, porównywały skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo TDF względem ADF. 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. Jakość powyższych badań określono na 4 punkty z 5 (Jadad).

Tabela 14. Charakterystyka RCT dotyczących TDF włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

	TDF-102	TDF- 103
<b>Źródło finansowania</b>	Gilead Sciences	Gilead Sciences
<b>Metodyka</b>	Wieloośrodkowe badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych <u>Hipoteza badawcza:</u> superiority <u>analiza wyników:</u> mITT/PP – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku JADAD-4/5 AOTM IIA	Wieloośrodkowe badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych <u>Hipoteza badawcza:</u> superiority <u>analiza wyników:</u> mITT/PP – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku JADAD-4/5 AOTM IIA
<b>Populacja</b>	<u>Kryteria włączenia:</u> Wiek: 18 – 69 r.ż. HBeAg(+) ≥ 6 m-cy, HBeAg(-) z wyrównaną chorobą wątroby Zmiany martwiczo-zapalne ≥ 3 w skali Knodell ALT > 1 x ULN ale < 10 x ULN HBV DNA > 105 kopii/ml Terapia jakimkolwiek AN < 12 tyg. albo terapia LAM lub FTC przynajmniej 12 tyg. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Koinfekcja HCV, HDV, HIV, HCC, niewyrównana choroba lub niewydolność wątroby Klirens kreatyniny < 70 ml/min, Hb < 8 g/dl, neutrofile < 1000/mm <sup>3</sup> , <u>Liczebność grup:</u> N=375 TDF n= 250 ADF n= 125 <u>Utrata z badania</u> TDF 16/250 (6,4%) ADV 11/125 (8,8%) <u>Czas leczenia:</u> 48 tygodni	<u>Kryteria włączenia:</u> Wiek: 18 – 69 r.ż. HBeAg(+) ≥ 6 m-cy, HBeAg(+) z wyrównaną chorobą wątroby Zmiany martwiczo-zapalne ≥ 3 w skali Knodell ALT > 2 x ULN ale < 10 x ULN HBV DNA > 106 kopii/ml Terapia jakimkolwiek AN < 12 tyg. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Koinfekcja HCV, HDV, HIV, HCC, niewyrównana choroba lub niewydolność wątroby Klirens kreatyniny < 70 ml/min, Hb < 8 g/dl, neutrofile < 1000/mm <sup>3</sup> <u>Liczebność grup:</u> N= 266 TDF n= 176 ADF n= 90 <u>Utrata z badania</u> TDF 19/176 (10,8%) ADV 11/90 (12,2%) <u>Czas leczenia:</u> 48 tygodni
<b>Interwencja</b>	<b>TDF 300 mg/dobę</b>	<b>TDF 300 mg/dobę</b>
<b>Komparator</b>	ADF 10 mg/dobę	ADV 10 mg/dobę
<b>Punkty końcowe</b>	–Odpowiedź histologiczna –Odpowiedź wirusologiczna (PCR/ ≥ 169 kopii/ml) –Odpowiedź biochemiczna	– Odpowiedź histologiczna – Odpowiedź wirusologiczna (PCR/ ≥ 169 kopii/ml) – Odpowiedź biochemiczna

	-Odpowiedź serologiczna -Bezpieczeństwo -Lekooporność	- Odpowiedź serologiczna - Bezpieczeństwo - Lekooporność
--	---	--

AN analizowano dodatkowo w aspekcie lekooporności, jako jednego z ważniejszych elementów oceny skuteczności we wnioskowanym wskazaniu. Ponieważ ww. zjawisko 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 łącznie z fazą extension.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył publikacje opisujące wyniki badań obserwacyjnych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TDF względem [redacted]

[redacted] Powyższe badania można rozpatrywać jako dowody skuteczności praktycznej ocenianych interwencji. We wszystkich badaniach populacje pacjentów stanowili chorzy dotychczas nie leczeni AN przy czym kryteria włączenia do badań były szerokie i dopuszczały zarówno pacjentów HBeAg(-), jak również HBeAg(+). Włączone badania różniły się także pod względem wyjściowych parametrów laboratoryjnych oraz histologicznych.

Tabela 14. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i uwzględnionych w AW

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

--	--	--	--	--

\* w tekście pracy nie odnaleziono danych na temat dawkowania interwencji

**Tabela 15. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnośnie oceny histologicznej**

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>Skala stopnia włóknienia wg Ishak'a</b>	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> <sup>4</sup> , natomiast skala Ishak'a pełni rolę pomocniczą.
<b>Skala procesów martwiczo-zapalnych wg Knodell'a</b>	Zakres oceny waha się od 0 do 18 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza ostrzejszy stopień zaawansowania zapalenia wątroby.	-
<b>Punktowy system oceny aktywności zapalnej Knodella; wskaźnik Knodell'a (HAI)</b>	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 kęśowa i przeszłowa (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.	-

#### 3.4.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dowody naukowe włączone do AKL 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.

Na podstawie analizy jednorodności badań przeprowadzonej przez wnioskodawcę, iż włączone do PS RCT cechują się wysoką heterogenicznością w zakresie metodologii, definicji populacji badanej, definicji punktów końcowych, co stwarza to trudność w bezpośrednim porównaniu wyników oraz wnioskowaniu na ich podstawie, a w rezultacie znacząco ogranicza wiarygodność wyników porównania pośredniego lub może prowadzić do błędnych wniosków.

Badanie włączone do analizy charakteryzuje się zróżnicowaną wiarygodnością, od niskiej (2 pkt/5, poprzez umiarkowaną – 3 pkt, do wysokiej 4 pkt/5 w skali Jadad). W przeważającej większości badań dane analizowano zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), która polegała na analizowaniu wyników leczenia pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i/lub dla których dostępny był co najmniej jeden pomiar ocenianego punktu końcowego. Jedynie w dwóch pracach skuteczność terapii analizowano wyłącznie w populacji leczącej zgodnie z protokołem badania, PP (badanie EARLY, ETV-047). Wszystkie badania, za wyjątkiem ETV-022 i ETV-027 zaprojektowano w celu wykazania przewagi ocenianej interwencji nad (*superiority*) lub zastosowano analizę statystyczną ukierunkowaną na wykazanie różnic pomiędzy interwencjami. W dwóch badaniach dla ETV (ETV-022 oraz ETV-027) wyjściowo zakładano hipotezę typu *noninferiority*, a po jej spełnieniu dopuszczano również analizę typu *superiority*. Populację docelową we wszystkich włączonych do PS RCT stanowią pacjenci z przewlekłym WZWB z wyrównaną funkcją wątroby.

<sup>4</sup> <http://www.uicc.org/resources/tnm>, dostęp 20.12.2013 r.

Należy mieć na uwadze, iż trudno jest ustalić 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.

Oдноśnie wiarygodności metodologicznej obserwacyjnych wg skali NOS wahała się od średniej do wysokiej. Do głównych przyczyn obniżenia wiarygodności należy zaliczyć brak lub niepełne raportowanie odnośnie kryteriów kwalifikacji, a także brak danych na temat utraty pacjentów z badania, odmienne kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów, w tym odnośnie charakterystyki wyjściowej pod względem obecności lub braku antygeny HBeAg.

Wyniki analizy klinicznej odnośnie lekooporności zaczerpnięto z 16 randomizowanych prób klinicznych oraz publikacji z ich faz *extension*. 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(-).

Do analizy głównej efektywności klinicznej wnioskodawca włączył badania skuteczności i bezpieczeństwa tenofoviru, entekawiru, lamiwudyny, adefowiru. Należy jednak mieć na uwadze, iż w świetle zarówno obowiązującego jak i uzgodnionego PL jedyną dostępną dla pacjentów HBeAg(-) opcją alternatywną względem tenofoviru we wnioskowanej populacji jest lamiwudyna. Natomiast pozytywna rekomendacja Prezesa AOTM odnośnie stosowania entekawiru (Baraclude) u chorych na przewlekłe WZW B HBeAg(-) pozwala przypuszczać, iż potencjalnym komparatorem dla tenofoviru jest także powyższy lek. Natomiast wytyczne praktyki klinicznej poza powyższymi substancjami czynnymi wymieniają adefowir.

W związku z powyższym zdecydowano o dalszym szczegółowym przedstawianiu wyników dotyczących skuteczności, które pochodzą z badań obserwacyjnych poświęconych efektywności klinicznej tenofoviru w porównaniu z lamiwudyną i/lub entekawirem, jako analizę główną. Ponadto w AKL w ramach analizy weryfikacyjnej przedstawiono wyniki metanalizy sieciowej porównującej pośrednio tenofovir z innymi AN poprzez różne aktywne komparatory, a także placebo. W przypadku pozytywnej decyzji względem objęcia refundacją TDF zastąpi on LAM, konkurując jednocześnie z ETV, podczas gdy ADV prawdopodobnie nie będzie stosowany ze względu na wskazanie rejestracyjne, które umiejscawiają ADV w terapii WZW B podobnie jak jak lamiwudynę, tj. w sytuacji, gdy inne preparaty nie mogą być stosowane lub do terapii skojarzonej.

#### Ograniczenia badań włączonych do analizy wg wnioskodawcy:

[Redacted content]

#### **Dodatkowe ograniczenia badań zidentyfikowane przez AOTM:**

- brak komentarza odnośnie odmiennej dawki (300 mg) TDF w badaniach RCT TDF-102 i TDF-103 nie odpowiadającej dawce rejestracyjnej umieszczonej w PL,
- *de facto* badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej były prezentowane jedynie w populacji tureckiej,
- kryteria włączenia w pracach obserwacyjnych wykluczały się z kryteriami włączenia do PL – można przypuszczać, że część wyników dotyczy pacjentów w innym stanie klinicznym WZW B niż wnioskowany.

#### **3.4.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy**

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową oraz ilościową syntezę wyników, którą przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. W trakcie weryfikacji prowadzonej przez Agencję nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych oraz w obliczeniach dla punktów końcowych umieszczonych w AWA. Wynik metaanaliz przedstawiono w postaci wartości RR, natomiast w przypadku porównania pośredniego posłużono się wartościami OR oraz wartościami prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Istotnym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest konieczność wnioskowania o skuteczności TDF na podstawie porównania pośredniego, którego wyniki dotyczą *de facto* skuteczności w populacji ogólnej, zarówno HBeAg(-) jak i HBeAg(+), ponieważ odnaleziono dowody naukowe dla populacji HBeAg(-) nie pozwalają na utworzenie kompletnej sieci połączeń pomiędzy interwencjami, co wyklucza możliwość przeprowadzenia wnioskowania pośredniego w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych, m.in.: zaniku HBV DNA, serokonwersji w układzie HBsAg, normalizacji poziomu ALT oraz poprawy histologicznej.

Opisana powyżej heterogeniczność w kluczowych obszarach badań RCT włączonych do PS dotyczących metodologii, populacji, definicji punktów końcowych w znaczący sposób ogranicza wiarygodność wyników porównania pośredniego. Przeprowadzenie porównania pośredniego możliwe było w odniesieniu do redukcji poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji. Istotnym ograniczeniem porównania pośredniego na populacji ogólnej jest różnica efektywności klinicznej poszczególnych leków w populacjach HBeAg(-) oraz HBeAg(+), co może być istotnym czynnikiem zakłócającym.

Odnosnie analizy bezpieczeństwa ocenianej technologii lekowej opierano się także 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.

Konieczność przeprowadzenia metaanalizy sieciowej metodą MTC wnioskodawca argumentuje brakiem dostępnych danych klinicznych, które pozwoliły na identyfikację jednego wspólnego komparatora dla wszystkich ocenianych interwencji, co wyklucza zastosowanie metody Buchera dla porównania pośredniego. Powyższe działanie wynika jedynie z założeń *a priori* jakie powziął wnioskodawca chcąc w ramach AKL porównać TDF względem wszystkich AN. Jeśli w założeniach rozpatrzono by porównanie TDF z obecnie refundowaną technologią we wnioskowanym wskazaniu możliwe byłoby porównanie metodą Buchera LAM z TDF poprzez ADF. Takie posunięcie w przypadku obecnie jedynej refundowanej opcji terapeutycznej jest zasadne także w świetle jakości/siły dowodów otrzymanych z analizy MTC odnośnie skuteczności TDF, która jest w przeważającym stopniu niskiej i bardzo niskiej jakości (GRADE).

Obliczenia odnośnie metaanalizy oraz wykresy typu „forest plot” wykonano za pomocą programu Sophie v. 1.5.0. (HTA Consulting). Metaanalizę sieciową przeprowadzono z użyciem programu WinBugs14.

### 3.4.2. Wyniki analizy skuteczności

#### 3.4.2.1. Skuteczność leczenia TDF chorych na przewlekłe WZWB na podstawie randomizowanych badań klinicznych

##### **Porównanie pośrednie**

Autorzy AKL wnioskodawcy uznali za zasadne przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego metodą MTC w odniesieniu do jednego punktu końcowego, tj. zaniku HBV DNA poniżej progu detekcji. W ramach AKL wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie w dwóch wariantach; w pierwszym uwzględniono wszystkie odnalezione badania (analiza główna), natomiast w drugim (analiza wrażliwości) badania wykorzystujące metody detekcji DNA wirusowego, pozwalające na wykrycie HBV DNA <1000 kopii/ml.

Wyniki analizy głównej, uwzględniającej wszystkie dostępne dowody bez względu na zakładany próg detekcji wskazują, że szansa uzyskania zaniku HBV DNA po 48-52 tygodniach była najwyższa w grupie leczonej TDF w porównaniu do ADF, ETV oraz LAM. Istotny statystycznie wynik uzyskano jedynie w przypadku zestawienia TDF vs ADV.

**Tabela 16. Wyniki porównań pośrednich w odniesieniu do zaniku HBV DNA po 48-52 tyg. leczenia (AKL wnioskodawcy)**

Porównanie	Okres obserwacji [tyg.]	Analiza główna	Analiza wrażliwości
		OR [95% CI]	OR [95% CI]
TDF vs ADV	48-52	13,21 [1,94; 89,89]	13,03 [5,15; 32,93]
TDF vs ETV		2,99 [0,20; 43,61]	0,76 [0,17; 3,38]
TDF vs LAM		12,59 [0,94; 168,35]	2,63 [0,61; 11,39]

Ze względu na ograniczone wnioskowanie na podstawie ilościowego porównania pośredniego przeprowadzono porównanie jakościowe w ramach którego wyznaczono odsetek osób osiągających odpowiedź wirusologiczną rozumiana, jako zanik HBV DNA poniżej progu detekcji.

Podobnie odpowiedź w zakresie analizowanego punktu końcowego w krótszych okresach obserwacji wykazała najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania poziomu HBV DNA poniżej progu detekcji w grupie TDF, co może sugerować korzystny profil efektywności w odniesieniu do czasu uzyskania zaniku HBV DNA.

Natomiast wyniki analizy wrażliwości, w której uwzględniono badania oceniające zanik HBV DNA przy progu detekcji  $\geq 1000$  kopii/ml, były zbieżne wynikami analizy głównej (tabela 17). We wszystkich analizowanych punktach czasowych TDF generował najwyższy odsetek odnośnie prawdopodobieństwa zaniku HBV DNA, i który była najwyższy 48 tygodniach terapii, zarówno w populacji pacjentów HBeAg(-) jak i łącznej.

**Tabela 17. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej (zanik HBV DNA poniżej progu detekcji) - AKL wnioskodawcy**

Okres interwencji [tyg.]	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Populacja HBeAg(-)								
12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
24	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Okres interwencji [tyg.]	[redacted]				[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
48-52	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja łączna								
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
24	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
48-52	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 3.4.2.2. Analiza lekoopności

Wyniki odnośnie oceny występowania lekoopności związanej z terapią AN pochodzą z RCT i ich faz przedłużonych. Najdłuższy czas obserwacji wyniósł w jednym z badań 6 lat. Należy mieć na uwadze, iż prawdopodobieństwo wystąpienia lekoopności zwiększa się wraz z długością terapii lekiem przeciwwirusowym. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla TDF oraz LAM, jako komparatora odpowiadającego rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce.

Omawiany punkt końcowy raportowany był najczęściej w grupie leczonych LAM, która indukowała znaczną lekoopność już w pierwszym roku terapii (6,2 -27% pacjentów z lekoopnością), rosnącą wraz wydłużeniem czasu terapii. Po 5 latach odsetek lekoopności wzrastał do 70%. Natomiast dla terapii TDF nie odnotowano przypadków lekoopności w żadnym z uwzględnionych badań niezależnie od czasu obserwacji.

**Tabela 18. Występowanie lekoopności u pacjentów leczonych TDF oraz LAM (na podstawie AKL wnioskodawcy)**

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



podano dla populacji ogólnej za wyjątkiem badania Dogan 2012, gdzie uzyskane wyniki opisano dzielnie dla populacji pacjentów HBe(-) i HBe(+).

Odpowiedź wirusologiczną oceniano wg różnie zdefiniowanych progów detekcji, najczęściej w granicach <400 kopii/ml. Odnośnie porównania TDF vs LAM w badaniu Koklu 2013 wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność ocenianej interwencji względem zaniku HBV DNA po 12 miesiącach. Różnicy na korzyść TDF nie wykazano w badaniu Altinbas 2013, co mogło być spowodowane niższym niż zakładany w badaniu Koklu 2013 progami detekcji. Analiza wyników odnośnie odpowiedzi biochemicznej (normalizacji poziomu ALT) wykazała wyższą efektywność TDF w porównaniu z LAM po 12 miesiącach natomiast dla krótszych okresów leczenia skuteczność obu interwencji była porównywalna. Podobnie dla punktu końcowego serokonwersja HBsAg nie wykazano różnic między TDF a LAM.

Dla porównania TDF z ETV stwierdzono znamiennej statystycznie różnic pomiędzy TDF oraz ETV w odniesieniu normalizacji poziomu ALT, serokonwersji w układzie HBsAg. W badaniach Altinbas 2012 i Koklu 2013 raportowano pojedyncze przypadki serokonwersji HBsAg, które wystąpiły u pacjentów leczonych ETV oraz TDF. Analiza ilościowa wykazała porównywalną efektywność kliniczną obu interwencji w odniesieniu do zaniku HBV DNA w analizowanych punktach czasowych. TDF nie był też bardziej skuteczny niż ETV odnośnie redukcji redukcja HBV DNA  $\geq 1 \log_{10}$  kopii/ml.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności klinicznej TDF względem LAM i ETV dla zmiennych dyskretnych**

Badanie	Grupa	HBV DNA		ALT	HBsAg	ALT	
		Udane	Nieudane			Udane	Nieudane
Koklu 2013	LAM	100	0	100	100	0	0
	TDF	100	0	100	100	0	0
	LAM	100	0	100	100	0	0
	TDF	100	0	100	100	0	0
	LAM	100	0	100	100	0	0
Altinbas 2013	LAM	100	0	100	100	0	0
	TDF	100	0	100	100	0	0
	LAM	100	0	100	100	0	0
Dogan 2012	LAM	100	0	100	100	0	0
	TDF	100	0	100	100	0	0
Koklu 2012	LAM	100	0	100	100	0	0
	TDF	100	0	100	100	0	0
	LAM	100	0	100	100	0	0
	TDF	100	0	100	100	0	0
	LAM	100	0	100	100	0	0





lekooporności wirusa HIV oraz jednocześnie nie zaleca stosowania tenofoviru w terapii skojarzonej z adefowirem, ze względu na możliwe zaburzenia funkcjonowania nerek (zmiana treści ulotki),

- dokument MHRA z 2008 roku, w którym nie zaleca się stosowania tenofoviru w terapii skojarzonej z preparatami zawierającymi substancję czynną tenofovir (Truvada®, Atripla®) oraz z preparatem Takrolimus, ze względu na możliwe zaburzenia funkcjonowania nerek,
- ostrzeżenie EMA z 2005 roku o występowaniu rzadkich działań niepożądanych, których następstwem był zgon – kwasicy mleczanowej oraz zapalenia trzustki zdiagnozowanych u pacjentów stosujących równocześnie tenofovir z didanozyną w ramach terapii antywirusowej,
- ostrzeżenie z 2003 roku, w którym firma Gilead nie zaleca stosowania tenofoviru w terapii skojarzonej z didanozyną i lamiwudyną u pacjentów z infekcją HIV ze względu na częste niepowodzenie terapii oraz rozwój lekooporności związanej z wystąpieniem mutacji wirusa HIV.
- ostrzeżenie z 2003 roku, w którym firma GlaxoSmithKline nie zaleca stosowania tenofoviru w terapii skojarzonej z abakawirem i lamiwudyną ze względu na częste niepowodzenie terapii.

#### Informacje z ChPL produktu leczniczego

Zgodnie z treścią ChPL do występujących bardzo często AEs związanych z terapią tenofoviem należy: hipofosfatemia w następstwie zaburzeń czynności kanalików nerkowych bliższych, zawroty głowy, biegunka, wymioty, nudności, astenia, wysypka; często: zwiększona aktywność aminotransferaz, wzdęcia.

