



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Entekawir i tenofowir**

we wskazaniu:

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

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

Raport nr: OT.4320.16.2019

Data ukończenia: 25.09.2019 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADV</b>	adefowir
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>anty-HBc</b>	przeciwciała do antygenu rdzeniowego wirusa zapalenia wątroby
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>Dz. U.</b>	Dziennik ustaw
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków
<b>ETV</b>	entekawir
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBIG</b>	immunoglobuliny przeciwko HBV
<b>HBsAg</b>	antygen powierzchniowy wirusa HBV (hepatitis B surface antigen)
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (Hepatitis B Virus)
<b>HCC</b>	rak wątrobowokomórkowy
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C Virus)
<b>HDV</b>	wirus zapalenia wątroby typu D (Hepatitis D Virus)
<b>hgbNA</b>	NA z wysoką barierą genetyczną dla oporności (ang. high genetic barrier nucleos(t)ide analogue)
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem)
<b>IFN</b>	interferon
<b>IS</b>	Istotny statystycznie
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LMV</b>	lamiwudyna
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NA</b>	analogi nukleozydów/nukleotydów (ang. nucleos(t)ide analogues)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź (ang. partial response)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości

<b>TAF</b>	alafenamid tenofowiru
<b>TDF</b>	dizoproksyl tenofowiru
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b> .....	<b>8</b>
<b>3. Problem zdrowotny</b> .....	<b>9</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne</b> .....	<b>14</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	14
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	16
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	18
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych</b> .....	<b>19</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii</b> .....	<b>20</b>
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	23
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych</b> .....	<b>27</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	27
7.2. Opis badań włączonych do analizy .....	27
7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
7.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</b> .....	<b>43</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	43
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	44
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>45</b>
<b>10. Źródła</b> .....	<b>48</b>
<b>11. Załączniki</b> .....	<b>50</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	50
11.2. Diagram metodologii włączenia badań .....	53

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2019-08-28  
PLR.4604.928.2019.MN

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- entecavirum i tenofovirum disoproxilum

w zakresie wskazania: "Profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV (ICD-10: B18.0, B18.1, B18.9, B19.0, B19.9, C22.0, C82, C83, C85, C91, C92, D45, D47, D75, Z94"

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- entecavirum i tenofovirum disoproxilum (entekawir i dizoproksyl tenofowiru)

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną entekawir lub tenofowir, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.65) we wskazaniach zgodnych z ChPL zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję entekawir lub tenofowir

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
<b>entekawir (entecavirum)</b>			
Baraclude, tabl. powł., 0,5 mg	30 tabl.	05909990619177	Bristol-Myers Squ bb Pharma EEIG
Baraclude, tabl. powł., 1 mg	30 szt.	05909990619191	
Entecavir Accord, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05055565742532	Accord Healthcare Limited
Entecavir Accord, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05055565742549	
Entecavir Alvogen, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05909991342319	Alvogen Malta Operations (ROW) Ltd.
Entecavir Alvogen, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05909991342333	
Entecavir Mylan, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05902020926979	Mylan S.A.S.
Entecavir Mylan, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05902020926986	
Entecavir Polpharma, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05909991337957	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Entecavir Polpharma, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05909991337971	
Entecavir Sandoz, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05907626707946	Sandoz GmbH
Entecavir Sandoz, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05907626707953	
Entecavir Stada, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05909991338022	STADA Arzneimittel AG
Entecavir Stada, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05909991338046	

