



## **Rekomendacja nr 10/2014**

**z dnia 13 stycznia 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

#### **w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Viread (tenofovir) w ramach programu lekowego: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Viread (tenofovir) w ramach programu lekowego: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1), w zakresie dotyczącym rozszerzenia wskazań dla tenofoviru o I linię leczenia analogami nukleotydowymi/nukleozydowymi w przypadku pacjentów z WZWB i HBeAg(-).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Viread (tenofovir) w ramach programu lekowego: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1), w zakresie dotyczącym rozszerzenia wskazań dla tenofoviru o I linię leczenia analogami nukleotydowymi/nukleozydowymi w przypadku pacjentów z WZWB i HBeAg(-). Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie, w ramach programu lekowego.

Prezes Agencji zwraca uwagę, że program lekowy wymaga istotnej modyfikacji, którą należy przeprowadzić pod nadzorem konsultanta krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych i wskazanych przez niego ekspertów. Lek pozostaje w grupie limitowej: 1051.0 analogi nukleozydowe/nukleotydowe inne niż lamiwudyna.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność tenofoviru w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Analizy ekonomiczne potwierdzają kosztową efektywność leczenia. Tenofovir stanowi jedną z 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, jednakw świetle dostępnych danych rozróżnienie linii leczenia dla pacjentów HBeAg(-) i HBeAg(+) nie znajduje merytorycznego uzasadnienia.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania preparatu tenofovir w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci poniżej 12 roku życia nie zostało dostatecznie udokumentowane. Stosowanie terapii w tej populacji pacjentów oznaczałoby stosowanie



wnioskowanego produktu poza wskazaniami rejestracyjnymi ujętymi w charakterystyce produktu leczniczego.

Zastrzeżenia budzą też inne istotne elementy przedłożonego programu lekowego, nie wpływające jednak w sposób bezpośredni na decyzję o finansowaniu tenofoviru.

### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy zbadania zasadności objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu 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). Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego. Deklarowany poziom odpłatności

Zgodnie z załączonym zatwierdzonym projektem programu lekowego, będącym modyfikacją funkcjonującego programu, wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań dla tenofoviru o I linię leczenia analogami nukleotydowymi/nukleozydowymi w przypadku pacjentów z WZWB i HBeAg(-) po niepowodzeniu terapii interferonami.

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 analogami nukleotydowymi/nukleozydowymi (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, bezzóltaczkowy przebieg ostrego okresu choroby, łagodny przebieg ostrego okresu choroby, mała aktywność ALT w ostrym okresie choroby, płeć męska, podeszły wiek, immunosupresję, 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, jako profilaktyka rozwoju marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Fumaran dizoproksylu tenofowiru jest nukleotydydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy wirusa HIV.

Proponowany program zakłada stosowanie tenofowiru w populacji HBeAg(-) i HBeAg(+) jako możliwej I liniowej terapii AN przewlekłego WZW B

### **Alternatywna technologia medyczna**

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 nukleotydydowe: adefowir (ADV) i tenofowir (TDF).

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

Jako komparatory dla tenofowiru 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.

Ze względu na obecny kształt Programu Lekowego odnośnie leczenia przewlekłego WZW B, lamiwudyna jest komparatorem pierwszego rzędu dla tenofowiru, jako jedyna refundowana opcja terapeutyczna dostępna dla wnioskowanej grupy chorych. Entekawir oraz adefowir traktować jako potencjalne komparatory z grupy AN.

### **Skuteczność kliniczna**

W analizie efektywności klinicznej dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa TDF w porównaniu z innymi AN u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B oraz statusem HBeAg(-).

W ramach analizy 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 była wyższa w grupie leczonej tenofowirem w porównaniu do adefowiru. Natomiast w przypadku ETV oraz LAM nie uzyskano różnic istotnych statystycznie 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%), ADF (36%, 57%), LAM (53%, 72%).

Korzyści ze stosowania tenofowiru (TDV) 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 indukowało lekooporność u 15% pacjentów po roku terapii, a po 5 latach u ok. 70% leczonych.

### **Skuteczność praktyczna**

Badania obserwacyjne dotyczące skuteczności TDF w warunkach praktyki klinicznej potwierdzają powyższe wnioski o skuteczności wnioskowanej technologii lekowej w terapii pacjentów z przewlekłym WZW B. 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 tenofowiru (TDF) w porównaniu z lamiwudyną (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 tenofowir z entekawirem nie stwierdzono znamienych 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 (2RCT) 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 (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 [ ] wymagało zmiany, u 21 chorych zastosowano TDF, natomiast u pozostałych trzech ETV.

Zgodnie z treścią charakterystyki produktu leczniczego do występujących bardzo często działań niepożądanych 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.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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 (WZW B) i ujemnym oznaczeniem HBeAg.

Przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności 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 WZW B.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wykazały, że stosowanie tenefowiru 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 tenefowirem 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]

[REDAKTOWANE]

W ramach analizy ekonomicznej 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]

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.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

W rozpatrywanym przypadku [REDAKTOWANE], w związku z czym zachodzi art. 13 ustawy o refundacji wnioskodawca zobowiązany jest do przedstawienia urzędowej ceny zbytu leku, dodatkowo 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 [REDAKTOWANE] a przy poziomie marży hurtowej 5% odpowiednio [REDAKTOWANE]

### **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

tenofowiru 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 Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego –Państwowy Zakład Higieny (PZH) o zapadalności na WZW typu B w Polsce i liczby pacjentów oczekujących na włączenie do programu lekowego, będących w posiadaniu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Rozważano 2 opcje analizy wpływu na budżet, w zależności od założeń dotyczących terapii zastępowanej przez tenofovir: lamiwudyny (aktualnie jedynej refundowanej opcji) lub entekawiru (opcji rekomendowanej przez Prezesa AOTM do finansowania – Rekomendacja nr 126/2013 z dnia 23 września 2013). W przypadku całkowitego zastąpienia lamiwudyny przez tenofovir w I linii leczenia AN pacjentów z WZW typu B 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 wpływu na budżet uzyskano nieco [redacted] w opcji II zaś nieco [redacted]

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przekazał propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego.**

Wszyscy eksperci kliniczni, od których otrzymano opinie, wnieśli uwagi do zapisów przedłożonego Programu Lekowego. Do najważniejszych z nich należą: brak dostosowania treści programu lekowego do aktualnych standardów leczenia przewlekłego WZW typu B oraz wytycznych praktyki klinicznej. Eksperti 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 charakterystyki produktu leczniczego tego produktu leczniczego oraz wysokie ryzyko wystąpienia lekooporności.

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



## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych wydanych przez 9 instytucji, dotyczących stosowania TDF w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B (WZW B), 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 WZW B, 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.: Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PGE HBV) 2013, międzynarodowa WHO (World Health Organisation) 2011, europejska EASL (European Association for the Study of the Liver) 2012, konsensus panelu ekspertów z regionu Azji i Pacyfiku 2012, eksperci węgierscy 2012 oraz amerykańskie AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) 2009 oraz brytyjski NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2008 i 2013, który ograniczył zalecenia do populacji pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

Rekomendacje bezpośrednio odnoszące się do grupy pacjentów o ujemnym oznaczeniu antygenu 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 NIHCDSCS 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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 28.10.2013r. (znak MZ-PLA-460-19768-4/KB/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Viread (tenofovir), w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 16/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Viread (tenofovir) EAN 5909990009589 w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1).

### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Viread (tenofovir) EAN 5909990009589 w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1).
2. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-DS-4351-07/2013. 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), styczeń 2014.