W ChPL TDF oraz w ulotce dla pacjenta podano szereg ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania tego preparatu odnośnie:

- równoczesnego podawanie innych produktów leczniczych łącznie z Vireadem (dydanozyna, inne produkty lecznicze wydalane przez nerki),
- możliwości wystąpienia zaburzeń pracy nerek (zalecana kontrola klirensu kreatyniny stężenie fosforanów w surowicy) i ich monitorowanie co cztery tygodnie podczas pierwszego roku leczenia fumaranem tenofoviru dizoproksylu, a następnie co trzy miesiące. U pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek, w tym u pacjentów, u których uprzednio podczas otrzymywania adefowiru dipiwoksylu wystąpiły objawy niepożądane ze strony nerek, należy rozważyć częstsze monitorowanie czynności nerek). co cztery tygodnie podczas pierwszego roku, a następnie co trzy miesiące. U pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek, w tym u pacjentów, u których uprzednio podczas otrzymywania adefowiru dipiwoksylu wystąpiły objawy niepożądane ze strony nerek, należy rozważyć częstsze monitorowanie czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stosowanie tenofoviru nie jest zalecane. Jeśli nie jest dostępne leczenie alternatywne, należy dostosować przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami i ściśle obserwować czynność nerek. Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego fumaran tenofoviru dizoproksylu stężenie fosforanów w surowicy wynosi < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) lub, gdy klirens kreatyniny obniżył się do < 50 ml/min, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu.
- wystąpienia kwasicy mleczanowej; Podczas stosowania analogów nukleozydów zaobserwowano kwasicę mleczanową, zazwyczaj w połączeniu ze stłuszczeniem wątroby. Takiego ryzyka nie można również wykluczyć przy stosowaniu tenofoviru. Objawy wczesne (objawowy nadmiar mleczanów) obejmują łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty oraz bóle brzucha), niespecyficzne pogorszenie samopoczucia, utratę łaknienia, utratę masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego [szybki i (lub) pogłębiony oddech] lub objawy neurologiczne (w tym osłabienie ruchowe). Kwasica mleczanowa ma wysoką śmiertelność i może występować razem z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek. Kwasica mleczanowa występowała zazwyczaj po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia. Jeśli pojawi się objawowy nadmiar mleczanów oraz kwasica metaboliczna lub mleczanowa, postępujące powiększenie wątroby lub gwałtownie wzrastająca aktywność aminotransferaz, należy zaprzestać leczenia analogami nukleozydów. Należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów pacjentom (szczególnie otyłym kobietom) z powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia schorzeń wątroby i stłuszczenia wątroby (włączając w to przyjmowanie niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni interferonem alfa oraz rybawiryną mogą stanowić grupę szczególnego ryzyka. Pacjentów z grup podwyższonego ryzyka należy ściśle nadzorować.
- możliwości zmniejszenia gęstości mineralnej kości. W 2012 roku wydano zalecenia kontroli gęstości mineralnej kości zarówno u dorosłych oraz dzieci, u których w przeszłości występowały patologiczne złamania kości lub występują dodatkowe czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy lub utraty tkanki kostnej.

• W 2011 roku dodano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia chorób autoimmunologicznych, które mogą pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia:

- choroba Gravesa,
- zapalenie wielomięśniowe,
- zespół Guillain-Barre.

W 2013 roku dodano ostrzeżenie, w którym nie zaleca się stosowania terapii skojarzonej z preparatem Stribild, zawierającym substancję czynną tenofovir.

### 3.5. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wyniki przeprowadzone w populacji łącznej obejmującej pacjentów HBeAg(+) oraz HBeAg(-) wskazują, iż TDF w porównaniu z innymi interwencjami stanowi opcję o wysokiej efektywności klinicznej. TDF pozwala uzyskać odpowiedź wirusologiczną zarówno w populacji ogólnej jak i HBeAg(-) z prawdopodobieństwem odpowiednio 86% i 93% po 48 tygodniach leczenia. Otrzymane odsetki były najwyższe w porównaniu do innych AN tj. ETV (76,7% i 90%), ADF (36%, 57%), LAM (53%, 72%).

Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują na wysoką barierę lekooporności TDF, a w szczególności w porównaniu z LAM. Dotychczas nie opisano przypadków wystąpienia lekooporności w trakcie terapii TDF, podczas gdy stosowanie LAM po roku leczenia wynosiło niespełna 15%, przekraczając wartość 70% po 5 latach.

W analizie bezpieczeństwa zarówno w porównaniu bezpośrednim TDF z ADF (RCT) oraz ETV i LAM (badania obserwacyjne) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie działań niepożądanych ocenianych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych. Przy ocenie poszczególnych działań niepożądanych, jedynie ryzyko wystąpienia nudności było znamienne większe w grupie TDF vs ADV (RR=3,36 [1,45; 7,81] na podstawie RCT). Natomiast ryzyko zmiany terapii z powodu działań niepożądanych było istotnie statystycznie wyższe w grupie LAM w porównaniu do TDF. W grupie przyjmującej LAM 28% pacjentów wymagało zmiany terapii - u 21 chorych zastosowano TDF, natomiast u pozostałych trzech ETV.

Zgodnie z treścią ChPL do występujących bardzo często AEs związanych z terapią tenofoviem należy: hipofosfatemia w następstwie zaburzeń czynności kanalików nerkowych bliższych, zawroty głowy, biegunka, wymioty, nudności, astenia, wysypka; często: zwiększona aktywność aminotransferaz, wzdęcia.

Stosując terapię TDF należy mieć na uwadze szczególne środki ostrożności odnośnie możliwości wystąpienia zaburzeń pracy nerek (zalecana kontrola klirensu kreatyniny stężenie fosforanów w surowicy), zmniejszenia gęstości mineralnej kości, ostrożności w stosowaniu innych terapii (dydanozyna, inne produkty lecznicze wydalane przez nerki).

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano 30 analiz ekonomicznych. W AWA zdecydowano się uwzględnić jedynie analizy ekonomiczne opublikowane w pełnych tekstach, które uwzględniają TDF i dotyczą populacji pacjentów z HbeAg(-) bądź łącznej populacji pacjentów z HbeAg (-) i HbeAg (+). Łącznie 8 analiz ekonomicznych (*Iannazzo 2013, Wiens 2013, Wu 2012, Dakin 2011, Dakin 2010, Jones 2011, Buti 2009*).

Wszystkie odnalezione prace dotyczyły analiz typu – CUA przeprowadzonych z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia medyczne. Na podstawie wyników ww. analiz można wnioskować, że TDF jest w porównaniu do AN niezależnie od statusu HBeAg i jest

Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><b>Iannazzo 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Roche Spa</p>	Włochy	<ul style="list-style-type: none"> <li>•TDF/ETV w WZW B</li> <li>•TDF/ETV w CC</li> <li>•I linia leczenia PEG-IFN, następnie ETV/TDF</li> <li>•I linia leczenia PEG-IFN, następnie ETV/TDF opóźnione do wystąpienia CC</li> </ul>	<p><b>Typ analizy:</b> CUA</p> <p><b>Perspektywa:</b> płatnik publiczny</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> 3,5% (koszty i efekty)</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> dożywotni</p> <p><b>Źródła danych:</b> opublikowane badania kliniczne</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•TDF w WZW B: 21,97 QALY</li> <li>•ETV w WZW B: 21,96 QALY</li> <li>•ICER (TDF w WZW B vs TDF w CC): 11 796,75 €/QALY</li> <li>•ICER (PEG-IFN+TDF vs TDF w WZW B): dominujący</li> <li>•ICER (PEG-IFN+TDF vs TDF w CC): 1 152,43 €/QALY</li> </ul> <p><b>Wnioski:</b> Strategie leczenia polegające na wczesnym podawaniu AN ( z lub bez PEG-IFN) generują najwyższe korzyści, opóźnione do wystąpienia CC podanie AN generuje mniejsze korzyści.</p>
<p><b>Wiens 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	Brazylia	<p>LAM ADV ETV LdT PEG-IFN-α Brak leczenia</p> <p>vs TDF</p>	<p><b>Typ analizy:</b> CUA</p> <p><b>Perspektywa:</b> perspektywa płatnika</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> 5% (koszty i efekty)</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> 40 lat</p> <p><b>Źródła danych:</b> opublikowane badania kliniczne</p>	<p><b>CUR</b> (TDF w HbeAg (-)): 385 \$/QALY</p> <p>TDF okazał się terapią dominującą w porównaniu do innych strategii terapeutycznych wybranych jako komparatory.</p>
<p><b>Wu 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Shanghai Pharmaceutical Association, Shanghai Government, School of Medicine (Shanghai Jiaotong University)</p>	Chiny	<p>ADV+LAM ADV ETV TDF</p> <p>vs brak leczenia</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci oporni na LAM</p>	<p><b>Typ analizy:</b> CEA, CUA</p> <p><b>Perspektywa:</b> płatnik</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> 3%</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> dożywotni</p> <p><b>Źródła danych:</b> opublikowane badania kliniczne</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ICER (brak leczenia vs TDF): 7 370,4 \$/QALY</li> <li>•ICER (brak leczenia vs ETV): 19 157,1 \$/QALY</li> <li>•ICER (brak leczenia vs ADV): 3 552,6 \$/QALY</li> <li>•ICER (brak leczenia vs ADV+LAM): 4 571,7 \$/QALY</li> </ul>
<p><b>Dakin 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Gilead Canada</p>	Kanada	TDF vs alternatywne AN	<p><b>Typ analizy:</b> CUA</p> <p><b>Perspektywa:</b> płatnika publicznego</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> 5% (koszty i efekty)</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b></p>	<p><b>Wyniki/ Wnioski:</b> I linia leczenia TDF u pacjentów z przewlekłym HBV generuje 6,85-9,39 QALY na pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•TDF vs LAM (LAM→TDF)* w I linii leczenia: 43 758-48 015 \$(Can)/ QALY</li> <li>•TDF w I linii leczenia dominuje nad ETV</li> <li>•LAM → TDF* efektywniejsze kosztowo od pozostałych strategii stosowanych po</li> </ul>



			<p>dożywotni (33-lata)^</p> <p><b>Źródła danych:</b> opublikowane badania kliniczne</p>	<p>wystąpieniu oporności na LAM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że TDF z 50% prawdopodobieństwem jest najbardziej kosztowo-efektywnym AN u pacjentów z przewlekłym HBV przy progu opłacalności 50 000 \$(Can)/QALY i potwierdziła, że stosowanie TDF daje najwyższe korzyści netto.</li> </ul>
<p><b>Dakin 2010</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wielka Brytania</p>	<p><b>TDF vs alternatywne AN</b></p>	<p><b>Typ analizy:</b> CUA</p> <p><b>Perspektywa:</b> płatnika publicznego</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> 3,5% (koszty i efekty)</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> dożywotni (42-lata)^</p> <p><b>Źródła danych:</b> opublikowane badania kliniczne</p>	<p><b>Wyniki/Wnioski:</b> TDF stosowany w I-iej linii leczenia u pacjentów z HBe (+) i HBe (-) generuje większe korzyści netto w porównaniu do pozostałych AN przy progu opłacalności 20 000£/QALY</p> <p><b>•TDF vs LAM (LAM→TDF)* w I linii leczenia:</b> ICER = 19 084 £/QALY</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TDF w I linii leczenia dominuje nad ETV; TDF wykazuje również „rozszerzoną dominację” względem ADV oraz innych strategii z wykorzystaniem ADV i ETV, oraz terapii kombinowanych do momentu wystąpienia oporności na LAM.</li> <li>• TDF w II linii leczenia u pacjentów z opornością na LAM również był efektywniejszy kosztowo od pozostałych terapii II linii.</li> </ul>
<p><b>Jones 2010</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> NICE ERG Report</p>	<p>Wielka Brytania</p>	<p><b>TDF LAM, ADV, ETV w monoterapii lub w połączeniu</b></p>	<p><b>Typ analizy:</b> CUA</p> <p><b>Perspektywa:</b> płatnik publiczny +płatnik prywatny</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> 3,5% (koszty i efekty)</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> dożywotni</p> <p><b>Źródła danych:</b> opublikowane badania kliniczne</p>	<p><b>ICER (TDF→LAM vs LAM→ TDF) u pacjentów z HbeAg(-):</b> 14 549 £/ QALY</p> <p><b>ICER (TDF→LAM vs LAM→ BSC) u pacjentów z HbeAg(-):</b> 18 547 £/ QALY</p> <p><u>Analiza probabilistyczna</u></p> <p>Prawdopodobieństwo, że TDF→LAM w populacji HbeAg(-) będzie efektywne kosztowo przy progach opłacalności 20 tys., 30 tys. i 50 tys. £ wynosi odpowiednio 48,0%, 42,4% i 8,9%. Natomiast dla TDF→TDF +LAM odpowiednio 1,1%, 34,9% i 45,7%.</p>
<p><b>Buti 2009</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Hiszpania</p>	<p>LAM ADV TDF ETV LdT } vs brak leczenia</p>	<p><b>Typ analizy:</b> CEA i CUA</p> <p><b>Perspektywa:</b> płatnika</p> <p><b>Dyskontowanie:</b> 3% (koszty i efekty)</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> dożywotni</p> <p><b>Źródła danych:</b> <i>Herdman 2006 (QALY)</i></p>	<p><b>Wyniki:</b> Stosowanie TDF u pacjentów z Hbe(-) jest tańsze i bardziej efektywne od stosowania LdT i ETV.</p> <p>Stosowanie TDF u pacjentów z Hbe(+) jest tańsze i bardziej efektywne od stosowania ETV, LdT i ADV.</p> <p><b>ICER &lt; 30 000€/QALY</b></p> <p><b>Wnioski:</b> TDF u pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV jest kosztowo-efektywny, co więcej porównując do innych dostępnych form leczenia powoduje oszczędności.</p>

\* po wystąpieniu oporności na LAM; ^ - określany na podstawie oczekiwanej długości życia; **AN** – analogi nukleotydów/ nukleozydów; **ADV** – adefowir; **CC** – wyrównana marskość wątroby; **ETV** – entekawir; **LdT** – telbivudyna; **PEG-IFN** – pegylovany interferon; **TDF** - tenofovir

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania tenofoviru (Viread) w I linii leczenia analogami nukleotydów/ nukleozydów pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZWB) i ujemnym oznaczeniem HBeAg.

## Technika analityczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy zawiera analizę kosztów-użyteczności (CUA). Przyjętą jednostką użyteczności są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki zostały przedstawione w formie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR) oraz współczynników kosztów-użyteczności (CUR). Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia wykorzystana w analizie CUA została określona na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Dodatkowo została przeprowadzona analiza kosztów efektywności (CEA). Przyjętą jednostkę efektywności są lata życia (LY). Wyniki CEA zostały przedstawione w formie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER) oraz współczynników kosztów-efektywności (CER).

Cena progowa została przedstawiona zarówno dla współczynników inkrementalnych (ICUR, ICER) jak i współczynników przedstawiających stosunek kosztów do efektów danej terapii (CUR, CER).

## Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano opłacalność stosowania następujących terapii:

Interwencja: tenofovir dizoproksylu (w postaci fumaranu) w dawce 245 mg

Komparatory:

- entekawir w dawce 0,5 mg;
- adefowir dipiwoksyli w dawce 10 mg;
- lamiwudyna w dawce 100 mg

## Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), której wyniki z uwagi na brak współpłacenia pacjentów za leki są jednocześnie wynikami dla wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów.

## Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (techniczny horyzont czasowy wynosi 60 lat) z uwagi na przewlekły charakter analizowanej jednostki chorobowej.

## Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5%, a efektów zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W analizie wrażliwości, uwzględniono 3 warianty dyskontowania: 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych, 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 5% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych.

## Koszty

W analizie uwzględniono wyłączenie bezpośrednie koszty medyczne. Pominięcie kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich uzasadniono przyjętą perspektywą analizy (perspektywa płatnika publicznego oraz łączna perspektywa płatnika publicznego i pacjentów). Wyodrębniono następujące kategorie kosztów:

- koszty interwencji: koszty leków oraz koszty monitorowania terapii
- koszty leczenia powikłań WZW B

Tabela 23. Źródła danych kosztowych

Dane	Źródło
Leki	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych <sup>5</sup> Wnioskodawca
Koszty monitorowania terapii	Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określania warunków zawierania realizacji umów z zakresu leczenia szpitalnego – programy zdrowotne (lekowe) <sup>6</sup>

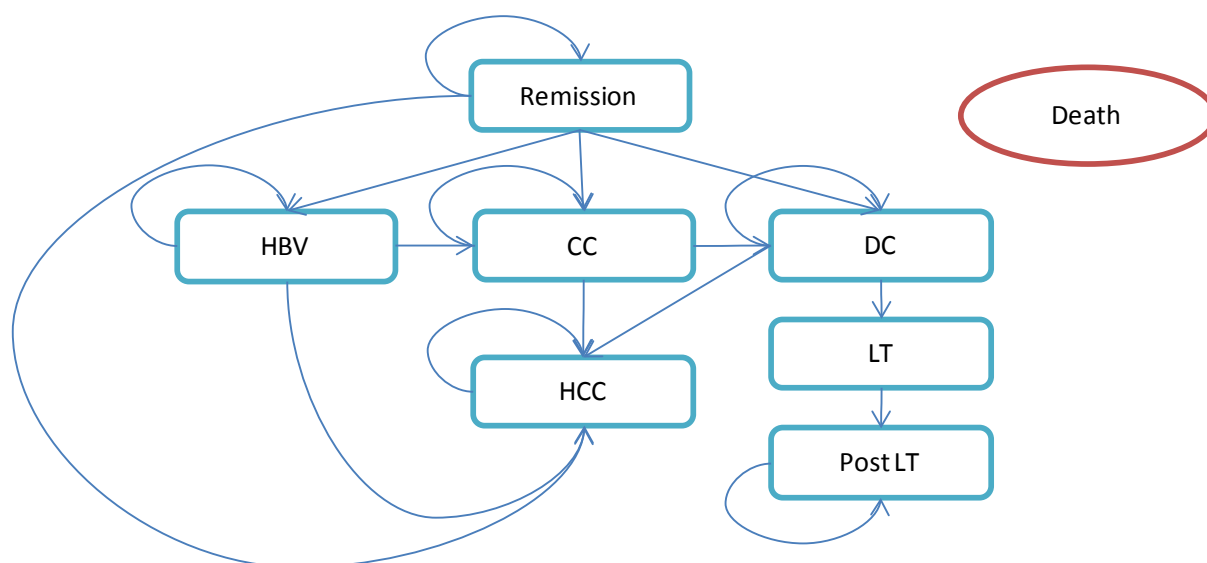
<sup>5</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_25102013.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf).

Dane	Źródło
Koszty leczenia powikłań	Publikacje Kaczor 2012 oraz Orlewska 2003
Koszty kolejnych linii leczenia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych <sup>1</sup>

W modelu nie uwzględniono kosztów kwalifikacji, kosztów podania leków oraz kosztów hospitalizacji. Koszty kwalifikacji uznano za koszty nieróżnicujące, koszty podania leku zaliczono do łącznych kosztów monitorowania terapii. Kosztów hospitalizacji nie uwzględniono z uwagi na brak danych umożliwiających wyodrębnienie liczby hospitalizacji w zależności od stosowanej interwencji.

### Model

Model Markova opierający się na symulacjach Monte-Carlo został zbudowany na potrzeby niniejszej analizy klinicznej. Model zawiera szereg zdefiniowanych stanów zdrowia odzwierciedlających przebieg przewlekłego WZWB. Model został zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel.



**Rysunek 1.** Struktura modelu Markowa przedstawiona w AE wnioskodawcy [CC – (ang. *Compensated Cirrhosis*) wyrównana marskość wątroby; DC (ang. *Decompensated Cirrhosis*) – niewyrównana marskość wątroby; HBV – (ang. *Hepatitis B Virus*) przewlekłe WZWB bez powikłań; HCC – (ang. *Hepatocellular Carcinoma*) rak wątrobowokomórkowy; LT – (ang. *Liver Transplant*) przeszczep wątroby]

**Tabela 24.** Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

Stan	Opis stanu
<b>HBV</b> (ang. <i>Hepatitis B Virus</i> ) przewlekłe WZWB bez powikłań	Pacjenci z przewlekłym WZWB bez powikłań, u których nie wystąpiła remisja choroby; pacjenci rozpoczynają symulację w tym stanie, w każdym kolejnym cyklu mogą pozostać w tym stanie, przejść do stanu remisja choroby lub do stanu CC bądź HCC
<b>CC</b> (ang. <i>Compensated Cirrhosis</i> ) wyrównana marskość wątroby	Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby; w każdym kolejnym cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub może rozwinąć się u nich niewyrównana marskość wątroby bądź rak wątrobowokomórkowy
<b>DC</b> (ang. <i>Decompensated Cirrhosis</i> ) niewyrównana marskość wątroby	Pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby; w każdym kolejnym cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie, może się u nich rozwinąć rak wątrobowokomórkowy lub może wystąpić konieczność przeprowadzenia przeszczepu wątroby
<b>HCC</b>	Pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym, w każdym kolejnym cyklu pacjenci mogą

<sup>6</sup> Zarządzenie Nr 42/2013/DGL - Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 sierpnia 2013 roku zmieniające zarządzenia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5618> (20.11.2013).