Entecavir Synoptis, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 szt.	05909991347451	Synoptis Pharma Sp. z o.o.
Entecavir Synoptis, tabletki powlekane, 1 mg	30 szt.	05909991347468	
Entecavir Teva, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05909991337865	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Entecavir Teva, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05909991337926	
Entecavir Zentiva, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05909991369576	Zentiva, k.s.
Entecavir Zentiva, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05909991369590	
Entekavir Adamed, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05906414003123	Adamed Pharma S.A.
Entekavir Adamed, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05906414003130	
Entecavir Glenmark, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 szt.	05902020241553	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Entecavir Glenmark, tabletki powlekane, 1 mg	30 szt.	05902020241560	
<b>dizoproksyl tenofowir (tenofovirum disoproxilum)</b>			
Ictady, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05909991291457	Actavis Group PTC ehf.
Tenofovir disoproxil Stada, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05909991285883	STADA Arzneimittel AG
Tenofovir disoproxil Zentiva, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05909991298708	Zentiva, k.s.
Tenofovir disoproxil Accord, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05909991330026	Accord Healthcare Limited
Tenofovir disoproxil Mylan, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05902020926801	Mylan S.A.S.
Tenofovir disoproxil Sandoz, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05907626707519	Sandoz GmbH
Tenofovir disoproxil Teva, tabl. powl., 245 mg	30 szt.	05909991141349	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tenofovir Polpharma, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05909991335533	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Tenofovir Synoptis, tabletki powlekane, 245 mg	30 szt.	05909991374563	Synoptis Pharma Sp. z o.o.

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):*

- *w ramach programu lekowego "Profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV (ICD 10: B18.0, B18.1, B18.9, B19.0, B19.9, C22.0, C82, C83, C85, C91, C92, D45, D47, D75, Z94"*

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 26 sierpnia 2019 r. znak PLR.4604.928.2019.MN (data wpływu do AOTMiT 28 sierpnia 2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną **entekawir lub tenofovir** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w **profilaktyce reaktywacji WZW B**.

Szczegółowe warunki finansowania w profilaktyce reaktywacji WZW B przedstawia załączony do zlecenia MZ program lekowy: „Profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV (ICD-10 B-18.0, B-18.1, B-18.9, B-19.0, B-19.9, C-22.0, C-82, C-83, C85, C91, C92, D45, D47, D75, Z-94)”.

**Tabela 2. Program lekowy: „Profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV (ICD-10 B-18.0, B-18.1, B-18.9, B-19.0, B-19.9, C-22.0, C-82, C-83, C85, C91, C92, D45, D47, D75, Z-94)”.**

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b> Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy u których wykrywa się <b>obecność HBsAg i/lub przeciwciał anti-HBc</b> przy wykrywalnym lub niewykrywalnym HBV DNA:</p> <p>1.1. poddani transplantacji narządu/komórek krwiotwórczych lub</p> <p>1.2. zakwalifikowani do <b>leczenia biologicznego związanego z wysokim lub średnim ryzykiem reaktywacji HBV</b> (leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, chemioterapią systemową, gl kortykosteroidami w dużych dawkach (<math>\geq 20</math> mg dz. &gt; 4 tygodnie) inhibitorami kinaz tyrozynowych, inhibitorami cytokin, inhibitorami immunofilin, inhibitorami TNF-alfa oraz inhibitorami proteasomów) lub</p> <p>1.3. leczeni z powodu raka wątrobowokomórkowego.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie:</b> Profilaktykę/leczenie HBV stosuje się przez cały okres leczenia biologicznego i 18 miesięcy po jego zakończeniu. W wybranych przypadkach terapię można stosować bez ograniczeń czasowych. Po zakończeniu leczenia niezbędne jest monitorowanie statusu HBV DNA przez minimum 12 miesięcy.</p>	<p><b>Entekawir:</b> 0.5 mg 1x dobę lub <b>Tenofovir:</b> 245 mg 1 x na dobę <i>Entekawir lub tenofovir powinny być stosowane przez cały czas trwania leczenia związanego z ryzykiem reaktywacji HBV oraz dodatkowo przez 18 miesięcy po jego zakończeniu.</i></p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) HBsAg</li> <li>2) anti-HBs</li> <li>3) anti-HBc IgG/całkowite</li> <li>4) HBV DNA ilościowe</li> <li>5) morfologia krwi</li> <li>6) ALT</li> <li>7) kreatynina</li> </ol> <p><b>2. Badania w trakcie leczenia związanego z ryzykiem reaktywacji HBV - co 3 miesiące:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ALT</li> <li>2) HBV DNA</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie w trakcie 18 miesięcznej kontynuacji profilaktyki po zakończeniu leczenia związanego z ryzykiem reaktywacji HBV oraz w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu profilaktyki reaktywacji HBV - co 3 miesiące:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) HBV DNA</li> </ol> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych;</li> <li>2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</li> <li>3) Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</li> </ol>



### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### Definicja

Wirusowe zapalenie typu B (WZW B) (ICD-10: B18.1) jest chorobą wywołaną przez wirusa HBV (Hepatitis B Virus). HBV może powodować ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby, które może doprowadzić do zwłóknienia, marskości wątroby, schyłkowej niewydolności wątroby lub raka wątrobowokomórkowego. Przewlekłe zapalenie wątroby rozwija się u 90% noworodków i niemowląt oraz u 2-5% dorosłych. Wirus HBV jest 100 razy bardziej zakaźny niż wirus HIV. Zakażenie HBV może zostać wyeliminowane lub przetrwać przez całe życie. Pacjenci z nowotworami złośliwymi poddawani chemioterapii i przeszczepieniu komórek macierzystych są bardzo narażeni na reaktywację wirusowego zapalenia wątroby.

Źródło: Szczeklik 2018

##### Etiologia i patogenez

Zakażenie HBV jest jednym z wirusów *Hepadnaviridae*. Na jego powierzchni znajdują się cząstki antygenowe (HBsAg) oraz preS1 i preS2, w jego rdzeniu natomiast antygen HBcAg. Rdzeń posiada HBV-DNA oraz polimerazę DNA o właściwościach rewertazy. HBV-DNA jest to dwuniciowy, kolisty kwas nukleinowy z jedną nicią niekompletną. HBV-DNA jest wykrywany w jądrach hepatocytów i innych komórek w formie zintegrowanej z genomem. Jedną z form materiału genetycznego HBV jest cccDNA (*covalently closed circular DNA*), który jest strukturą o bardzo dużej oporności na działanie środków przeciwwirusowych. Zakażony hepatocyt wytwarza nieinfekcyjne cząstki HBsAg oraz pełne wiriony.

Poza wątrobą wykryto obecność wirusa również w limfocytach i śledzionie. Wraz z replikacją HBsAg i HBeAg, które są uwalniane do krwiobiegu. Objawy choroby są spowodowane wyłącznie odpowiedzią immunologiczną. Aby skutecznie wyeliminować wirusa konieczna jest obecność cytotoksycznych komórek T i przeciwciał neutralizujących (anty-HBs).

U 90-95% osób dorosłych zakażenie kończy się eliminacją wirusa, regeneracją wątroby i uzyskaniem trwałej odporności. Reakcja typu nadostrego (około 1% przypadków) prowadzi do martwicy dużej części hepatocytów i charakteryzuje się 80-90% śmiertelnością.

Źródło: Zahorska-Markiewicz 2014

Czynniki i grupy ryzyka:

- Bliski kontakt z chorym na przewlekłe lub ostre WZW B
- Inwazyjne procedury diagnostyczne lub lecznicze (zabiegi z naruszeniem ciągłości tkanek)
- Wielu partnerów seksualnych
- Uzależnienie od narkotyków dożylnych
- Narażenie zawodowe na kontakt z krwią i płynami ustrojowymi
- Więźniowie.

Źródło: Szczeklik 2018

##### Epidemiologia

WHO szacuje, że ok. 2 mld. ludzi przebyło zakażenie wirusem HBV, w 2015 r. na przewlekłe WZW typu B chorowało 257 mln, a ok. 600 000 osób umiera co roku z powodu ostrego zakażenia lub jego późniejszych powikłań. Kraje wykazujące się największą zapadalnością: państwa Europy Wschodniej i Azji Południowo-Wschodniej, Afryce, Ameryka Środkowa i Południowa, wyspy oceanu Spokojnego, Chinach, Rosji oraz byłych azjatyckich republikach Związku Radzieckiego.