(ang. <i>Hepatocellular Carcinoma</i> ) rak wątrobowokomórkowy	pozostać w tym stanie lub może u nich wystąpić zgon
<b>remisja</b>	Pacjenci, u których nastąpiła remisja choroby; w każdym kolejnym cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub trafić do wszystkich zdefiniowanych powyżej stanów zdrowia
<b>LT</b> (ang. <i>Liver Transplant</i> ) przeszczep wątroby	Pacjenci, u których przeprowadzony jest przeszczep wątroby (możliwy jedynie po wcześniejszym wykształceniu niewyrównanej marskości wątroby); w kolejnym cyklu pacjenci przechodzą do stanu PostLT i pozostają w nim aż do zgonu.
<b>Death</b>	Stan pochłaniający, do którego pacjent może trafić w każdym cyklu modelu niezależnie od występującego wcześniej stanu zdrowia

### Kluczowe założenia modelu

- Populacja docelowa analizy obejmuje pacjentów z HbeAg(-) po niepowodzeniu terapii interferonem, tj. I linii leczenia przeciwwirusowego w ramach obecnie realizowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”.
- Jeden cykl wynosi 3 miesiące, po zakończeniu każdego cyklu sprawdzana jest odpowiedź na leczenie.
- W każdym cyklu możliwe jest wyłączenie jedno przejście pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia zdefiniowanymi w modelu.
- Zmiana w ścieżce terapeutycznej może nastąpić w 12 tygodniu, 24 tygodniu, w 48 tygodniu i po kolejnych półrocznych okresach leczenia:
  - w 12 tygodniu oceniana jest odpowiedź na leczenie (obniżenie poziomu HBV DNA o przynajmniej  $1\log_{10}$ ) – w przypadku braku odpowiedzi na leczenie następuje zamiana na kolejną linię terapii AN;
  - w 24 tygodniu terapia danym lekiem przeciwwirusowym może zostać przerwana w przypadku stwierdzenia lekooporności (scenariusz 0), bądź w przypadku stwierdzenia wykrywalnego poziomu HBV DNA (scenariusz 1);
  - w 48 tygodniu oraz w kolejnych półrocznych odstępach czasu następuje ponowna ocena odpowiedzi na leczenie – przerwanie terapii stosowanym lekiem przeciwwirusowym w przypadku stwierdzenia wykrywalnego poziomu HBV DNA (scenariusz 0), bądź przerwanie terapii niezależnie od wyniku dla lekooporności (scenariusz 2a), bądź przerwanie terapii tylko w przypadku stwierdzenia lekooporności (scenariusz 2b);
  - w półrocznych odstępach czasu sprawdzana jest lekooporność u pacjentów z wykrywalnym poziomem HBV DNA w półrocznych odstępach czasu - w przypadku stwierdzenia lekooporności terapia danym lekiem przeciwwirusowym jest przerywana;
  - zakończenie terapii w przypadku remisji choroby – uzyskanie w dwóch kolejnych oznaczeniach niewykrywalnego poziomu wirerii HBV DNA (po co najmniej rocznym okresie leczenia);
  - stwierdzenie nawrotu choroby – powrót do terapii lekiem, który spowodował u danego pacjenta remisję choroby;
- II linia leczenia – monoterapia AN innym niż dotychczas stosowany;
- III linia leczenia – terapia skojarzona dwoma lekami z grupy AN (możliwe kombinacje to te przedstawione w programie lekowym - analogu nukleozydowego z analogiem nukleotydydowym);
- Niepowodzenie terapii III linii (przy braku obecności powikłań WZWB B) – terapia przeciwwirusowa jest przerywana;
- W przypadku wystąpienia powikłań WZWB B terapia przeciwwirusowa nie jest przerywana – terapia ostatnią linią leczenia jest prowadzona dożywotnio;
- Po zakończeniu każdego z cykli istnieje możliwość wystąpienia powikłań WZWB B w postaci CC, DC, HCC i LT bądź zgonu.

Tabela 25. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartości (95%CI)			Źródło																									
<b>Podstawowe parametry modelowania</b>																													
Długość cyklu	3 msc																												
Próg opłacalności w warunkach polskich	111 381 PLN																												
Techniczny horyzont czasowy modelowania, w latach	60 lat																												
Marża hurtowa	Scenariusz 0: 6% Scenariusz 3: 5%																												
Stopa dyskontowa	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Scenariusz</th> <th>Efekty zdrowotne</th> <th>Koszty</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>3,5%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>4a</td> <td>0%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>4b</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>4c</td> <td>5%</td> <td>5%</td> </tr> </tbody> </table>			Scenariusz	Efekty zdrowotne	Koszty	0	3,5%	5%	4a	0%	5%	4b	0%	0%	4c	5%	5%											
	Scenariusz	Efekty zdrowotne	Koszty																										
	0	3,5%	5%																										
	4a	0%	5%																										
	4b	0%	0%																										
4c	5%	5%																											
<b>Ocena efektywności leczenia AN</b>																													
Obniżenie poziomu HBV DNA o przynajmniej 1 log <sub>10</sub>	Uwzględniony jedynie w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 9): TDF vs ETV (3 msc): 36/36 (100%) vs 19/19 (100%)			Dogan 2011																									
Zanik HBV DNA w I linii leczenia AN	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Czas do wystąpienia odpowiedzi</th> <th>TDF</th> <th>RR (ADV vs TDF) [CI95%]</th> <th>RR (ETV vs TDF) [CI95%]</th> <th>RR (LAM vs TDF) [CI95%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 msc</td> <td>53,90%</td> <td>0,53 [0,39; 0,71]</td> <td>0,91 [0,71; 1,16]</td> <td>0,58 [0,36; 0,92]</td> </tr> <tr> <td>6 msc</td> <td>82,62%</td> <td>0,58 [0,49; 0,7]</td> <td>0,99 [0,86; 1,14]</td> <td>0,91 [0,74; 1,12]</td> </tr> <tr> <td>9 msc</td> <td>86,18%</td> <td>0,68 [0,59; 0,78]</td> <td>1,00 [0,92; 1,09]</td> <td>0,91 [0,74; 1,12]</td> </tr> <tr> <td>12 msc</td> <td>89,73%</td> <td>0,68 [0,59; 0,78]</td> <td>1,00 [0,92; 1,09]</td> <td>0,78 [0,67; 0,9]</td> </tr> </tbody> </table>			Czas do wystąpienia odpowiedzi	TDF	RR (ADV vs TDF) [CI95%]	RR (ETV vs TDF) [CI95%]	RR (LAM vs TDF) [CI95%]	3 msc	53,90%	0,53 [0,39; 0,71]	0,91 [0,71; 1,16]	0,58 [0,36; 0,92]	6 msc	82,62%	0,58 [0,49; 0,7]	0,99 [0,86; 1,14]	0,91 [0,74; 1,12]	9 msc	86,18%	0,68 [0,59; 0,78]	1,00 [0,92; 1,09]	0,91 [0,74; 1,12]	12 msc	89,73%	0,68 [0,59; 0,78]	1,00 [0,92; 1,09]	0,78 [0,67; 0,9]	Przeгляд systematyczny w ramach AKL
Czas do wystąpienia odpowiedzi	TDF	RR (ADV vs TDF) [CI95%]	RR (ETV vs TDF) [CI95%]	RR (LAM vs TDF) [CI95%]																									
3 msc	53,90%	0,53 [0,39; 0,71]	0,91 [0,71; 1,16]	0,58 [0,36; 0,92]																									
6 msc	82,62%	0,58 [0,49; 0,7]	0,99 [0,86; 1,14]	0,91 [0,74; 1,12]																									
9 msc	86,18%	0,68 [0,59; 0,78]	1,00 [0,92; 1,09]	0,91 [0,74; 1,12]																									
12 msc	89,73%	0,68 [0,59; 0,78]	1,00 [0,92; 1,09]	0,78 [0,67; 0,9]																									
Zanik HBV DNA kolejnych liniach leczenia AN	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">II linia leczenia</th> </tr> <tr> <th>Czas do wystąpienia odpowiedzi</th> <th>Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 msc</td> <td>35,19%</td> </tr> <tr> <td>6 msc</td> <td>46,12%</td> </tr> <tr> <td>9 msc</td> <td>67,74%</td> </tr> <tr> <td>12 msc</td> <td>66,47%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">III linia leczenia</th> </tr> <tr> <th>Czas do wystąpienia odpowiedzi</th> <th>Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 msc</td> <td>28,41%</td> </tr> <tr> <td>6 msc</td> <td>45,61%</td> </tr> <tr> <td>9 msc</td> <td>70,97%</td> </tr> <tr> <td>12 msc</td> <td>72,40%</td> </tr> </tbody> </table>			II linia leczenia		Czas do wystąpienia odpowiedzi	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi	3 msc	35,19%	6 msc	46,12%	9 msc	67,74%	12 msc	66,47%	III linia leczenia		Czas do wystąpienia odpowiedzi	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi	3 msc	28,41%	6 msc	45,61%	9 msc	70,97%	12 msc	72,40%	Manolakopoulos 2007, Rapti 2007, Vassiliadis 2010, Yang 2008	
II linia leczenia																													
Czas do wystąpienia odpowiedzi	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi																												
3 msc	35,19%																												
6 msc	46,12%																												
9 msc	67,74%																												
12 msc	66,47%																												
III linia leczenia																													
Czas do wystąpienia odpowiedzi	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi																												
3 msc	28,41%																												
6 msc	45,61%																												
9 msc	70,97%																												
12 msc	72,40%																												
Lekooporność	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">I linia leczenia</th> </tr> <tr> <th>Okres czasu</th> <th>TDF</th> <th>LAM</th> <th>ADV</th> <th>ETV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I kwartał</td> <td>0,00%</td> <td>3,45%</td> <td>0,00%</td> <td>0,12%</td> </tr> <tr> <td>I rok</td> <td>0,00%</td> <td>22,33%</td> <td>0,00%</td> <td>2,39%</td> </tr> <tr> <td>Kolejne lata</td> <td>0,00%</td> <td>40,34%</td> <td>10,69%</td> <td>0,00%</td> </tr> </tbody> </table>			I linia leczenia					Okres czasu	TDF	LAM	ADV	ETV	I kwartał	0,00%	3,45%	0,00%	0,12%	I rok	0,00%	22,33%	0,00%	2,39%	Kolejne lata	0,00%	40,34%	10,69%	0,00%	<p><u>Badania:</u> ETV-027; ETV-901; ETV-027; ADV-438; TDF-102/TDF-103</p> <p><u>Publikacje:</u> Chan 2007; Marcellin 2004; Tassopoulos 1999</p>
I linia leczenia																													
Okres czasu	TDF	LAM	ADV	ETV																									
I kwartał	0,00%	3,45%	0,00%	0,12%																									
I rok	0,00%	22,33%	0,00%	2,39%																									
Kolejne lata	0,00%	40,34%	10,69%	0,00%																									

		II i III linia leczenia													
		Okres czasu	II linia leczenia	III linia leczenia											
		I kwartał	0,00%	0,00%	Vassiliadis 2010										
		I rok	8,29%	0,00%											
		Kolejne lata	13,25%	2,29%											
<b>Częstość występowania powikłań WZWB i nawrotów</b>															
Marskość wątroby	<p><b>Scenariusz 0 (podstawowy):</b> 12,16% (SE: 0,38%)  <b>Scenariusz 8a (minimalny):</b> 1,89%  <b>Scenariusz 8b (maksymalny):</b> 34,75%</p>				<p>Chen 2006 ,  Di Marco 2004,  Fattovich 2007,  Gaia 2004,  Sherman 1995,  Tong 2006,  Weissberg 1984,  Wong 2010,  Xu 2003,  Yu 1997</p>										
Nawrót choroby	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Okres czasu</th> <th>Prawdopodobieństwo nawrotu choroby</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I kwartał</td> <td>26,91%</td> </tr> <tr> <td>II kwartał</td> <td>16,01%</td> </tr> <tr> <td>III i IV kwartał</td> <td>13,86%</td> </tr> <tr> <td>Kolejne lata</td> <td>1,30%</td> </tr> </tbody> </table>		Okres czasu	Prawdopodobieństwo nawrotu choroby	I kwartał	26,91%	II kwartał	16,01%	III i IV kwartał	13,86%	Kolejne lata	1,30%			<p>Cho 2012,  Ha 2011,  Jeng 2013,  Liang 2011,  Liu 2011</p>
Okres czasu	Prawdopodobieństwo nawrotu choroby														
I kwartał	26,91%														
II kwartał	16,01%														
III i IV kwartał	13,86%														
Kolejne lata	1,30%														
<b>Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa (kwartalne) – pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia za wyjątkiem zgonu</b>															
Stan początkowy	Stan końcowy	Scenariusz podstawowy (scenariusz 0)	Scenariusz 6a (wariant minimalny)	Scenariusz 6b (wariant minimalny)	Źródło										
HBV DNA < 300 kopii/mL	CC	0,08%	0,08%	0,08%	Iloeje 2006										
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL	CC	0,25%	0,25%	0,28%											
HBV DNA < 300 kopii/mL	HCC	0,01%	0,01%	0,02%	Chen 2006										
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL	HCC	0,06%	0,06%	0,10%											
CC	DC	0,40%	0,40%	1,37%	Chen 2007, Fattovich 2007 Scenariusz 6b: Papatheodoridis 2011										
	HCC	0,56%	0,56%	0,90%											
DC	HCC	0,90%	0,56%	2,65%	Papatheodoridis 2011, Chan 2004, Chen 2007, Fattovich 2002										
	LT	0,07%	0,07%	0,07%		Dakin 2010, GUS, Poltransplant									
<b>Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa (kwartalne) – pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia i zgonem</b>															
Stan początkowy	Stan końcowy	Scenariusz podstawowy (scenariusz 0)	Scenariusz 7a (wariant minimalny)	Scenariusz 7b (wariant minimalny)	Źródło										

HBV DNA < 300 kopii/mL	zgon	0,15%	0,15%	0,19%	Iloje 2007 Scenariusz 7b: GUS	
HBV DNA ≥ 300 kopii/mL	zgon	0,12%	0,12%	0,19%		
CC	zgon	0,44%	0,16%	0,98%	Iloje 2007 Scenariusz 7b: Tong 2006	
DC	zgon	5,45%	2,88%	5,45%	Ma 2008, De Jongh 1992	
HCC	zgon	4,32%	4,32%	4,32%	Chan 2012	
LT	zgon	6,60%	6,60%	6,60%	Krawczyk 2012	
PostLT	zgon	1,14%	0,82%	1,14%	ELTR Scenariusz 7a: Poltransplant	
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>						
Stan zdrowia		Analiza podstawowa średnia [CI95%]		Analiza wrażliwości średnia		
Przewlekłe WZW B		0,77 [0,76–0,79]		0,92		
CC		0,80 [0,79–0,82]		0,88		
DC		0,35 [0,33–0,37]		0,73		
HCC		0,41 [0,39–0,43]		0,81		
Po LT - pierwszy rok		0,65 [0,63–0,67]		0,84		
Po LT - kolejne lata		0,76 [0,75–0,78]				
Remisja		0,91 [0,90–0,92]		1,00		
Brak leczenia		0,77 [0,76–0,79]		0,92		
<b>Koszty leków (marża hurtowa = 6%)</b>						
Substancja czynna (nazwa i opakowanie), Kod EAN		Liczba dawk	Urzędowa CZN	Cena hurtowa brutto/ Limit	Poziom odpłatności	Źródło
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Adefoviri dipivoxilum (Hepsera, tabl., 10 mg), 5909990009596		30	1 680,00 zł	1 923,26 zł	bezpłatne	Wykaz leków refundowanych
Entecavirum (Baraclude, tabl., 0,5 mg), 5909990619177		30	1 550,00 zł	CHB:1 774,44 zł Limit: 887,22 zł	bezpłatne	
Entekavirum (Baraclude, tabl., 1 mg), 5909990619191		30	1 550,00 zł	1 774,44 zł	bezpłatne	
Lamivudinum (ZEFFIX, tabl. powł., 100 mg), 5909990479610		28	208,98 zł	239,24 zł	bezpłatne	
<b>Koszty leków uwzględnione w AE</b>						
Substancja	Marża 6% (scenariusz 0) [PLN]		Marża 5% (scenariusz 3) [PLN]		Źródło	
	płatnik	pacjent	płatnik	pacjent		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
ADV	1923,26	0,00	1 905,12	0,00	Wykaz leków refundowanych	
ETV	1774,44	0,00	1 757,70	0,00		
LAM	239,24	0,00	236,98	0,00		
<b>Koszty kwartalne terapii</b>						
Substancja	Marża 6% (scenariusz 0) [PLN]		Marża 5% (scenariusz 3) [PLN]		Źródło	
[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	

ADV	5 849,92	5 794,74	Wykaz leków refundowanych		
ETV	5 397,26	5 346,34			
LAM	779,67	772,30			
<b>Koszty kwartalne II i III linii leczenia AN</b>					
Linia leczenia	Uwzględnione terapie	Marża 6% (scenariusz 0) [PLN]	Marża 5% (scenariusz 3) [PLN]	Źródło	
II linia leczenia	ETV, ADV, TDF			Średni koszt AN stosowanych w I linii leczenia	
III linia leczenia	TDF+ETV, TDF+LAM, ADV+LAM, ADV+ETV				
<b>Kwartalne koszty monitorowania terapii AN</b>					
Kod	Nazwa	Liczba punktów	Wycena punktu [PLN]	Kwartalny koszt terapii [PLN]	Źródło
5.08.08.0000001	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZWB typu B lamitudyną	48	52	624	Zarządzenie Nr 42/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
5.08.08.0000004	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego WZWB typu B adefovirem lub entecavirem lub tenofovirem	45	52	585	
<b>Kwartalne koszty monitorowania II i III linii leczenia</b>					
Linia leczenia		Kwartalny koszt terapii [PLN]			Źródło
II linia leczenia AN		585,0 PLN			Średni koszt monitorowania terapii ETV, ADV, TDF w I linii leczenia
III linia leczenia AN		604,5 PLN			
<b>Roczny koszt monitorowania pacjentów wyłączonych z programu lekowego</b>					
Kategoria kosztów	Pacjenci nieleczeni	Pacjenci z remisją choroby		Źródło	
Finansowanie	stawka kapitacyjna lekarza POZ	opieka specjalistyczna		Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	
Częstotliwość wykonywania badań	kwartał	pół roku			
Koszt badań	w ramach stawki kapitacyjnej	170 PLN			
Koszt roczny monitorowania pacjentów	96 PLN	340 PLN			
Koszt kwartalny monitorowania	24 PLN	85 PLN			
<b>Koszty leczenia powikłań</b>					
Stan zdrowia	Koszty roczne [PLN]	Koszty kwartalne [PLN]		Źródło	
CC	2 881,25	720,31		Kaczor 2012, Orlewska 2003	
DC	29 896,00	7 474,00			
HCC	42 696,50	10 674,13			
LT	200 000,00				
Po LT – pierwszy rok	33 365,50	8 441,38			
Po LT – kolejne lata	29 740,50	7435,13			

## Walidacja modelu

Wnioskodawca przedstawił opis walidacji modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. Walidacja wewnętrzna polegała na analizie wyników symulacji dla parametrów skrajnych, testowaniu powtarzalności wyników oraz analizie składniowej kodu źródłowego. Natomiast, walidacja zewnętrzna modelu polegająca na ocenie zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z wynikami badań empirycznych nie była możliwa, ponieważ nie zidentyfikowano badań, których wyniki umożliwiałyby przeprowadzenie takiego porównania. Błędy wykryte w trakcie walidacji modelu zostały poprawione. Ponadto, porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu



systematycznego i stwierdzono, [redacted]  
[redacted] Za prawdopodobne przyczyny uznano różnice w założeniach dotyczących prawdopodobieństwa występowania powikłań i zgonu oraz różnice w przyjętych wartościach użyteczności stanów zdrowia. Jakkolwiek, wyniki uzyskane w AE znajdowały się w przedziałach ufności zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach AKL. Wszelkie ograniczenia AKL przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Modelowanie oparto na efektywności interwencji w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych oraz ich relacji ze śmiertelnością i ryzykiem występowania komplikacji.
- Z uwagi na dostępność danych klinicznych w analizie przyjęto założenie, że efektywność terapii w zakresie zaniku HBV DNA w kolejnych latach terapii jest równa efektywności osiągniętej po pierwszym roku leczenia.
- Odnalezione dane kliniczne nie pozwoliły na zróżnicowanie efektywności kolejnych linii leczenia AN w zależności od pierwszej linii terapii. W konsekwencji uwzględnienia skumulowanych wartości efektywności (niezależnych od stosowanej terapii), dane kosztowe dla leków w drugiej i trzeciej linii zostały uśrednione.
- 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 niemedyceńskich i kosztów pośrednich.
- W ramach przeszukania danych nie odnaleziono informacji dotyczących stopnia współpłacenia pacjentów za leki stosowane w leczeniu powikłań przewlekłego WZW B uwzględnionych w analizie. W związku z tym nie uwzględniono współpłacenia
- 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.
- W analizie w przypadku pacjentów, u których wystąpiła remisja lub u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne, jedynym naliczanym kosztem jest monitorowanie stanu zdrowia pacjentów.
- Koszty leczenia powikłań oszacowano na podstawie wyników badań dotyczących WZW C.”
- „Ze względu na niepełne dane odnośnie spadku HBV DNA o przynajmniej 1 log<sub>10</sub>, odpowiedź na leczenie w 12 tygodniu terapii modelowano na podstawie danych dotyczących wystąpienia lekooporności.”

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. 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?	?	Nie określono średniego wieku pacjentów z modelowej populacji i nie przedstawiono argumentów za przyjętym 60-letnim technicznym horyzontem czasowym. Pozostałe cechy modelowej populacji pacjentów zostały opisane.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	

Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Leki z grupy AN dla pacjentów z WZW B są wydawane bezpłatnie w związku z czym wyniki dla perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów jest w tym wypadku jednakowe jak w przypadku perspektywy płatnika.
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?	NIE	W AKL nie wykazano wyższości ocenianej technologii nad innymi AN w zakresie punktów końcowych powszechnie używanych do oceny skuteczności terapii w przedmiotowym wskazaniu. Wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego obarczone jest wysokim błędem (wyniki AKL odnośnie porówna pośredniego nie zostały wykorzystane w AE). Natomiast dowody pochodzące z badań obserwacyjnych nie wskazują jednoznacznie na wyższość TDF nad innymi opcjami.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (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	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	

\* - 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 AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Pierwotna wersja modelu przekazana przez wnioskodawcę nie umożliwiała edycji kluczowych wartości. Po zmianach dokonanych w kodzie VBA przez analityków Agencji model w dalszym ciągu pozostaje niedostosowany. Ograniczenia wynikające z kodu VBA modelu istotnie ograniczały możliwość przeprowadzenia pełnej weryfikacji modelu. Dlatego też przeprowadzono oddzielną symulację dla analizy deterministycznej [redacted] i probabilistycznej [redacted]. Z uwagi na zbyt długi czas oczekiwania na wyniki symulacji dla analizy probabilistycznej, przekraczające okres 24h, odstąpiono od weryfikowania analizy probabilistycznej.

Ponadto, z opisu przedstawionego przez wnioskodawcę w AE nie wynika jednoznacznie czy model został stworzony de novo na potrzeby niniejszej analizy czy też jedynie zaadaptowany do warunków polskich. Jeżeli był to model dostosowywany do warunków polskich to nie przedstawiono sposobu jego adaptowania. Należy również zauważyć, że w modelowaniu została wykorzystana inna cena zbytu netto za produkt leczniczy Viread niż ta zaproponowana we wniosku refundacyjnym, [redacted]. Wyniki obliczeń z wykorzystaniem ceny przedstawionej we wniosku refundacyjnym zawarto w obliczeniach własnych Agencji (patrz: 4.5.4).

Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy wartościami przedstawionymi w opisie analizy a wartościami wprowadzonymi do modelu, jak również rozbieżności pomiędzy wartościami wejściowymi i założeniami dotyczącymi sposobu i poziomu finansowania a aktualnym stanem finansowania.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania tenofoviru z refundowanymi lekami przeciwvirusowymi stosowanymi w WZWB, tj. entekawirem, lamiwudyną i adefowirem, w zakresie zestawienia kosztów oraz ich różnicy, a także współczynników ICUR.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) wykazały, że stosowanie tenefowiru pozwala na [redacted]  
[redacted] W związku z czym w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru terapia tenefowirem okazała się [redacted] (patrz: Tabela 27, Tabela 28 i Tabela 29).

**Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania TDF z ETV, LAM i ADV w dożywotnim horyzoncie czasowym**

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

**Tabela 28. Zestawienie kosztów dla porównania TDF z ETV, LAM i ADV w dożywotnim horyzoncie czasowym**

Kategoria kosztów	TDF	ETV	LAM	ADV
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>				
Koszty leków [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty II linii leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt III linii leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia CC [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia DC [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia HCC [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty LT [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia po LT [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty łączne [PLN]</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Parametr	vs ETV	vs LAM	vs ADV
Różnica wyników zdrowotnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>			
Różnica kosztów [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted] czyli na poziomie obowiązującym od 1 stycznia 2014 roku.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej z uwzględnieniem marży na poziomie 6% i proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Viread w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru wynosi odpowiednio [redacted]  
[redacted] Tymczasem, w wariantcie 3 analizy wrażliwości przyjmującym wartość marży hurtowej na poziomie 5% i przy proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN cena progowa zbytu netto w porównaniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru wynosi odpowiednio [redacted]

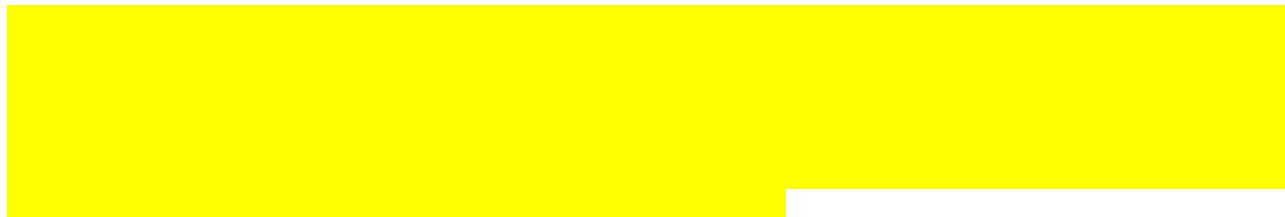
Z uwagi na fakt, że [redacted], w związku z czym zachodzi art. 13 ustawy o refundacji wnioskodawca zobowiązany jest do przedstawienia "urzędowej ceny zbytu leku [...] skalkulowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania". Dlatego też, progowe ceny zbytu netto zostały wyznaczone również dla współczynników CUR. Progowa cena zbytu netto dla produktu leczniczego Viread względem entekawiru, lamiwudyny i adefowiru przy marży hurtowej przyjętej na poziomie 6% wynosi odpowiednio [redacted] a przy poziomie marży hurtowej 5% odpowiednio [redacted]

Tabela 30. Oszacowane w AE wnioskodawcy wartości ceny progowej dla ICUR i dla CUR przy porównaniu TDF z ETV, LAM i ADV w dożywotnim horyzoncie czasowym

Cena progowa	TDF vs ETV	TDF vs LAM	TDF vs ADV
<b>Marża 6%</b>			
Cena progowa dla CUR [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa dla ICUR [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Marża 5 %</b>			
Cena progowa dla CUR [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa dla ICUR [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

##### Jednokierunkowa analiza wrażliwości



##### Analiza probabilistyczna



Tabela 31. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania TDF vs ETV, LAM i ADV w dożywotnym horyzoncie czasowym; jednostka efektywności - QALY

Rozkład wyników	TDF vs ETV	TDF vs LAM	TDF vs ADV
<b>I ćwiartka</b> (terapia droższa i skuteczniejsza)			
<b>II ćwiartka</b> (terapia droższa i mniej skuteczna)			
<b>III ćwiartka</b> (terapia tańsza i mniej skuteczna)			
<b>IV ćwiartka</b> (terapia tańsza i skuteczniejsza)			

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na zidentyfikowane nieprawidłowości w wartości ceny zbytu netto wprowadzonej do modelu wnioskodawcy, [redacted], oraz zmiany urzędowej ceny zbytu lamiwudyny na obowiązującym od 1 stycznia 2014 wykazie leków refundowanych<sup>7</sup> (210,60 PLN w miejsce 225,70 PLN), podjęto decyzję o przeprowadzeniu obliczeń korygujących. Ponadto, uwzględniono obowiązującą od 1 stycznia 2014 roku marżę hurtową w wysokości 5%. W modelu wnioskodawcy skorygowano wartości wejściowe, uzyskane wartości przedstawiono w poniższych tabelach (patrz: Tabela 32, Tabela 33, Tabela 34).

Przeprowadzone obliczenia własne nie zmieniają wnioskowania odnośnie opłacalności TDF, w dalszym ciągu pozostaje ona [redacted] ETV, LAM i ADV. Oszacowana cena progowa zbytu netto dla produktu leczniczego Viread dla ICUR w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru wynosi odpowiednio [redacted]. Ceny te nieznacznie różniły się od cen progowych oszacowanych w analizie wnioskodawcy.

Z uwagi na fakt, że w ramach AWA nie zidentyfikowano RCT dowodzących wyższości Vireadu nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzi art. 13 ustawy o refundacji i wnioskodawca zobowiązany jest do przedstawienia "urzędowej ceny zbytu leku [...] skalkulowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania". Dlatego też, progowe ceny zbytu netto zostały wyznaczone również dla współczynników CUR. Progowa cena zbytu netto dla produktu leczniczego Viread względem entekawiru, lamiwudyny i adefowiru wynosi odpowiednio [redacted].

<sup>7</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.  
[http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_l1r\\_23122013.pdf](http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_l1r_23122013.pdf)

Tabela 32. Oszacowane przez Agencję wartości CUR w dożywotnym horyzoncie czasowym

	TDF	ETV	LAM	ADV
Koszty [PLN]				
QALY				
CUR [PLN/QALY]				

Tabela 33. Wyniki dla analizy ekonomicznej dla symulacji przeprowadzonej przez Agencję na modelu wnioskodawcy

Parametr	vs ETV	vs LAM	vs ADV
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG:	QALYG:	QALYG:
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [zł/QALYG]			

Tabela 34. Oszacowana przez Agencję cena progowa dla ICUR i dla CUR przy porównaniu TDF z ETV, LAM i ADV w dożywotnym horyzoncie czasowym

Cena progowa	TDF vs ETV	TDF vs LAM	TDF vs ADV
Cena progowa dla CUR [PLN]			
Cena progowa dla ICUR [PLN]			

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania tenofoviru (Viread) w I linii leczenia analogami nukleotydów/ nukleozydów pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZWB B) i ujemnym oznaczeniem HBeAg.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy płatnika publicznego, będącej równocześnie wspólną perspektywą płatnika i pacjentów, w dożywotnym horyzoncie czasowym. Za jednostkę użyteczności przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Porównano opłacalność stosowania tenofoviru w I linii leczenia względem refundowanych komparatorów, tj. entekawiru, lamiwudyny oraz adefowiru. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne związane z kosztami leków, kosztami monitorowania leczenia oraz kosztami leczenia powikłań WZWB B.

Wyniki CUA wykazały, że stosowanie tenofoviru pozwala na [redacted], mierzonych zarówno w QALY jak i w LYG, [redacted] w porównaniu do komparatorów. W związku z czym w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru terapia tenofowirem okazała się być [redacted]

Dla wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej z uwzględnieniem marży na poziomie 5%, obowiązującej od 1 stycznia 2014 roku, oraz przy proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Viread w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru oszacowana przez wnioskodawcę wynosi odpowiednio [redacted]

Z uwagi na fakt, że analiza kliniczna nie zawiera RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w związku z czym zachodzi art. 13 ustawy o refundacji, progowe ceny zbytu netto zostały wyznaczone również dla współczynników CUR. Progowa cena zbytu netto dla produktu leczniczego Viread względem entekawiru, lamiwudyny i adefowiru przy marży hurtowej przyjętej na poziomie 5% wynosi odpowiednio [redacted]

[REDAKTED]

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono również analizę probabilistyczną, której wyniki wykazały, że prawdopodobieństwo iż terapia TDF będzie [REDAKTED]

Z uwagi na zidentyfikowane nieprawidłowości w wartości ceny zbytu netto wprowadzonej do modelu wnioskodawcy, [REDAKTED], oraz zmiany urzędowej ceny zbytu lamiwudyny na obowiązującym od 1 stycznia 2014 wykazie leków refundowanych (210,60 PLN w miejsce 225,70 PLN), podjęto decyzję o przeprowadzeniu obliczeń korygujących. Ponadto, uwzględniono obowiązującą od 1 stycznia 2014 roku marżę hurtową w wysokości 5%.

Przeprowadzone obliczenia własne nie zmieniają wnioskowania odnośnie opłacalności TDF, w dalszym ciągu pozostaje ona [REDAKTED]. Oszacowana cena progowa zbytu netto dla produktu leczniczego Viread dla ICUR w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru wynosi odpowiednio [REDAKTED]. Z uwagi na fakt, że w ramach AWA również nie zidentyfikowano RCT dowodzących wyższości Vireadu nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzi art. 13 ustawy o refundacji. Dlatego też, progowe ceny zbytu netto zostały wyznaczone również dla współczynników CUR. Progowa cena zbytu netto dla produktu leczniczego Viread względem entekawiru, lamiwudyny i adefowiru wynosi odpowiednio [REDAKTED]

Na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych można wnioskować, że [REDAKTED] w porównaniu do innych AN niezależnie od statusu HBeAg i technologią [REDAKTED] w porównaniu do LAM.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tenofoviru w terapii pierwszoliniowej analogami nukleozydów/nukleotydów przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B) u pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg (HBeAg(-)).

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z przewlekłym WZW B z ujemnym oznaczeniem antygenu w układzie HBe (HBeAg(-)), u których dotychczas nie stosowano leczenia za pomocą AN.

Oszacowania liczebności populacji docelowej w wariantie podstawowym oparto o dane sprzedażowe; w analizie wrażliwości uwzględniono oszacowania w oparciu o raportowaną do PZH zachorowalność na WZWB oraz liczbę oczekujących na świadczenie w ramach PL, zgodnie z danymi NFZ.

W oparciu o dane sprzedażowe oraz dane zaczerpnięte z pracy Adamczyk 2012, wyznaczono najpierw liczbę pacjentów z przewlekłym WZW B, u których leczenie przeciwwirusowe rozpoczęto w latach 2013–2014. Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego założono, że u wszystkich pacjentów z tej populacji w pierwszej kolejności podejmuje się leczenie interferonami, a dopiero po roku (max czas trwania terapii IFN wynosi 48 tyg.), w przypadku nieskuteczności tej terapii, zmienia się ją na AN. W związku z powyższym terapia AN będzie miała miejsce w latach 2014 i 2015 dla wyznaczonej grupy pacjentów wchodzących do PL w latach 2013-2014. Odsetek pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów dotychczas nieleczonych AN oraz odsetek pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami wyznaczono na podstawie polskich badań obserwacyjnych i badania klinicznego Marcellin 2004.

W przypadku alternatywnych oszacowań, posłużono się danymi o zapadalności na przewlekłe WZW B z rejestracji prowadzonej przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (wariant A1) lub danymi z serwisu NFZ „Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej” (wariant A2), aby wyznaczyć liczbę pacjentów z przewlekłym WZW B, którzy kwalifikowaliby się do leczenia przeciwwirusowego w ramach PL w latach 2013–2014. Odsetek pacjentów z HBeAg(-) wśród pacjentów dotychczas nieleczonych AN oraz odsetek pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonem wyznaczono analogicznie jak w wariantie podstawowym.

Tabela 35. Źródła danych i etapy szacowania wielkości populacji docelowej

Wariant	Parametr	Wartość	Źródło	Prognoza		
				2013	2014	2015
podstawowy	Pacjenci z przewlekłym WZW B dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo	x	Dane sprzedażowe, Adamczyk 2012	1139	1257	x
	Pacjenci z przewlekłym WZW B i HBeAg(-) dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo	74,46%	Grabarczyk 2010, Kołakowska-Rzadzka 2010	848	936	x
	Pacjenci po niepowodzeniu terapii interferonami (I linia leczenia przeciwwirusowego)	81,00%	Marcellin 2004	x	687	758
A1	Pacjenci z przewlekłym WZW B dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo	x	danych NIZP PZH	1382	1551	x
	Kwalifikujący się do I linii leczenia przeciwwirusowego	74,46% i 81,00%	Grabarczyk 2010, Kołakowska-Rzadzka 2010, Marcellin 2004	x	833	935
A2	Pacjenci z przewlekłym WZW B dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo	76 osób/mc	Listy oczekujących NFZ	912	912	x



	<b>Kwalifikujący się do I linii leczenia przeciwwirusowego</b>	74,46% i 81,00%	Grabarczyk 2010, Kołakowska- Rzadzka 2010, Marcellin 2004	x	550	550
--	--	--------------------	---	---	-----	-----

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, przy czym, z uwagi na zakładany sposób finansowania TDF w ocenianej populacji pacjentów (program lekowy) wydatki z obu perspektyw są jednakowe (leki i świadczenia wykonywane w ramach programu lekowego są bezpłatne dla pacjentów).

### Horyzont czasowy

Analizę, przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym (czas obowiązywania decyzji refundacyjnej), przy założeniu refundacji od 1 stycznia 2014 roku.

### Kluczowe założenia

W analizie założono, iż, zgodnie ze stanem aktualnym, wszystkie leki, w tym tenofovir, będą finansowane ze środków publicznych w ramach istniejących, osobnych grup limitowych, a pacjent będzie je otrzymywał bezpłatnie.

Scenariusz istniejący (w analizie wnioskodawcy - aktualny) przygotowano w 2 wariantach: jeden z nich (opcja II) zakłada, że zgodnie z aktualnie obowiązującym PL leczenia WZWB, u wszystkich pacjentów z HBeAg(-) stosowana jest lamiwudyna, w drugim (opcja I) – wszyscy pacjenci HBeAg(-) otrzymują entekawir. Jak wyjaśnia wnioskodawca, entekawir uzyskał w dniu 23 września 2013 roku pozytywną rekomendację Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją w ramach programu lekowego dla pierwszej linii leczenia WZWB za pomocą AN u pacjentów HBeAg(-). W momencie wdrożenia rekomendowanych zmian w PL w życie, istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo wyparcia LAM przez ETV w rozważanym wskazaniu, ze względu na lepsze efekty kliniczne i opłacalność ETV względem LAM.

W scenariuszu nowym (w analizie wnioskodawcy – prognozowany) założono, iż w I linii leczenia przewlekłego WZWB za pomocą AN u wszystkich pacjentów stosowany będzie TDF. Dodatkowo, w wariantcie analizy wrażliwości (wariant B1), uwzględniono, że w I linii leczenia AN w populacji docelowej stosowane są TDF i ETV, w równych udziałach, co jest zgodne z zaleceniami Polskiej Grupy Ekspertów HBV.

Kolejne linie leczenia w każdym ze scenariuszy zaplanowano w podobny sposób: w II linii u pacjentów stosowana będzie uśredniona monoterapia AN (spośród leków ADV, ETV i TDF dotychczas niezastosowanych), a w III linii - uśredniona terapia skojarzona analogiem nukleotydowym i analogiem nukleozydowym (TDF+ ETV, TDF+LAM, ADV+LAM lub ADV+ETV).

Inne założenia:

- pacjenci będą włączani do leczenia w ramach programu lekowego równomiernie w kolejnych kwartałach roku;
- w analizie uwzględniono prawdopodobieństwo przejścia do kolejnych linii leczenia AN oraz do stanu remisji, braku leczenia (w przypadku wyczerpania wszystkich opcji terapeutycznych u pacjentów bez powikłań) lub zgonu, zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy ekonomicznej;
- odsetek pacjentów z powikłaniami przewlekłego WZWB: wyrównana marskość wątroby (CC), niewyrównana marskość wątroby (DC), rak wątrobowokomórkowy (HCC), przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej;
- uwzględnione rozkłady pacjentów (linie leczenia, stany zdrowia, działania niepożądane) różnicowano ze względu na lek zastosowany w I linii leczenia AN.

### Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, argumentując, iż jest to konsekwencją przyjętej perspektywy analizy - NFZ finansuje tylko procedury medyczne.

W analizie BIA, analogicznie jak w AE, uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków (TDF, ADV, ETV, LAM),
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,

- koszty leczenia powikłań przewlekłego WZWB (marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego) i ich następstw (przeszczepu wątroby).

Wszystkie założenia dotyczące szacowania uwzględnionych kosztów pochodzą z analizy ekonomicznej.

Koszty leków uwzględnione w analizie BIA są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1 listopada 2013. W WLR obowiązujących od 1 stycznia 2014 r. zmieniła się wycena lamiwudyny, co uwzględniono w obliczeniach własnych Agencji. Należy także zwrócić uwagę, iż w analizie, we wszystkich kalkulacjach, uwzględniono cenę TDF inną niż zaproponowana we wniosku refundacyjnym, co również skorygowano w obliczeniach własnych Agencji.

Tabela 36. Zestawienie parametrów kosztowych analizy BIA (wariant podstawowy)

Parametr	Wartość	Uwagi
Miesięczny koszt terapii AN w I linii leczenia	TDF	
	ADV	1 931,58
	ETV	1 782,11
	LAM	257,44
Miesięczny koszt terapii AN w II linii leczenia	po ETV	
	po LAM	
	po TDF	1 856,85
Miesięczny koszt terapii AN w III linii leczenia	po ETV	
	po LAM	
	po TDF	
Kwartałne koszty monitorowania terapii AN	LAM	624 zł
	TDF, ADV, ETV	585 zł
	II linia leczenia	585 zł
	III linia leczenia	605 zł
	Remisja	85 zł
	Brak leczenia	24 zł
Kwartałne koszty leczenia powikłań	CC	720 zł
	DC	7 474 zł
	HCC	10 674 zł
	Przeszczep wątroby	200 000 zł
	Okres po przeszczepie wątroby	7 888 zł

### Analiza wrażliwości

W jednokierunkowych analizach wrażliwości testowano wpływ na wydatki płatnika parametrów, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Warianty, w których wygenerowane zostały najmniejsze i największe wydatki inkrementalne to warianty: minimalny i maksymalny analizy BIA.

Tabela 37. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Opis
Liczebność populacji docelowej	A0	Liczbę pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe oszacowano na podstawie danych sprzedażowych otrzymanych od Zamawiającego oraz danych z pracy Adamczyk 2012.
	A1	Liczbę pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe oszacowano na podstawie danych NIZP-PZH o zapadalności na przewlekłe WZWB w Polsce.
	A2	Liczbę pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe oszacowano na podstawie danych z serwisu „Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej”.

Udziały AN w I linii leczenia w scenariuszu prognozowanym	B0	100% udziałów TDF.
	B1	Równe udziały TDF i ETV (50%).
Koszty II linii leczenia AN	C0	Średnie koszty terapii bez uwzględnienia leku zastosowanego w I linii i LAM.
	C1	Średnie koszty terapii lekiem wskazanym w zaleceniach PGE HBV.
Koszty leczenia powikłań	D0	Średnie koszty leczenia powikłań wyznaczone w horyzoncie czasowym analizy.
	D1	Średnie koszty leczenia powikłań wyznaczone w dożywotnym horyzoncie czasowym.
Wartości parametrów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej	E0	Rozkład pacjentów między kolejnymi liniami leczenia oraz stanami zdrowia (remisją, brakiem leczenia lub zgonem) modelowane na podstawie wyników analizy ekonomicznej.
	E1	Wartość maksymalna wyników inkrementalnych analizy BIA określona na podstawie analizy ekonomicznej.
	E2	Wartość minimalna wyników inkrementalnych analizy BIA określona na podstawie analizy ekonomicznej.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Prognozę liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie kompilacji danych sprzedażowych dostarczonych przez Zamawiającego, danych z badań obserwacyjnych i danych dotyczących skuteczności terapii interferonami w leczeniu przewlekłego WZWB. Uzyskane oszacowanie liczebności populacji docelowej ma charakter przybliżony i jest obarczone niepewnością wynikającą z różnorodności źródeł danych, ich jakości oraz zasadności przyjętych założeń. Wpływ przyjętego podejścia na wyniki analizy BIA został zbadany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.
- Ścieżka terapeutyczna w leczeniu przewlekłego WZWB B uwzględniona w analizie BIA odbiega od określonej w obowiązującym programie lekowym. [redacted].
- W analizie BIA szereg danych przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej. Z tego względu wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są ograniczeniami niniejszej analizy.
- W analizie przyjęto założenie, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu TDF w populacji docelowej będzie skutkować wykluczeniem możliwości zastosowania monoterapii LAM w leczeniu przewlekłego WZWB B. W rzeczywistości założenie to nie musi być spełnione. Jednocześnie uwzględnienie tego założenia pozwala na oszacowanie maksymalnych zmian w wydatkach płatnika wynikających z objęcia TDF refundacją w I linii leczenia AN u pacjentów z przewlekłym WZWB B.
- W analizie założono, że koszt terapii pacjenta w II linii leczenia AN odpowiada średniemu kosztowi monoterapii z zastosowaniem TDF, ADV lub ETV z wyłączeniem kosztu tego AN, który stosowany był w I linii leczenia, zaś koszt terapii pacjenta w III linii leczenia AN odpowiada średniemu kosztowi terapii skojarzonej analogu nukleotydowego i analogu nukleozydowego.
- Oszacowanie kosztów przeprowadzono w analizie na podstawie zasad wyceny świadczeń medycznych aktualnych na dzień zakończenia prac nad analizą. W przypadku zmiany w sposobie wyceny świadczeń medycznych wyniki analizy mogą ulec zmianie.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. 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	TAK	Między złożeniem wniosku refundacyjnego a oceną w AOTM opublikowano nowe WLR, wg których zmieniła się UCZ lamiwudyny, co uwzględniono w obliczeniach

punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?		własnych Agencji.
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?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	nd	
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	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W poniższej tabeli zestawiono oszacowania liczebności populacji docelowej. W wariantach podstawowym oszacowania oparto o dane sprzedażowe (przeliczone na pacjentolata), zaś w wariantach skrajnych posłużono się danymi o zachorowalności i kolejkach oczekujących na włączenie do PL.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	bd
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	<b>I linia leczenia AN WZWB:</b> Rok 1: 687 (550-833) rozpoczynających terapię AN Rok 2: 758 (550-935) rozpoczynających terapię AN
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	<b>5689</b> , w tym: • dorośli pacjenci z WZW B - 811 • pacjenci w wieku od 12 do 17 lat z WZW B - 0 • pacjenci z HIV-1 (dorośli i w wieku 12 do 17 lat)a - 4878
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	<b>I linia leczenia AN WZWB:</b> Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	<b>I linia leczenia AN WZWB:</b> na koniec roku 1: 685 (549 - 831) na koniec roku 2: 1084 (811 - 1330)

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej, u których rozpoczęto leczenie AN, w scenariuszu istniejącym I, wynosi 687 pacjentów w 2014 roku i wzrasta do 758 pacjentów w roku 2015. Liczba pacjentów stosujących I linię leczenia AN wyniesie 683 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1077 pacjentów na koniec 2015 roku, przy czym u żadnego z pacjentów nie będzie stosowany TDF. Całkowita liczba pacjentów, u których stosowana jest terapia AN (w dowolnej linii leczenia) wyniesie 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015 roku dla opcji.

Przy założeniu, że terapia AN w populacji docelowej rozpoczynana będzie od ETV, prognozowane wydatki płatnika na AN w populacji docelowej wynosić będą [redacted], w tym wydatki na leki stosowane w I linii leczenia AN wyniosą [redacted]. Wydatki płatnika na TDF stosowany w I linii leczenia AN w populacji docelowej wyniosą 0 PLN w każdym roku analizy. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia pacjentów z WZWB HBeAg (-) wyniosą około [redacted].

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący I [mln PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Koszty leków, w tym:		
I linia leczenia AN:		
TDF		
ADV		
ETV		
LAM		
II linia leczenia AN		
III linia leczenia AN		
Koszty monitorowania		
Koszty leczenia powikłań		
<b>ŁĄCZNIE</b>		

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej, u których rozpoczęto leczenie AN, w scenariuszu istniejącym II, wynosi również 687 pacjentów w 2014 roku i wzrasta do 758 pacjentów w roku 2015. Liczba pacjentów stosujących I linię leczenia AN wyniesie 649 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1036 pacjentów na koniec roku 2015, przy czym u żadnego z pacjentów w I linii leczenia nie będzie stosowana terapia TDF. Całkowita liczba pacjentów, u których stosowana jest terapia AN (w dowolnej linii leczenia) wyniesie 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1189 pacjentów na koniec 2015 roku.

Przy założeniu, że terapia AN w populacji docelowej rozpoczynana będzie od LAM, prognozowane wydatki płatnika na AN w populacji docelowej wynosić będą [redacted], w tym wydatki na leki stosowane w I linii leczenia AN wyniosą [redacted]. Wydatki płatnika na TDF stosowany w I linii leczenia AN w populacji docelowej wyniosą 0 PLN w każdym roku analizy. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia pacjentów z WZWB HBeAg (-) wyniosą około [redacted].

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący II [mln PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Koszty leków, w tym:		
I linia leczenia AN:		
TDF		
ADV		
ETV		
LAM		
II linia leczenia AN		
III linia leczenia AN		
Koszty monitorowania		
Koszty leczenia powikłań		
<b>ŁĄCZNIE</b>		

W scenariuszu nowym, prognozowana liczba pacjentów, u których rozpoczęto leczenie AN, wynosi 687 pacjentów w 2014 roku i wzrasta do 758 pacjentów w roku 2015. Liczba pacjentów stosujących I linię leczenia AN wyniesie 685 pacjentów na koniec 2014 roku i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015

roku, przy czym wszyscy pacjenci otrzymają TDF. Całkowita liczba pacjentów, u których stosowana jest terapia AN (w dowolnej linii leczenia) wyniesie 685 pacjentów na koniec roku 2014 i wzrośnie do 1084 pacjentów na koniec 2015 roku.

Przy założeniu, że terapia AN w populacji docelowej rozpoczyna się od TDF, prognozowane wydatki płatnika na AN pacjentów w populacji docelowej wyniosą około [redacted], w tym wydatki na leki stosowane w I linii leczenia AN wyniosą [redacted]. Wydatki płatnika ponoszone na TDF w I linii leczenia AN w populacji docelowej wyniosą około [redacted]. Całkowite wydatki płatnika na leczenie pacjentów z WZWB HBeAg (-) wyniosą około [redacted].

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Koszty leków, w tym:		
I linia leczenia AN:		
TDF		
ADV		
ETV		
LAM		
II linia leczenia AN		
III linia leczenia AN		
Koszty monitorowania		
Koszty leczenia powikłań		
<b>ŁĄCZNIE</b>		

Wyniki inkrementalnej analizy BIA w opcji I, wskazują, iż podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu TDF ze środków publicznych (zakładając, że TDF zastąpi w I linii ETV) [redacted]. Wydatki ponoszone przez płatnika na leki stosowane w I linii leczenia AN [redacted], zaś wydatki na TDF w I linii leczenia AN [redacted].

Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia pacjentów z WZWB HBeAg (-) (uwzględniające koszty leków, monitorowanie terapii i leczenia powikłań) [redacted].

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy I [mln PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Koszty leków, w tym:		
I linia leczenia AN:		
TDF		
ADV		
ETV		
LAM		
II linia leczenia AN		
III linia leczenia AN		
Koszty monitorowania		
Koszty leczenia powikłań		
<b>ŁĄCZNIE</b>		

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji TDF w I linii leczenia AN pacjentów z WZWB HBeAg (-), przy założeniu zastępowania LAM, spowoduje [redacted] na leki [redacted]. Wydatki ponoszone przez płatnika na leki stosowane w I linii leczenia AN [redacted], zaś wydatki na TDF [redacted]. Całkowite wydatki płatnika związane z finansowaniem leczenia pacjentów z WZWB HBeAg (-) (uwzględniające koszty leków, monitorowanie terapii i leczenia powikłań) [redacted].

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy II [mIn PLN]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Koszty leków, w tym:		
I linia leczenia AN:		
TDF		
ADV		
ETV		
LAM		
II linia leczenia AN		
III linia leczenia AN		
Koszty monitorowania		
Koszty leczenia powikłań		
<b>ŁĄCZNIE</b>		

W wyniku przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opcji I stwierdzono, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej ma niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej (wariant A1 i A2) oraz udziałów leków w rynku w scenariuszu nowym (wariant B1).

W przypadku wyznaczenia liczebności populacji docelowej w oparciu o dane zachorowalności na WZWB z rejestru PZH (wariant A1), ma miejsce wzrost całkowitych wydatków ponoszonych przez płatnika w scenariuszu nowym o około 22% w każdym roku analizy. W przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z serwisu kolejkowego NFZ (wariant A2) mamy do czynienia ze spadkiem wydatków ponoszonych przez płatnika o około 20% w pierwszym i około 24% w drugim roku analizy. Wpływ obu wariantów na wydatki inkrementalne jest zbliżony.

Uwzględnienie proporcjonalnego rozpowszechnienia udziałów TDF oraz ETV w rynku leków w scenariuszu nowym wiąże się ze wzrostem o około 2% wydatków całkowitych oraz spadkiem o około 50% wydatków inkrementalnych w kolejnych latach analizy.

Wariant A1 można uznać za wariant minimalny, zaś wariant B1 - za maksymalny.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – analiza wrażliwości, opcja I [mIn PLN]

Wariant	Koszty leków		I linia AN		TDF		Wydatki całkowite	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Analiza podstawowa								
<b>Wariant A1 (min)</b>								
Wariant A2								
<b>Wariant B1 (max)</b>								
Wariant C1								
Wariant D1								
Wariant E1								
Wariant E2								

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opcji II wykazały, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej ma niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej (wariant A1 i A2).

W przypadku wyznaczenia liczebności populacji docelowej w oparciu o dane zachorowalności na WZWB z rejestru PZH (wariant A1), ma miejsce wzrost całkowitych wydatków ponoszonych przez płatnika w scenariuszu nowym o około 22% w każdym roku analizy. W przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej w oparciu o dane z serwisu kolejkowego NFZ (wariant A2) mamy do czynienia ze spadkiem wydatków ponoszonych przez płatnika o około 20% w pierwszym i około 24% w drugim roku analizy. Wpływ obu wariantów na wydatki inkrementalne jest zbliżony.

Wariant A1 można uznać za wariant maksymalny, zaś wariant A2 - za minimalny.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – analiza wrażliwości, opcja II [mIn PLN]

Wariant	Koszty leków		I linia AN		TDF		Wydatki całkowite	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Analiza podstawowa								
<b>Wariant A1 (max)</b>								
<b>Wariant A2 (min)</b>								

Wariant B1										
Wariant C1										
Wariant D1										
Wariant E1										
Wariant E2										

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Wykorzystując model wnioskodawcy, przeprowadzono obliczenia własne Agencji, po wprowadzeniu właściwej ceny zbytu netto dla tenofoviru, proponowanej we wniosku refundacyjnym, oraz aktualnej ceny urzędowej lamiwudyny, zgodnej z Obwieszczeniem MZ w sprawie WLR obowiązujących od 1 stycznia 2014 r.

Tabela 47. Wykaz parametrów analizy BIA wnioskodawcy zmienionych w obliczeniach własnych Agencji

Parametr	Analiza wnioskodawcy	Obliczenia własne Agencji	Uzasadnienie zmiany
CZN tenofoviru			CZN proponowana we wniosku i nowych WLR inna niż w analizach
UCZ lamiwudyny	225,7 PLN	210,6 PLN	Cena uległa zmianie w nowych WLR

W wyniku wprowadzonej korekty cen lamiwudyny i tenofoviru, w opcji I analizy BIA uzyskano nieco [redacted] w opcji II zaś nieco [redacted]

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne Agencji [mln PLN]

Scenariusz	Koszty AN		Koszty I linii AN		Koszty TDF		Koszty całkowite	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Scenariusz aktualny – opcja I								
Scenariusz aktualny – opcja II								
Scenariusz prognozowany								
Wydatki inkrementalne – opcja I								
Wydatki inkrementalne – opcja II								

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego tenofoviru w I linii leczenia analogami nukleozydów/nukleotydów przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz tożsamej płatnika publicznego i pacjenta, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty bezpośrednio medyczne, obejmujące koszty leków, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych, oszacowanych w analizie ekonomicznej. Wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe analogów nukleozydów/nukleotydów oraz, alternatywnie, na podstawie danych PZH o zapadalności na WZWB w Polsce i liczby pacjentów oczekujących na włączenie do programu lekowego, będących w posiadaniu NFZ.

Rozważano 2 opcje analizy BIA, w zależności od założeń dotyczących terapii zastępowanej przez tenofovir: lamiwudyny lub entekawiru. W przypadku całkowitego zastąpienia lamiwudyny przez tenofovir w I linii leczenia AN pacjentów z WZWB HBeAg (-), wydatki płatnika za świadczenia na leczenie tej populacji [redacted]. Zakładając, że tenofovir zastąpi w I linii entekawir, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu TDF ze środków publicznych [redacted]

Wydatki na TDF w I linii leczenia AN, w obydwu opcjach, [redacted]



---

W wyniku przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości stwierdzono, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej ma niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej (zmiana wyników o ok. 20%) oraz udziałów leków w rynku w scenariuszu nowym (ok. 50% spadek wydatków inkrementalnych w przypadku przejścia przez TDF tylko połowy rynku ETV).

W związku ze stwierdzonymi rozbieżnościami w cenach TDF i LAM uwzględnionych w analizie wnioskodawcy, z aktualnym stanem faktycznym i wnioskiem refundacyjnym, przeprowadzono obliczenia własne Agencji z wykorzystaniem dostarczonego modelu. W wyniku wprowadzonej korekty cen lamiwudyny i tenofoviru, w opcji I analizy BIA uzyskano nieco [redacted] w opcji II zaś nieco [redacted]


## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka





## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono uwagi dotyczące zapisów wnioskowanego programu lekowego jakie zgłosili eksperci w przedłożonych Agencji opiniach.

Tabela 49. Uwagi do zapisów PL przedłożonego do oceny – opinie ekspertów

Ekspert	Uwagi do zapisów PL
	<p>punkt 1 : "Kryteria kwalifikacji pkt. 3. Stwierdza się w niej, że:" lekiem I rzutu u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B (pzw B) , dotychczas nieleczonych, są interferony stosowane w monoterapii". W praktyce część chorych otrzymuje pegIFN, a pozostali lamiwudynę. Jest to podyktowane aktywnością choroby, jej zaawansowaniem i poziomem wirerii DNA HBV - te parametry decydują o wyborze leczenia.</p> <p>Wobec proponowanych zmian w projekcie programu lekowego sugeruję, aby treść tego punktu była następująca: "Lekami I rzutu w terapii pacjentów z pzw B, dotychczas nieleczonych są: pegylowany IFN alfa - 2a, tenofovir lub entekawir." Takie stanowisko jest zgodne z rekomendacjami towarzystw naukowych: europejskiego, amerykańskiego i polskiego. Wybór terapii będzie podyktowany programem lekowym, który powinien być oparty na przesłankach merytorycznych z uwzględnieniem aspektu ekonomicznego".</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak</b> Konsultant wojewódzki w dz. chorób zakaźnych</p>	<p>"Projekt zawiera liczne błędy. Przy czym niektóre z nich są bardzo poważne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ust. 1.1 zawiera zapis różnicujący kryteria kwalifikujące do terapii w zależności od statusu HBe i poziomu wirerii HBV. Jest to niezgodne z rekomendacjami EASL i PGE-HBV, a poza tym zdanie to zawiera błąd logiczny (nie należy stosować określenia „poziom wirerii HBV DNA” lecz „poziom wirerii HBV” lub po prostu „poziom HBV DNA). Dlatego tekst „poziom wirerii HBV DNA powyżej 2000 IU/mL dla osób HBeAg(-) i powyżej 20 000 IU/mL dla osób HBeAg(+)" powinien zostać zastąpiony następującym „poziom HBV DNA powyżej 2000 IU/mL niezależnie od statusu HBeAg"</li> <li>• Ust. 3 rozpoczynający się od słów: „Lekiem pierwszego rzutu ... są interferony..." stoi w sprzeczności z nazwą rozpatrywanego świadczenia „objęcie refundacją produktu leczniczego Viread (tenofovir disoproxil fumarate), tabletki powlekane 245 mg kod EAN 5909990009589; w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1) - rozszerzenie wskazań, zgodnie z projektem programu lekowego, o I linię leczenia pacjentów HBeAg (-)" gdzie zostało wyraźnie zapisane rozszerzenie stosowania analogów (tenofoviru) w pierwszej linii terapii, gdy tymczasem w proponowanym Projekcie tenofovir został umieszczony de facto w 2 linii leczenia.</li> <li>• Ust. 6.2 <u>stoi &gt;v sprzeczności z wiedza medyczną oraz rekomendacjami</u> EASL i PGE-HBV gdyż zgodnie z nimi analogi o dużej skuteczności powinny być stosowane na równych prawach niezależnie od statusu HBeAg. Rekomendacje te od dawna uznają 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. Z tego powodu ustęp 6.2 powinien zostać całkowicie usunięty, a treść ustępu 6.1 zmieniona jak następuje: „W przypadku niemożności zastosowania interferonów lub ich nieskuteczności należy rozważyć stosowanie entekawiru lub tenofoviru niezależnie od statusu HBeAg".</li> <li>• Ust. 6.5 nakazuje w sposób bezwzględny zmianę terapii w 48 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 może wystąpić nawet później niż po roku nawet przy stosowaniu silnych leków. Pomimo tego supresję wirerii udaje się potem utrzymać przez wiele lat. Tymczasem według proponowanego Programu, po 48 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. W mojej opinii w takim wypadku decyzja w większym stopniu powinna być pozostawiona lekarzowi. Tak więc proponuję zmianę końcowego zdania, które niezależnie od problemów merytorycznych zawiera słowo „wirogram" nie funkcjonujące w polskim piśmiennictwie medycznym oraz slangowe określenie „adherencja". Aktualne brzmienie: „W innym wypadku należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku wirogramu i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia" należy w mojej opinii zamienić na: „W innym wypadku można zmienić lek jeżeli wykazana zostanie oporność na dotychczasowe leczenie przy potwierdzonym jego przyjmowaniu zgodnie z zaleceniami lekarza". Dodatkowo należy zwrócić uwagę aby program sprawozdawczy SMTP prawidłowo interpretował zapisy o możliwości, a nie konieczności stosowania zmiany terapii. Niestety aktualnie SMTP w tym zakresie funkcjonuje niezgodnie z obowiązującym Programem Lekowym, a NFZ ignoruje wnioski lekarzy o skorygowanie funkcjonowania SMTP.</li> <li>• Ust. 6.6 jest całkowicie zbędny - powinien zostać wykreślony gdyż lamiwudyna zgodnie z jej ChPL nie powinna być stosowana o ile dostępne są inne analogi nukleozydowe i nukleotydydowe.</li> <li>• Ust. 8.1 zawiera zapis o możliwości zakończenia leczenia w przypadku stwierdzenia dwukrotnie ujemnych wyników HBV DNA. W związku z tym, że w przypadku odstawienia terapii analogami o ile nie doszło do serokonwersji HBsAg/anty-HBs, zawsze nastąpi szybki nawrót wirerii, uważam że należy wykreślić ten zapis, pozostawiając możliwość zakończenia terapii tylko chorym u których dokonała się serokonwersja w układzie „s".</li> <li>• Ust. 1.2 zawiera niepoprawne określenie „transaminazy", które powinno zostać zastąpione przez „aminotransferazy"</li> </ul> <p>• W całym tekście (zarówno w kolumnie „Świadczeniobiorca" jak i „Badania diagnostyczne..." stosowany jest</p>

Ekspert	Uwagi do zapisów PL
	błędny skrót „AIAT” dla aminotransferazy alaninowej, gdy tymczasem poprawny jest „ALT”. Konsekwencją może być mylenie go z alfa-I antytrypsyną.”
	"Lamiwudyna bezwzględnie powinna być usunięta jako lek 1 szej linii.  Należy bezwzględnie wydłużyć czas (48 tygodni) leczenia analogiem jeżeli mamy udokumentowany spadek wiremii, możemy negatywizację wiremii osiągnąć w dużo dłuższym czasie, nie powinno się zmieniać wtedy leku, co jest wymuszane przez system.  Nie wolno dzielić pacjentów z pzwWB na HBeAg(+) i HBeAg(-) ważna jest tylko stężenie HBV DNA. Nie należy w tekście używać takich terminów jak: adherencja, wiogram. Nasz język zna piękne zamienniki pomimo, że są to zamienniki opisowe"
	„Nie ma uzasadnienia merytorycznego, aby pacjenci z rozpoznaniem B18.1 HBe-ujemni byli leczeni inaczej niż HBe-dodatni. Nie jest to choroba ani łagodniejsza, ani łatwiejsza do leczenia. Prawie 90% chorych przewlekle zakażonych HBV w Polsce to osoby HBe-ujemne. Tylko garstka pacjentów kwalifikuje się obecnie do terapii tenofowirem lub entekawirem w I linii. Lamiwudyna jest stosowana w tym wskazaniu poza ChPL, ponieważ sam producent wycofał pzw typu B jako wskazanie do leczenia I rzutu. Może to rodzić wątpliwości natury prawnej”.

### Uwagi AOTM:

W aktualnie obowiązującym PL Leczenia przewlekłego WZWB, pierwszoliniowym AN stosowanym u pacjentów z HBeAg(-), po niepowadzeniu lub niemożności zastosowania terapii pegIFN-alfa2a, jest lamiwudyna. W przypadku nieskuteczności terapii/przeciwwskazań do lamiwudyny można zastosować w II linii jeden z 3 AN, tj: tenofovir, entekawir, adefowir. Wymienia się przy tym lamiwudynę jako AN możliwy do zastosowania w populacji HBeAg(-), zaś tenofovir, entekawir i adefowir jako AN możliwe do zastosowania w populacji HBeAg(+) i HBeAg(-). W nowym zaproponowanym kształcie, PL zakłada, iż pierwszoliniowym AN, stosowanym u pacjentów z HBeAg(-) po niepowadzeniu lub niemożności zastosowania terapii pegIFN-alfa2a, będzie tenofovir, a w przypadku niemożności zastosowania ww. terapii - lamiwudyna. Wymienia się przy tym lamiwudynę jako AN możliwy do zastosowania w populacji HBeAg(-), tenofovir, jako AN możliwy do zastosowania w populacji HBeAg(+) i HBeAg(-), zaś entekawir i adefowir jako AN możliwe do zastosowania w populacji HBeAg(+). Należy zwrócić uwagę, iż taki zapis eliminuje możliwość zastosowania entekawiru lub adefowiru w II i III linii leczenia pacjentów z HBeAg(-).

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

Tabela 50. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

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

[Redacted text block]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania TDF w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekom.	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PGE HBV), 2013, Polska</b>	Zalecenia terapeutyczne w sprawie leczenia przeciwwirusowego przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.	Na podstawie danych literaturowych oraz praktyki klinicznej	<b>Zalecenia:</b> PGE HBV w terapii pierwszoliniowej zaleca stosowanie tenofoviru, entekawiru 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 tenofowirem 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, ale jedynie wtedy, gdy inne leki przeciwwirusowe o wyższej barierze genetycznej oporności są niedostępne lub nie powinny być stosowane. <b>Uzasadnienie:</b> Brak dowodów uzasadniających wybór różnej terapii pierwszoliniowej u pacjentów HBeAg(+) oraz HBeAg(-). Nie opisano przypadków lekooporności 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). <a href="http://www.pteilchz.org.pl/data/standardy/HBV_2013.pdf">http://www.pteilchz.org.pl/data/standardy/HBV_2013.pdf</a>
<b>Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), 2011</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Department of Immunization, Vaccines and Biologicals of the WHO and the United States Centers for Disease Control and Prevention.	Konsensus panelu ekspertów w sprawie leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w środowiskach o ograniczonych zasobach (nieformalne zalecenia WHO)	Na podstawie badań klinicznych	<b>Zalecenia:</b> 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. <b>Uzasadnienie:</b> tenofovir został określony jako lek o wysokiej sile działania przeciwko WZW B, oraz wysokiej barierze oporności i o niskim koszcie terapii. Terapia lamiwudyną, emtrycytabiną lub telbiwudyną związana jest z ryzykiem wystąpienia oporności oraz z trudnościami w dostępie do monitorowania tej oporności. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2010.02373.x/pdf">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2010.02373.x/pdf</a>
<b>European Association for the study of the liver, (EASL), Europa, 2012</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano, autorzy uzyskali wsparcie badań m. in od Bristol-Myers Squibb	Zalecenia praktyki klinicznej dotyczące leczenia przeciwwirusowego przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.	Na podstawie RCTs i badań kohortowych	<b>Zalecenia:</b> EASL zaleca tenofovir oraz entekawir jako skuteczne 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 tenofowirem zaleca się zmianę leku na: entekawir (stosowany wtedy w II linii leczenia) lub tenofovir (siła dowodów B1: dowody średniej jakości, rekomendacja uzasadniona) w przypadku adefowiru lub dodanie entekawiru (stosowany w terapii skojarzonej II linii), telbiwudyny, lamiwudyny lub emtrycytabiny jeśli potwierdzono oporność na tenofovir (siła dowodów C2: dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości, słaba rekomendacja, „weaker recommendation”).

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekom.	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			<p><b>Uzasadnienie:</b> Tenofovir i tenofovir są najskuteczniejszymi lekami o wysokim 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 tenofovir i wywołuje też wyższy wskaźnik oporności.</p> <p><a href="http://www.easl.eu/assets/application/files/ef520780b91cf4f_file.pdf">http://www.easl.eu/assets/application/files/ef520780b91cf4f_file.pdf</a></p>
<p><b>Asian-Pacific consensus statement, Azja-Pacyfik, 2012</b></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><b>Zalecenia:</b> Eksperti z regionu Azji i Pacyfiku zalecają pacjentom dotychczas nieleczonym (I linia leczenia) tenofovir i entekawir 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), tenofovir 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 tenofovir.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> wysoka skuteczność niski ryzyko lekooporności</p> <p><a href="http://file.yynet.cn:8080/37fa75524fc47e0a68e909a2c415ee93/2012+APASL+HBV+guidelines.pdf">http://file.yynet.cn:8080/37fa75524fc47e0a68e909a2c415ee93/2012+APASL+HBV+guidelines.pdf</a></p> <p><a href="http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12072-012-9386-z.pdf">http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12072-012-9386-z.pdf</a></p>
<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008, 2013, Wielka Brytania</b></p>	<p>Diagnostyka i leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B u dzieci, młodzieży i dorosłych</p>	<p>Na podstawie badań klinicznych</p>	<p><b>Zalecenia:</b> NICE rekomenduje u pacjentów dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, bez względu na status HBeAg, stosowanie następujących leków zgodnie z ich wskazaniami rejestracyjnymi: tenofovir, entekawir, peginterferon alfa 2a. 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 tenofoviru 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 nukleotydów 12 miesięcy po osiągnięciu niewykrywalnego DNA HBV i serokonwersji HBsAg u osób bez marskości wątroby. NICE rekomenduje stosowanie entekawiru/tenofoviru w I linii leczenia u pacjentów dorosłych z niewyrównaną czynnością wątroby w przypadku braku oporności na lamiwudynę.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> tenofovir jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu osób z WZWB o statusie HBeAg(+) i HBeAg(-), u których leczenie przeciwwirusowe jest wskazane.</p> <p><a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12046/41667/41667.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12046/41667/41667.pdf</a></p> <p><a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14191/64234/64234.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14191/64234/64234.pdf</a></p>
<p><b>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Niemcy, 2011</b></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><b>Zalecenia:</b> AWMF rekomenduje analogi nukleotydów/nukleozydów, tenofovir i entekawir (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><b>Uzasadnienie:</b> Na podstawie badań oraz dowodach klinicznych wykazano przewagę tenofoviru i entekawiru nad adefowirem.</p> <p><a href="http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0111_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-07.pdf">http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0111_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-07.pdf</a></p>
<p><b>Prescrire,</b></p>	<p>Entekawir,</p>	<p>Na podstawie</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prescrire rekomenduje (2007 i 2008 rok) stosowanie</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekom.	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>Francja, 2007, 2008 i 2013</b>	leczenie WZW typu B (2007 i 2008), z uwzględnieniem pacjentów z dekomensacją czynności wątroby (2013)	RCTs	tenofovir (zarówno w postaci tabletek doustnych jak i roztworu doustnego stosowanego u pacjentów z trudnościami z przelknięciem) 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, <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. <a href="http://www.prescrire.org/Fr/E300C3B8B4F9B6365CE0BED358F73EF1/Download.aspx">www.prescrire.org/Fr/E300C3B8B4F9B6365CE0BED358F73EF1/Download.aspx</a>
<b>Konsensus ekspertów, Węgry, 2012</b>	Konsensus ekspertów: węgierskie wytyczne w sprawie diagnozowania i leczenia WZW typu B, C i D	Na podstawie badań klinicznych	<u>Zalecenia:</u> eksperci zalecają stosowanie w I linii leczenia przewlekłego WZW typu B długoterminową terapię tenofowirem/entekawirem lub leczenie pegylovanym 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(+), anti-HBc-IgM(-)). Tenofovir 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. <u>Uzasadnienie:</u> Tenofovir jest jednym z najbardziej skutecznych leków z grupy AN. <a href="http://www.akademai.com/content/6263070941124553/fulltext.pdf">http://www.akademai.com/content/6263070941124553/fulltext.pdf</a>
<b>American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), USA, 2009</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Nie podano, jeden z autorów pełnił funkcję doradcy oraz otrzymał wsparcie badań od Bristol-Myers Squibb.	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B	Badania kliniczne (RCT, CT)	<u>Zalecenia:</u> AASLD rekomenduje w I linii leczenia WZW typu B u pacjentów ze statusem HBeAg(-) stosowanie w szczególności tenofoviru, pegylowanego interferonu i tenofoviru (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. <u>Uzasadnienie:</u> Badania kliniczne pokazały, że tenofovir jest silniejszy niż lamiwudyna i adefowir oraz że jest bardziej skuteczny w leczeniu pacjentów z opornością na lamiwudynę. <a href="http://www.aasld.org/practiceguidelines/documents/bookmarked%20practice%20guidelines/chronic_hep_b_update_2009%208_24_2009.pdf">http://www.aasld.org/practiceguidelines/documents/bookmarked%20practice%20guidelines/chronic_hep_b_update_2009%208_24_2009.pdf</a>
<b>National Institutes of Health (NIH), USA, 2009</b>	Leczenie WZW B	Na podstawie danych literaturowych oraz praktyki klinicznej	<u>Zalecenia:</u> NIH wymienia jedynie możliwości leczenia przewlekłego WZW B w Stanach Zjednoczonych: tenofovir, entekawir, lamiwudynę, adefowir, telbivudynę, tenofovir oraz interferony: pegylowany interferon $\alpha$ oraz interferon $\alpha$ . 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 na analizie fazowości przebiegu zakażenia, co wiąże się z wymogiem precyzyjnej diagnostyki każdego zakażonego, z założeniem długotrwałego niekiedy monitorowania dynamiki zakażenia). <u>Uzasadnienie:</u> 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). <a href="http://annals.org/article.aspx?articleid=744216">http://annals.org/article.aspx?articleid=744216</a>



## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC (Australia), 2009	Tenofovir, 300mg tabl.	<b>Zalecenia:</b> Pozytywna rekomendacja dla Tenofoviru o umieszczenie na liście Wysoce Specjalistycznych Programów Lekowych w leczeniu pacjentów z przewlekłym wzwb HBeAg(+) oraz HBeAg(-). Dotyczy pacjentów nieleczonych wcześniej nukleozydowymi inhibitorami a także tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie innymi analogami nukleozydowymi. Decyzja została wydana na podstawie analizy minimalizacji kosztów porównującej tenofovir z entekawirem 0,5 mg tabl/dz oraz z adefowirem 10 mg/dz. <b>Uzasadnienie:</b> Pomimo pewnych braków w danych klinicznych Komitet ogólnie przyjmuje, że Tenofovir prawdopodobnie nie jest gorszy niż Entekawir (0,5 mg) u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni nukleozydowymi inhibitorami oraz, że prawdopodobnie nie jest gorszy niż Adefowir (10 mg) po wcześniejszym niepowodzeniu.
NHS Scotland (Szkocja), 2011	Viread 245 mg tabl.	<b>Zalecenia:</b> Viread jest dopuszczony do stosowania na terenie kraju w leczeniu przewlekłego WZWB u osób dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby, dodatkowo w rozszerzonym wskazaniu (dodatkowo z niewyrównaną czynnością wątroby) <b>Uzasadnienie:</b> Wstępne wyniki trwających badań II fazy dotyczących oceny bezpieczeństwa tenofoviru w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby wykazały, że tenofovir jest równie dobrze tolerowany jak inne analogi nukleozydów / nukleotydów. Skuteczność porównawcza nie była testowana w tym badaniu, ale została ekstrapolowana z badania mieszanego porównującego leczenie pacjentów dotychczas nieleczonych z leczeniem pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby i HBeAg(+).
NHS Scotland (Szkocja), 2008	Viread 245 mg tabl.	<b>Zalecenia:</b> Viread jest dopuszczony do stosowania na terenie kraju w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej i histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i/lub zwłóknienia. <b>Uzasadnienie:</b> Viread okazał się znacznie bardziej skuteczny niż inne nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy w osiągnięciu całkowitej odpowiedzi (odpowiedź wirusologiczna oraz histologiczna) dla większości pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B (HBeAg (+) oraz HBeAg (-)).
CADTH (Kanada), 2009	Viread 300 mg tabl.	<b>Zalecenia:</b> Pozytywna rekomendacja dotycząca leczenia przewlekłego WZWB u pacjentów z marskością wątroby (udokumentowaną na poziomie radiologicznym lub histologicznym) oraz stężeniem HBV DNA powyżej 2 000 IU/mL.
HAS (Francja), 2009	Viread 245 mg tabl.	<b>Zalecenia:</b> Rada przejrzystości rekomenduje włączenie leku na listę leków refundowanych (z 65%odpłatnością dla pacjenta) w ramach Państwowego Ubezpieczenia Zdrowotnego oraz na listę leków dopuszczonych do użytku szpitalnego oraz różnych usług publicznych w leczeniu przewlekłego WZWB. <b>Uzasadnienie:</b> Wskazanie opiera się na histologicznej, wirusologicznej, biochemicznej i serologicznej odpowiedzi głównie u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym WZWB (HBeAg(+) oraz (-)) z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej oraz histologicznie potwierdzonym stanem zapalnym i/lub zwłóknieniem.
HAS (Francja), 2011	Viread 245 mg tabl.	<b>Zalecenia:</b> Rada przejrzystości rekomenduje włączenie leku na listę leków refundowanych (65%) w ramach Państwowego Ubezpieczenia Zdrowotnego oraz na listę leków dopuszczonych do użytku szpitalnego oraz różnych usług publicznych w leczeniu przewlekłego WZWB w rozszerzonym wskazaniu (dodatkowo z niewyrównaną czynnością wątroby) <b>Uzasadnienie:</b> Rozszerzone wskazanie: u dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym WZWB (HBeAg(+) oraz (-)) z wyrównaną oraz niewyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej oraz histologicznie potwierdzonym stanem zapalnym i/lub zwłóknieniem.
NICE, UK 2009 (2012)	Tenofovir 245 mg tabl.	<b>Zalecenia:</b> Rekomendowany jako opcja w leczeniu osób z przewlekłą WZWB (HBeAg(+) i HBeAg(-)).
Kanada Ontario 2013	Viread 300 mg tabl.	<b>Zalecenia:</b> Refundowany w przewlekłym WZWB dla pacjentów: - nie leczonych lamiwudyną z wysoką wiremią: $>1 \times 10^6$ IU/mL oraz z udokumentowaną marskością wątroby - brak odpowiedzi na leczenie lamiwudyną - pacjenci z przełomem wirusologicznym po leczeniu lamiwudyną/ z opornością na adefowir/z przeciwwskazaniem do stosowania adefowiru (niepowodzenie nie było spowodowane nie stosowaniem się do zaleceń lekarza), dodatkowo 3 lub wyższe stadium (w skali Metavir) f brozy (biopsja) - oporność na leczenie lamiwudyną oraz dodatkowo 3 lub wyższe stadium (w skali Metavir) f brozy (biopsja). Dopuszczalna długość horyzontu terapii: od roku do horyzontu dożywotniego.

Manchester UK New Therapies Sub-Group 2011	Viread	<b>Zalecenia:</b> Grupa rekomenduje tenofovir jako opcję dla leczenia przewlekłego WZWB u dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej oraz histologicznie potwierdzonym stanem zapalnym i/lub zwłóknieniem.
AWMSG 2009	Viread 245 mg tabl.	<b>Zalecenia:</b> Preparat jest rekomendowany w leczeniu przewlekłego WZWB u dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej oraz histologicznie potwierdzonym stanem zapalnym i/lub zwłóknieniem.
AWMSG 2011	Viread 245 mg tabl.	<b>Zalecenia:</b> Preparat jest rekomendowany jako jedna z opcji leczenia przewlekłego WZWB u dorosłych z niewyrównaną czynnością wątroby.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2013	Viread 245 mg tabl.	<b>Zalecenia:</b> Rekomendowany w leczeniu przewlekłego WZWB u młodzieży w wieku 12-18 lat z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej oraz histologicznie potwierdzonym stanem zapalnym i/lub zwłóknieniem.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące TDF w WZWB - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	<b>Polska</b>	<b>PGE 2013</b>	+			-
	<b>Świat</b>	<b>WHO 2011</b>	+			-
	<b>Europa</b>	<b>EASL 2012</b>	+			-
	<b>Azja-Pacyfik,</b>	<b>APCS 2012</b>	+			-
	<b>Wielka Brytania</b>	<b>NICE 2008 2013</b>	+			-
	<b>Niemcy</b>	<b>AWMF, 2011</b>	+			-
	<b>Francja</b>	<b>Prescrire, 2007, 2008 i 2013</b>	+			-
	<b>Węgry</b>	<b>Konsensus ekspertów, 2012</b>	+			-
	<b>USA</b>	<b>AASLD 2009</b>	+			-
		<b>NIHCDCS, 2009</b>	+			-
	<b>Niemcy</b>	<b>AWMF 2011</b>	+			-
<b>Francja</b>	<b>Prescrire, 2007, 2008 i 2013</b>	+			-	
Rekomendacje refundacyjne	<b>Australia</b>	<b>PBAC 2008</b>	+			tabl. 300 mg, pacjenci z przewlekłym wzw B o HBeAg(+), którzy nie byli wcześniej leczeni nukleozydowymi inhibitorami
	<b>Australia</b>	<b>PBAC 2009</b>	+			tabl. 300 mg, pacjentów z przewlekłym wzw B HBeAg(+) oraz HBeAg(-), którzy nie byli wcześniej leczeni nukleozydowymi inhibitorami a także po nieudanej terapii tymi analogami
	<b>Szkocja</b>	<b>NHS Scotland 2008</b>	+			tabl. 245 mg, dotyczy osób > 60 r.ż, pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B (HBeAg (+) oraz HBeAg (-)) z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej
	<b>Szkocja</b>	<b>NHS Scotland 2011</b>	+			tabl. 245 mg, dotyczy osób > 60 r.ż, dodatkowo pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Kanada	CADTH 2009	+			tabl. 300 mg, pWZW B z marskością wątroby oraz stężeniem HBV DNA powyżej 2 000 IU/mL.
Francja	HAS 2009	+			tabl. 245 mg, głównie u dorosłych pacjentów, wcześniej nieleczonych z pWZW B (HBeAg(+) oraz (-)) z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej
Francja	HAS 2011	+			tabl. 245 mg, dodatkowo pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby
UK	NICE 2009 (2012)	+			tabl. 245 mg, dotyczy osób > 60 r.ż., HBeAg(+) i HBeAg(-)
Kanada Ontario	2013	+			tabl.300 mg
Kanada Ontario	2013	+			tabl.300 mg, dopuszczalna długość horyzontu terapii od roku do horyzontu dożywnego.
Manchester	New Therapies Sub-Group 2011	+			dotyczy osób > 18 r.ż. z wyrównaną czynnością wątroby
AWMSG	2009	+			245 mg tabl., dotyczy osób > 18 r.ż. z wyrównaną czynnością wątroby
AWMSG	2011	+			245 mg tabl.
AWMSG	2013	+			245 mg tabl., dotyczy osób < 18 r.ż.
Kanada Ontario	2013	+			tabl.300 mg, dopuszczalna długość horyzontu terapii od roku do horyzontu dożywnego.
Manchester	New Therapies Sub-Group 2011	+			dotyczy osób > 18 r.ż. z wyrównaną czynnością wątroby

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych wydanych przez 9 instytucji, dotyczących stosowania AN, w tym TDF w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby B jako terapii drugooliniowej (rozumianej jako stosowanie TDF u pacjentów wcześniej nieleczonych AN po niepowdzeniu leczenia IFN - I linia leczenia według wskazania wnioskowanego) lub TDF 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 odnośnie TDF. W rekomendacjach tych podkreślano, że TDF jest jednym z najskuteczniejszych leków, o wysokiej barierze genetycznej indukcji oporności 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 kliniczną wyższość TDF nad innymi AN: entakawirem, adefowirem oraz lamiwudyną.

Do zastosowania TDF w I linii leczenia pozytywnie odniosło się 7 instytucji: polska PGE HBV 2013, 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 statusie HBe(-) to: polska PGE HBV 2013, europejska EASL 2012, brytyjska NICE 2008 i 2013, zalecenia węgierskich ekspertów 2012 i amerykańska AASLD 2009. Ww rekomendacja nie rozróżniająca podziału pacjentów na HBeAg(+) i (-).

Odnaleziono 12 rekomendacji refundacyjnych pochodzących z 9 instytucji. Wszystkie rekomendacje są pozytywne, w tym 5 z ograniczeniami w odniesieniu do pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby lub niepoddanych wcześniej leczeniu nukleozydowymi inhibitorami. Rekomendacje bezpośrednio odnoszące się do pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby to: HAS 2009; NHS Scotland 2008; AWMSG 2009;

Manchester UK New Therapies Sub-Group 2011. Kolejne, nowsze rekomendacje tych instytucji uwzględniają pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. Ww rekomendacja AWMSG 2013 odnosi się do pacjentów nieletnich od 12 do 18 r.ż. z wyrównaną czynnością wątroby.



---

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

[REDACTED]

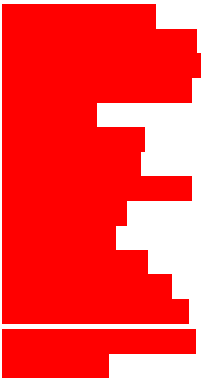
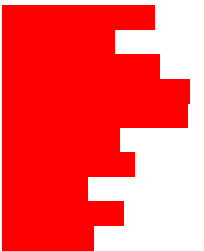
[REDACTED]

---

<sup>8</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat  
(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home>), stan na marzec 2012 r.

## 11. Opinie ekspertów

Tabela 55. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Vireadu w przewlekłym WZWB

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>- Lamiwudyny nie powinno się stosować jako leku 1-szej linii zgodnie z rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HBV, Towarzystw Naukowych: EASL, AASLD może być stosowana jako lek 2-giej lub 3-ciej linii leczenia. Standardem leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B (pwzwB) (HBeAg-) powinno być leczenie jednym z wymienionych leków: PegIFNalfa-2a, entekawir, tenofovir.</p>		<p>Tenofovir (i entekawir) to leki, które powinny być stosowane jako leki I linii w leczeniu pwzwB, a spełniającego kryterium tyko stężenia HBV DNA, a nie kryterium obecności lub braku HBeAg. Leki te najsilniej hamują replikację wirusa zapalenia wątroby B (HBV). Tenofovir nie indukuje przy tym żadnej oporności na leczenie (7letnie doświadczenia). Lamiwudyna może wyindukować oporność aż w 70% po 5 latach stosowania, czyli w 70% przypadków jest nieskuteczna. Szybka supresja repl kacji HBV to zahamowanie zapalenia i włóknienia wątroby, co w konsekwencji przekłada się na mniejszą liczbę przypadków marskości wątroby spowodowanych zakażeniem HBV. Z tego powodu lek ten powinien być jak najszybciej wprowadzony do leczenia.</p>
<p><b>Prof. dr hab. Robert Flisiak</b> Konsultant wojewódzki w dz. chorób zakaźnych</p> 	<p>- Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Badań nad Chorobami Wątroby (EASL) oraz Polskiej Grupy Ekspertów HBV (PGE-HBV) wskazują na równi tenofovir z entekawirem oraz PegIFN-alfa2a jako leki pierwszorazowe, niezależnie od statusu HBe. Stosowanie lamiwudyny w pierwszym rzucie oraz podział pacjentów ze względu na status HBe (kryterium nie stosowane nigdzie na świecie) uznane zostały jako niedopuszczalne.</p> <p>- Program Lekowy określa nieuzasadnione merytorycznie stosowanie lamiwudyny w przypadku gdy pacjenci nie mogą być leczeni PegIFN-alfa2a. Obecnie tenofovir może być stosowany wyłącznie po wyczerpaniu możliwości leczenia PegIFN-alfa2a i lamiwudyną.</p> <p>- wiele opracowań farmakoekonomicznych wskazuje na tenofovir jako opcję najbardziej zasadną ekonomicznie z powodu niskiego ryzyka oporności oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa progresji do marskości i raka pierwotnego wątroby</p> <p>- tenofovir, obok entekawiru, jako najskuteczniejsza technologia stosowana w Polsce w I linii w leczeniu WZWB.</p>	<p>- Najtańszą technologią jest jednak stosowana obecnie lamiwudyną</p>	<p>Tenofovir (podobnie jak entekawir) powinien być stosowany u chorych na przełeczone WZWB, przede wszystkim u chorych uprzednio nieleczonych (zarówno HBeAg(+) oraz HBeAg(-)) ponieważ jest lekiem posiadającym najsilniejsze działanie hamujące repl kację HBV, znacznie silniejsze w porównaniu do lamiwudyny (stosowanie jest narzucone obowiązującym Programem Lekowym). Jednocześnie charakteryzuje się wysoką barierą genetyczną. Oznacza to, że w populacji chorych uprzednio nieleczonych nie obserwuje się selekcji szczepów opornych, gdzie po terapii lamiwudyną około 70% pacjentów po 5 latach terapii obserwuje się selekcje szczepów. Celowość finansowania tenofoviru ze środków publicznych była potwierdzona w analizach farmakoekonomicznych. Lamiwudyna nie powinna być w ogóle stosowana w sytuacji dostępności innych leków (zgodnie z ChPL), które są zarejestrowane w Polsce od wielu lat. Stosowanie tenofoviru (lub entekawiru) jako leku I rzutu, niezależnie od statusu HBeAg, jest jednoznacznie zalecane od wielu lat w rekomendacjach EASL i AASLD, PGE-HBV.</p>
	<p>- tenofovir jako jedna z opcji leczenia kolejnych rzutów, przewlekłego WZWB opornego na lamiwudynę</p> <p>- w dłuższej perspektywie lepiej od początku leczyć dobrze i skutecznie (również z ekonomicznego punktu widzenia), bo jest szansa na skuteczne zakończenie terapii</p> <p>- technologie stosowane w Polsce ogólnie nie posiadają dobrej skuteczności:</p>	<p>- leczenie przewlekłego wzw B lamiwudyną do czasu powstania lamiwudynooporności</p> <p>- w krótkiej perspektywie czasowej najtańszą</p>	<p>Przewlekłe zakażenie HBV w Polsce jest w dużej mierze skutkiem tzw. zakażeń szpitalnych. Państwo polskie ponosi więc odpowiedzialność za skutki niekorzystnej sytuacji epidemiologicznej czyli do początku lat 90-tych (do czasu upowszechnienia szczepień p/WZWB). Sprawa niezwyklej wagi jest skuteczny program leczenia WZWB, ponieważ redukuje to odległe skutki zakażenia, a</p>

	<p>interferon jest lekiem słabo działającym, (ale jeżeli zadziała, to daje trwały efekt terapeutyczny), w przeciwieństwie do silnie działającej na początku terapii lamiwudyny, ale o skuteczności ograniczonej do czasu podawania leku i szybko generującej powstanie oporności.</p> <p>- Na podstawie bogatej literatury medycznej wiadomo, że tenofovir (jako lek o nieustwierdzonej do tej pory oporności) zastosowany jako lek I rzutu, powoduje szybką i długotrwałą supresję HBV.</p>	<p>technologią jest stosowana obecnie lamiwudyną</p>	<p>tym samym koszty leczenia schyłkowej choroby wątroby, a także, co jest nie mniej ważne, redukuje rezerwuwar zarazka. Z uwagi na cenę leków pacjent nie jest na ogół w stanie ponieść kosztów wieloletniej kuracji.</p>
	<p>- Zgodnie z zaleceniami ekspertów lamiwudyna nie powinna być stosowana w I linii u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, zarówno HBeAg (+), jak i HBeAg (-), ze względu na wysokie ryzyko powstawania szczepów lekoopornych, sięgające 70% po 5. latach.</p> <p>- Wystąpienie oporności na lamiwudynę zwiększa również ryzyko rozprzestrzeniania się szczepów HBV opornych na analogi nukleozydowe oraz zmniejsza szanse na skuteczną terapię. Monitorowanie występowania oporności wymaga częstych kosztownych badań, a zaostrzenia choroby w czasie tego zjawiska pogarszają rokowanie.</p> <p>- Skuteczność lamiwudyny oraz PegIFN-alfa2a, zwłaszcza w uzyskaniu optymalnej odpowiedzi (trwałe zahamowanie repl kacji HBV), jest mniejsza niż tenofoviru.</p> <p>- Stosowanie tenofoviru w I rzucie w leczeniu przewlekłego wzw B (zarówno HBeAg+, jak i HBeAg-) jest rekomendowane przez towarzystwa naukowe:</p> <p>EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B virus infection; Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B (Towarzystwo Naukowe Amerykańskie); J. Juszczuk i zespół ekspertów: Polish HBV Expert Group: Therapeutic recommendations for 2013.</p>	<p>- Najtańszą technologią, która <b>jest stosowana</b> w Polsce w I linii u pacjentów HBeAg (-) jest preparat lamiwudyna.</p>	<p>Stosowanie Tenofoviru u chorych z przewlekłym wzw B (HBeAg-) jest w pełni uzasadnione i powinno być finansowane ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wysoka aktywność przeciwwirusowa – silny inhibitor HBV</li> <li>- wysoka bariera oporności – stwierdzono brak występowania lekooporności przez 6. letni okres stosowania</li> <li>- stosowanie tenofoviru jest strategią najbardziej „cost-effective”, a nawet „cost-saving” – najlepsze wyniki spośród stosowanych analogów</li> <li>- spostrzeżenia, że jedynie pierwsza skuteczna terapia przeciw wirusowa istotnie wpływa na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań zakażenia HBV (marskość wątroby i pierwotny rak wątroby)</li> <li>- dobra tolerancja leku</li> <li>- nieliczne i mało nasilone objawy uboczne.</li> </ul> <p>Nie stwierdzono argumentów przeciwko.</p>

\*M. Buti et al.: Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B J Hepatol 2009;50: 640-646.



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji z dnia 28 października 2013 r. znak: MZ-PLA-460-19768-4/KB/13 (data wpływu do AOTM 28 października 2013 r.) dotyczy przygotowania przez AOTM analizy weryfikacyjnej stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Viread (tenofovir disoproxil fumarate), tabletki powlekane 245 mg, kod EAN 5909990009589 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”. Zgodnie z załączonym zatwierdzonym projektem programu lekowego, będącym modyfikacją funkcjonującego programu, wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań dla tenofoviru o I linię leczenia analogami nukleotydomi/nukleozydomi w przypadku pacjentów z WZWB i HBeAg(-).

Preparat Viread był już oceniany przez AOTM w czerwcu 2011 r. i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa względem finansowania w ramach programu zdrowotnego: „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”. Zarówno w stanowisku Rady Konsultacyjnej jak i rekomendacji Prezesa powołano się na wysoki potencjał terapeutyczny tenofoviru oraz nieindukowanie lekooporności w szczepach wirusa WZW B. Tenofovir został na tej podstawie objęty refundacją w populacji pacjentów z WZWB HBeAg(+) w I lub kolejnych liniach leczenia AN oraz pacjentów z z WZWB HBeAg(-) w II/III linii leczenia AN, po niepowodzeniu leczenia lamiwudyną.

### 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. Zgodnie z danymi Państwowego Zakładu Higieny- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w 2012 r. liczba zdiagnozowanych przypadków przewlekłego WZW B wyniosła 1500 osób natomiast w 2013 r. 1056 osoby (stan na wrzesień).

Rozwój przewlekłego zapalenia wątroby jest związany ze zbyt słabą odpowiedzią immunologiczną na antygeny WZW B, przede wszystkim na HBcAg i HBeAg. W zakażeniach przewlekłych HBV DNA występuje w formie zintegrowanej z genomem hepatocytów i innych komórek. Do czynników sprzyjających przejściu ostrego WZW typu B w zapalenie przewlekłe zalicza się: zakażenie okołoporodowe lub we wczesnym dzieciństwie, bezzółtaczkowy przebieg ostrego okresu choroby, łagodny przebieg ostrego okresu choroby, mała aktywność ALT w ostrym okresie choroby, płeć męska, podeszły wiek, immunosupresje, stosowanie glikokortykosteroidów w okresie objawów zwiastunowych i rozwiniętej choroby.

Do markerów zakażenia należą HBeAg/przeciwciała anti-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 >80% wszystkich przypadków WZW B).

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

W pierwsze kolejności leczenie farmakologiczne opiera się na terapii interferonem alfa (s.c., nie indukują oporności HBV): IFN- $\alpha$ 2a, IFN- $\alpha$ 2b lub pegylowanym (PegIFN- $\alpha$ 2a). w przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności stosuje się nukleozydowe i nukleotydomy inhibitory odwrotnej transkryptazy (analogi nukleozydów/nukleotydomy – AN; p.o.): adefowir, entekawir, lamiwudyna, telbivudyna i tenofovir.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla TDF w populacji pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe w analizie wnioskodawcy wskazano 3 inne leki z grupy AN: lamiwudynę, adefowir i entekawir. Proponowane komparatory w postaci adefowiru oraz entekawiru nie są wg PL (obowiązującego jak też uzgodnionego) konkurencyjnymi opcjami terapeutycznymi dla pacjentów z przewlekłym WZW B HBeAg(-) w pierwszej linii leczenia po niepowodzeniu terapii interferonem. Są to jednak

opcje rekomendowane (zwłaszcza entekawir) w rozpatrywanym wskazaniu (patrz przegląd interwencji rekomendowanych w rozpatrywanym wskazaniu).

Natomiast pomimo braku rejestracji we wskazaniu refundowanym, ze względu na obecny kształt PL odnośnie leczenia przewlekłego WZWB, lamiwudyna jest komparatorem pierwszego rzędu dla TDF, jako jedyna refundowana opcja terapeutyczna dostępna dla wnioskowanej grupy chorych. Entekawir oraz adewowir (w mniejszym stopniu- brak rejestracji w rozpatrywanym wskazaniu) należy traktować jako potencjalne komparatory.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa TDF w porównaniu z innymi AN u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz statusem HBeAg(-).

W ramach AKL przeprowadzono porównania pośrednie przez aktywne komparatory oraz placebo. Należy mieć na uwadze, iż taki typ analizy cechuje się niższą wiarygodnością oraz licznymi ograniczeniami wynikającymi min. z odmiennej metodyki badań RCT włączonych do porównania. Z tego też względu możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC jedynie dla jednego punktu końcowego, tj. zaniku HBV DNA poniżej progu detekcji.

Niezależnie od przyjętego progu detekcji wirusowego DNA, wyniki porównania pośredniego wskazują, że istotna statystycznie szansa uzyskania zaniku HBV DNA po 48-52 tygodniach wyższa w grupie leczonej TDF w porównaniu do ADV. Natomiast w przypadku ETV oraz LAM nie uzyskano różnic is. między TDF a technologiami opcjonalnymi. Natomiast wyniki porównania pośredniego metodą jakościową potwierdzają wysoką efektywność kliniczną TDF, którego zastosowanie pozwalało na osiągnięcie niewykrywalnego poziomu HBV DNA odpowiednio w populacji ogólnej oraz HBeAg(-) z 86% i 93% prawdopodobieństwem po 48 tygodniach leczenia. Otrzymane odsetki były najwyższe w porównaniu do innych AN tj. ETV (76,7% i 90%), ADV (36%, 57%), LAM (53%, 72%).

Korzyści ze stosowania TDF w porównaniu do pozostałych opcji terapeutycznych są szczególnie widoczne w dłuższym horyzoncie czasowym. Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują na wysoką barierę lekooporności TDF, a w szczególności w porównaniu z LAM. Dotychczas nie opisano przypadków wystąpienia lekooporności w trakcie terapii TDF. Podczas gdy stosowanie LAM po roku leczenia wynosiło niespełna 15% przekraczając wartość 70% po 5 latach.

Badania obserwacyjne dotyczące skuteczności TDF w warunkach praktyki klinicznej potwierdzają powyższe wnioski o skuteczności wnioskowanej technologii lekowej w terapii pacjentów z przewlekłym WZWB. Odnaleziono 4 prace kliniczne opisujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TDF względem ETV (*Dogan 2011, Guzelbulut 2012*) oraz porównujące TDF, ETV i LAM (*Altinbas 2012, Koklu 2013*).

Analiza wyników odnośnie odpowiedzi biochemicznej (normalizacji poziomu ALT) wykazała wyższą efektywność TDF w porównaniu z LAM po 12 miesiącach natomiast dla krótszych okresów leczenia skuteczność obu interwencji była porównywalna. Podobnie dla punktu końcowego serokonwersja HBsAg nie wykazano różnic między TDF a LAM. Natomiast odnośnie odpowiedzi wirusologicznej (spadek HBV DNA poniżej progu detekcji) wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność ocenianej interwencji względem zaniku HBV DNA po 12 miesiącach terapii. Dla porównania TDF z ETV stwierdzono znamienne statystycznie różnic w odniesieniu normalizacji poziomu ALT, serokonwersji w układzie HBsAg. W badaniach Altinbas 2012 i Koklu 2013 raportowano pojedyncze przypadki serokonwersji HBsAg, które wystąpiły u pacjentów leczonych ETV oraz TDF. Analiza ilościowa wykazała porównywalną efektywność kliniczną obu interwencji w odniesieniu do zaniku HBV DNA w analizowanych punktach czasowych. TDF nie był też bardziej skuteczny niż ETV odnośnie redukcji redukcja HBV DNA  $\geq 1 \log_{10}$  kopii/ml.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W analizie bezpieczeństwa zarówno w porównaniu bezpośrednim TDF z ADV (RCT) oraz ETV i LAM (badania obserwacyjne) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie działań niepożądanych ocenianych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych. Przy ocenie poszczególnych działań niepożądanych, w porównaniu jedynie ryzyko wystąpienia nudności było znamienne większe w grupie TDF vs ADV (RR=3,36 [1,45; 7,81] na podstawie RCT). Natomiast ryzyko zmiany terapii z powodu działań niepożądanych było istotnie statystycznie wyższe w grupie LAM w porównaniu do TDF. W grupie przyjmującej LAM u 28% wymagało zmiany, u 21 chorych zastosowano TDF, natomiast u pozostałych trzech ETV.

Zgodnie z treścią ChPL do występujących bardzo często AEs związanych z terapią tenofoviem należy: hipofosfatemia w następstwie zaburzeń czynności kanalików nerkowych bliższych, zawroty głowy, biegunka, wymioty, nudności, astenia, wysypka; często: zwiększona aktywność aminotransferaz, wzdęcia.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania tenofoviru (Viread) w I linii leczenia analogami nukleotydów/ nukleozydów pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZWB) i ujemnym oznaczeniem HBeAg.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy płatnika publicznego, będącej równocześnie wspólną perspektywą płatnika i pacjentów, w dożywotnim horyzoncie czasowym. Za jednostkę użyteczności przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Porównano opłacalność stosowania tenofoviru w I linii leczenia względem refundowanych komparatorów, tj. entekawiru, lamiwudyny oraz adefowiru. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne związane z kosztami leków, kosztami monitorowania leczenia oraz kosztami leczenia powikłań WZWB.

Wyniki CUA wykazały, że stosowanie tenofoviru pozwala na [REDAKTOWANE], mierzonych zarówno w QALY jak i w LYG, [REDAKTOWANE] w porównaniu do komparatorów. W związku z czym w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru terapia tenofowirem okazała się być [REDAKTOWANE]

Dla wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej z uwzględnieniem marży na poziomie 5%, obowiązującej od 1 stycznia 2014 roku, oraz przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Viread w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru oszacowana przez wnioskodawcę wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE]

Z uwagi na fakt, że analiza kliniczna nie zawiera RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w związku z czym zachodzi art. 13 ustawy o refundacji, progowe ceny zbytu netto zostały wyznaczone również dla współczynników CUR. Progowa cena zbytu netto dla produktu leczniczego Viread względem entekawiru, lamiwudyny i adefowiru przy marży hurtowej przyjętej na poziomie 5% wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono również analizę probabilistyczną, której wyniki wykazały, że prawdopodobieństwo iż terapia TDF będzie [REDAKTOWANE]

Z uwagi na zidentyfikowane nieprawidłowości w wartości ceny zbytu netto wprowadzonej do modelu wnioskodawcy, [REDAKTOWANE], oraz zmiany urzędowej ceny zbytu lamiwudyny na obowiązującym od 1 stycznia 2014 wykazie leków refundowanych (210,60 PLN w miejsce 225,70 PLN), podjęto decyzję o przeprowadzeniu obliczeń korygujących. Ponadto, uwzględniono obowiązującą od 1 stycznia 2014 roku marżę hurtową w wysokości 5%.

Przeprowadzone obliczenia własne nie zmieniają wnioskowania odnośnie opłacalności TDF, w dalszym ciągu pozostaje ona [REDAKTOWANE]. Oszacowana cena progowa zbytu netto dla produktu leczniczego Viread dla ICUR w odniesieniu do entekawiru, lamiwudyny i adefowiru wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE]. Z uwagi na fakt, że w ramach AWA również nie zidentyfikowano RCT dowodzących wyższości Vireadu nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzi art. 13 ustawy o refundacji. Dlatego też, progowe ceny zbytu netto zostały wyznaczone również dla współczynników CUR. Progowa cena zbytu netto dla produktu leczniczego Viread względem entekawiru, lamiwudyny i adefowiru wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE]

Na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych można wnioskować, że [REDAKTOWANE] w porównaniu do innych AN niezależnie od statusu HBeAg i technologią [REDAKTOWANE] w porównaniu do LAM.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego tenofoviru w I linii leczenia analogami nukleozydów/nukleotydów przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem HBeAg.

W analizie założono, iż, zgodnie ze stanem aktualnym, wszystkie leki, w tym tenofovir, będą finansowane ze środków publicznych w ramach istniejących, osobnych grup limitowych, a pacjent będzie je otrzymywał bezpłatnie.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz tożsamej płatnika publicznego i pacjenta, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne, obejmujące koszty leków, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych, oszacowanych w analizie ekonomicznej. Wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe analogów nukleozydów/nukleotydów oraz, alternatywnie, na podstawie danych PZH o zapadalności na WZWB w Polsce i liczby pacjentów oczekujących na włączenie do programu lekowego, będących w posiadaniu NFZ.

Rozważano 2 opcje analizy BIA, w zależności od założeń dotyczących terapii zastępowanej przez tenofovir: lamiwudyny lub entekawiru. W przypadku całkowitego zastąpienia lamiwudyny przez tenofovir w I linii leczenia AN pacjentów z WZWB HBeAg (-), wydatki płatnika za świadczenia na leczenie tej populacji [redacted]. Zakładając, że tenofovir zastąpi w I linii entekawir, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu TDF ze środków publicznych [redacted]

Wydatki na TDF w I linii leczenia AN, w obydwu opcjach, [redacted]

W wyniku przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości stwierdzono, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej ma niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji docelowej (zmiana wyników o ok. 20%) oraz udziałów leków w rynku w scenariuszu nowym (ok. 50% spadek wydatków inkrementalnych w przypadku przejścia przez TDF tylko połowy rynku ETV).

W związku ze stwierdzonymi rozbieżnościami w cenach TDF i LAM uwzględnionych w analizie wnioskodawcy, z aktualnym stanem faktycznym i wnioskiem refundacyjnym, przeprowadzono obliczenia własne Agencji z wykorzystaniem dostarczonego modelu. W wyniku wprowadzonej korekty cen lamiwudyny i tenofoviru, w opcji I analizy BIA uzyskano nieco [redacted] w opcji II zaś nieco [redacted]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Wszyscy eksperci od których otrzymano opinie wnieśli uwagi do zapisów przedłożonego PL. Przedstawiono liczne zastrzeżenia odnośnie formalnych zapisów PL. Do najważniejszych z nich należą: brak dostosowania treści PL do aktualnych standardów leczenia przewlekłego WZWB oraz wytycznych praktyki klinicznej. Eksperci zwracają uwagę, iż nie istnieją merytoryczne podstawy podziału pacjentów na populacje HBeAg(+) i HBeAg(-) oraz stosowanie odmiennych schematów leczenia dla tych chorych. Wskazują także na potrzebę ograniczenia stosowania lamuwidyny ze względu na zmiany w zapisie ChPL tego produktu leczniczego oraz wysokie ryzyko wystąpienia lekooporności.

Dwóch ekspertów zwróciło także uwagę na konieczność wydłużenia terapii AN powyżej 48 tygodni, co jest konieczne ze względu na możliwą wydłużoną w czasie supresją wirerii, a także eliminację ryzyka niepotrzebnej zmiany leku, która nie gwarantuje sukcesu terapeutycznego.

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych wydanych przez 9 instytucji, dotyczących stosowania TDF w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B (WZWB), jako terapii pierwszoliniowej (rozumianej jako stosowanie TDF u pacjentów wcześniej nieleczonych analogami nukleotydów/nukleozydów (AN) lub TDF stosowanego u pacjentów nieleczonych żadnym lekiem przeciwwirusowym - I linia leczenia).

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne odnośnie stosowania ocenianej technologii. W rekomendacjach tych podkreślano, że TDF jest jednym z najskuteczniejszych substancji czynnych stosowanych w leczeniu WZWB, o niskiej szansie indukcji lekooporności. Wskazywano ponadto na wysokie ryzyko wystąpienia oporności u pacjentów leczonych lamiwudyną. Zwracano również uwagę na wyższość TDF nad innymi AN: entekawirem, adefowirem oraz lamiwudyną.

Do zastosowania TDF w I linii leczenia pozytywnie odniosło się min.: 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 antygenu HBe nie odniosły się: WHO 2011, niemiecka AWMF 2011, francuskie Prescrire 2007, 2008 i 2013 oraz amerykańskie NIH/CDC 2009.

Odnaleziono 12 rekomendacji refundacyjnych pochodzących z 9 instytucji. Wszystkie rekomendacje są pozytywne, w tym 5 z ograniczeniami w odniesieniu do pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby lub niepoddanych wcześniej leczeniu nukleozydowymi inhibitorami. Rekomendacje bezpośrednio odnoszące się do pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby to: HAS 2009; NHS Scotland 2008; AWMSG 2009; Manchester UK New Therapies Sub-Group 2011. Kolejne, nowsze rekomendacje tych instytucji uwzględniają pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. Ww rekomendacja AWMSG 2013 odnosi się do pacjentów nieletnich od 12 do 18 r.ż. z wyrównaną czynnością wątroby.

#### **Uwagi dodatkowe**

brak

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

Adamczyk 2012	Adamczyk K, Borek E, Kolasa K. Analiza racjonalizacyjna leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B po wprowadzeniu zmodyfikowanego programu lekowego w Polsce. <i>Zakażenia</i> . 2012; (2):50–61
Altinbas 2012	Altinbas A, Aktas B, Basar O, Yüksel O, Ekiz F, Yilmaz B, Coban S. (2012) Is there an association between the measurement of qualitative HBsAg and virologic response in chronic HBV infection? <i>Ann Hepatol</i> 11(3):320–325.
Chan 2007	Chan HL-Y, Wang H, Niu J, Chim AM-L, Sung JJ-Y. (2007) Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. <i>Antivir. Ther. (Lond.)</i> 12(3):345–353.
Chang 2004	Chang T-T, Lai C-L, Chien R-N, Guan R, Lim S-G, Lee C-M, Ng K-Y, Nicholls GJ, Dent JC, Leung NW. (2004) Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. <i>J. Gastroenterol. Hepatol</i> 19(11):1276–1282.
Dakin 2010	Dakin H, Fidler C, Harper C. (2010) Mixed treatment comparison meta-analysis evaluating the relative efficacy of nucleos(t)ides for treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. <i>Value Health</i> 13(8):934–945.
De Franchis 2003	De Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, Mele A, Paumgartner G, Pietrangelo A, Rodés J, Rosenberg W, Valla D. (2003) EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). <i>J. Hepatol</i> 39 Suppl 1:S3–25.
Dienstag 1999	Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA. (1999) Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. <i>N. Engl. J. Med</i> 341(17):1256–1263.
Dogan 2012	Dogan UB, Kara B, Gumurdulu Y, Soylu A, Akin MS. (2012) Comparison of the efficiency of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide naïve patients with chronic hepatitis B. <i>Hepatology International</i> 5(1):135.
EASL	EASL. (2009) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. <i>Journal of Hepatology</i> (50):227–242.
Fattovich 2008	Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. (2008) Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. <i>J. Hepatol</i> 48(2):335–352.
Grabarczyk 2010	Grabarczyk P, Garmiri P, Liszewski G, Doucet D, Sulkowska E, Brojer E, Allain J-P, Polish Blood Transfusion Centres Viral Study Group. (2010) Molecular and serological characterization of hepatitis B virus genotype A and D infected blood donors in Poland. <i>J. Viral Hepat.</i> 17(6):444–452.
Grabarczyk 2010	Grabarczyk P, Garmiri P, Liszewski G, i in. Molecular and serological characterization of hepatitis B virus genotype A and D infected blood donors in Poland. <i>Journal of viral hepatitis</i> . 2010
Güzelbulut 2012	Güzelbulut F, Övünc AOK, Oelinkaya ZA, Senates E, Gökden Y, Saltürk AGD, Sezikli M, Ozkara Celinkaya F. (2012) Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. <i>Hepatogastroenterology</i> 59(114):477–480.
He 2012	He Z, Wang J, Liu K, Huang H, Du Y, Lin Z, Cai M, Feng X. (2012) Randomized trial of lamivudine, adefovir, and the combination in HBeAg-positive chronic hepatitis B. <i>Clin Res Hepatol Gastroenterol</i> 36(6):592–597.
Jones 2009	Jones J, Shepherd J, Baxter L, Gospodarevskaya E, Hartwell D, Harris P, Price A. (2009) Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis B: an updated systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 13(35):1–172, iii.
Koklu 013	Koklu S, Tuna Y, Gulsen MT, Demir M, Koksak AS, Kockar MC, Aygun C, Coban S, Ozdil K, Ataseven H, Akin E, Purnak T, Yuksel I, Ataseven H, Ibis M, et al. (2013) Long-term Efficacy and Safety of Lamivudine, Entecavir, and Tenofovir for Treatment of Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 11(1542-7714 (Electronic)):88–94.
Kolakowska-Rzadzka 2010	Kolakowska-Rzadzka A, Berak H, Stańczak J, i in. Better outcome of HBe Ag (-) than HBe Ag (+) lamivudine treatment of HBV chronically infected patients. <i>Przegląd epidemiologiczny</i> . 2010
Kolakowski 2013	Kolakowska-Rzadzka A, Berak H, Stańczak J, Dyda T, Horban A. (2010) Better outcome of HBe Ag (-) than HBe Ag (+) lamivudine treatment of HBV chronically infected patients. <i>Przegl Epidemiol</i> 64(1):69–71.
Marcellin 2004	Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, i in. 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
Lai 1998	Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. (1998) A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. <i>N. Engl. J. Med</i> 339(2):61–68.
Lai 2006	Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L. (2006) Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. <i>N. Engl. J. Med</i> 354(10):1011–1020.
Lau 2005	Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. (2005) Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. <i>N Engl J Med</i> 352(26):2682–2695.
Marcellin 2004	Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N. (2004) Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. <i>N.Engl.J Med.</i> 351(12):1206–1217.
Rizzetto 2005	Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, Esteban R, Santantonio T, Heathcote EJ, Lagget M, Taak NK, Woessner MA, Gardner SD. (2005) Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. <i>J. Hepatol</i> 42(2):173–179.
Shindo 2009	Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. (2009) Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. <i>Hepatol Int</i> .
Singal 2012	Singal AK, Fontana RJ. (2012) Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> 35(6):674–689.
Singal 2013	Singal AK, Salameh H, Kuo Y-F, Fontana RJ. (2013) Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. <i>Aliment. Pharmacol. Ther.</i> 38(2):98–106.
Szczekli 2011	Szczekli A (red). <i>Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011</i> . Kraków 2011.

<b>Ślusarczyk 2006</b>	Ślusarczyk J, Białkowska J, Bucholc B. (2006) Genotypy u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z terenu centralnej Polski. <i>Przeegląd epidemiologiczny</i> (60):555–561.
<b>Tassopoulos 1999</b>	Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, Hawley S, Barber J, Condreay L, Gray DF. (1999) Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. <i>Lamivudine Precore Mutant Study Group. Hepatology</i> 29(3):889–896.
<b>Wiens 2013</b>	Wiens A, Lenzi L, Venson R, Correr CJ, Rotta I, Pedrosa ML, Pontarolo R. (2013) Comparative efficacy of oral nucleoside or nucleotide analog monotherapy used in chronic hepatitis B: a mixed-treatment comparison meta-analysis. <i>Pharmacotherapy</i> 33(2):144–151.
<b>Woo 2010</b>	Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DKH, Pham B, Ungar WJ, Einarson TR, Heathcote EJ, Krahn M. (2010) Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. <i>Gastroenterology</i> 139(4):1218–1229.
<b>Yao 2000</b>	Yao GB. (2000) Management of hepatitis B in China. <i>J. Med. Virol</i> 61(3):392–397.
<b>Yao 2002</b>	Yao G, Cui Z, Wang B, Yao J, Zeng M. (2002) An extended two-year trial of lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B. <i>Chin. Med. J</i> 115(12):1814–1818.
<b>Yao 2009</b>	Yao GB, Zhu M, Cui ZY, Wang BE, Yao JL, Zeng MD. (2009) A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China. <i>J Dig Dis</i> 10(2):131–137.
<b>TDF -102/ TDF-103</b>	Marcellin P, Jacobson I, Habersetzer F, Senturk H, Andreone P, Moyes C, Horban A, Teuber G, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. (2008) Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (STUDY 102). <i>Journal of Hepatology</i> 48:S26.
	Snow LA, Chapell B, Curtis M. (2009) Week 96 Resistance surveillance for HBeAg positive and negative subjects with chronic HBV infection randomized to receive tenofovir DF 300 mg QD.
	Snow LA, Chappell B, Sorbel J. (2010) Evaluation of potential virologic resistance in HBV polymerase among subjects with persistent viremia following up to 144 weeks of therapy with tenofovir DF. available at: <a href="http://www.natap.org/2010/EASL/EASL_43.htm">http://www.natap.org/2010/EASL/EASL_43.htm</a> .
	Snow-Lampart A, Kitrinis K, Chappell B. (2011) No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following up to 192 weeks of treatment in subjects mono-infected with chronic hepatitis B virus. available at: <a href="http://www.natap.org/2011/APSL/APSL_14.htm">http://www.natap.org/2011/APSL/APSL_14.htm</a> .
	Marcellin P, Jenny Heathcote E, Corsa A, Liu Y, Miller MD, Kitrinis KM. (2011) No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg-chronic hepatitis B virus infection. <i>Hepatology</i> 54:480A.

## Korespondencja

Lp.	Temat	Nr rejestru	Data
1	Zlecenie MZ w sprawie	MZ-PLA-460-19768-4/KB/13	2013-10-28
3	MZ – pismo w sprawie minimalnych wymagań	AOTM-DS-4351-07(3)/MS/2013	2013-11-04
4	MZ – info o przekazaniu min. wymagań do wnioskodawcy	MZ-PLA-460-19768-6/KB/13	2013-11-05
5	NFZ – prośba o dane	AOTM-DS-4351-07(5)/AW/2013	2013-11-15
6	Prof. Horban – prośba o opinię	AOTM-DS-4351-07(6)/AW/2013	2013-11-15
7	██████████ – prośba o opinię	AOTM-DS-4351-07(7)/AW/2013	2013-11-15
8	Prof. Flisiak – prośba o opinię	AOTM-DS-4351-07(8)/AW/2013	2013-11-15
9	██████████ – prośba o opinię	AOTM-DS-4351-07(9)/AW/2013	2013-11-15
10	██████████ – prośba o opinię	AOTM-DS-4351-07(10)/AW/2013	2013-11-15
11	██████████ – prośba o opinię	AOTM-DS-4351-07(11)/AW/2013	2013-11-15
12	Prof. Flisiak - opinia		2013-11-25
13	MZ – przekazanie uzupełnień	6164	2013-11-25
14	██████████ - opinia	6399	2013-12-05
15	MZ - powtórne wymagania minimalne	AOTM-DS-4351-07(15)/MS/2013	2013-12-06
16	NFZ - dane	6471	2013-12-09
17	Pismo do wnioskodawcy-zaczernienia	AOTM-DS-4351-07(17)/MS/2013	2013-12-10
18	MZ – zwrot pisma o powtórne wymagania minimalne	MZ-PLA-460-19768-8/KB/13	2013-12-13
19	██████████ - opinia		2013-12-16

---

Lp.	Temat	Nr rejestru	Data
20	[REDACTED] – opinia	6719	2013-12-18
21	Gilead – komplet analiz do publikacji	6781	2013-12-20



## 14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza kliniczna z elementami problemu decyzyjnego: „Tenofovir (Viread) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe”, autorzy: [REDACTED]
- Zal. 2. Aneks do analizy klinicznej: „Tenofovir (Viread) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe”, autorzy: [REDACTED]
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna: „Tenofovir (Viread) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe”, autorzy: [REDACTED]
- Zal. 4. Analiza wpływu na budżet: „Tenofovir (Viread) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe”, autorzy: [REDACTED]
- Zal. 5. Analiza racjonalizacyjna: „Tenofovir (Viread) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe”, autorzy: [REDACTED]
- Zal. 6. Zgodność analiz z wymaganiami minimalnymi
- Zal. 7. Program Lekowy „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)” – aktualnie obowiązujący
- Zal. 8. ChPL Viread