Pod koniec lat 70. i do połowy lat 80. XX w. w Polsce przeciętna zapadalność wynosiła ok. 40/100 000 i od tego momentu sukcesywnie się zmniejsza - w 2017 r. zarejestrowano 54 przypadki ostrego WZW typu B (zapadalność 0,14/100 000). Na spadek zapadalności ma wpływ poprawa sterylizacji sprzętu medycznego, materiałów medycznych oraz program powszechnych szczepień przeciwko HBV.

Gdy do zakażenia dojdzie w okresie okołoporodowym lub noworodkowym, rozwija się tolerancja na wirusa. Niedojrzałość immunologiczna nie pozwala na rozpoznanie wirusa, nie jest on wykrywalny dla badań laboratoryjnych i dziecko nabywa stan tzw. nosicielstwa HBV.

Źródło: Szczeklik 2018, Zahorska-Markiewicz 2014

## Rozpoznanie

Podstawą do rozpoznania ostrego HBV jest ustalenie obecności HBsAg i przeciwciał anti-HBc, w klasie IgM. Obecność przeciwciał anti-HBs, mającego działanie neutralizujące zapewnia stałą ochronę przed powtórny zakażeniem. Natomiast przewlekłe utrzymywanie się przeciwciał anti-HBc klasy IgG świadczy o przebyłym zakażeniu.

Przewlekłe zapalenie wątroby rozwija się w zw. z nieodpowiednią odpowiedzią na antygeny wirusa (HBsAg i HBeAg). Chory przewlekłe może mieć obecny lub nieobecny antygen HBe. Obecność HBeAg świadczy o replikacji czemu towarzyszy wysokie stężenie HBV-DNA, stanowi to potencjalne źródło karcynogenezy wątrobowej i rozwija się rak wątrobowokomórkowy.

Przewlekłe zapalenie wątroby to zakażenie utrzymujące się powyżej 6 miesięcy. Po upływie kilku lat może ono doprowadzić do rozwoju marskości wątroby. Przewlekłe zakażona osoba jest również narażona na ryzyko raka wątrobowokomórkowego.

Źródło: Szczeklik 2018, Zahorska-Markiewicz 2014

**Tabela 3. Kryteria diagnostyczne przewlekłego zakażenia HBV [na podstawie wytycznych AASLD (2009) i EASL (2012)]**

przewlekłe WZW typu B	1) HBsAg(+) >6 mies. 2) DNA HBV w surowicy >10 <sup>5</sup> kopii/ml <sup>a</sup> 3) stale lub okresowe zwiększenie aktywności ALT/AST 4) biopsja wątroby (najbardziej wiarygodna): przewlekłe zmiany martwiczo-zapalne; możliwe także badania elastograficzne lub ocena serologicznych markerów włóknienia
HBeAg-dodatnie	HBeAg(+), anti-HBe(-)
HBeAg-ujemne	HBeAg(-), anti-HBe(+)
przewlekłe nosicielstwo HBsAg (zakażenie nieaktywne)	1) HBsAg(+) >6 mies. 2) HBeAg(-), anti-HBe(+) 3) DNA HBV w surowicy <10 <sup>4</sup> kopii/ml <sup>b</sup> 4) stale prawidłowa aktywność ALT 5) małe stężenie HBsAg 6) biopsja wątroby: ew. niewielkie cechy przewlekłego zapalenia <sup>c</sup>
przebyte WZW typu B	1) HBsAg(-) 2) wywiady: udokumentowane przebycie ostrego lub przewlekłego WZW typu B lub anti-HBc(+) ± anti-HBs(+) 3) niewykrywalny DNA HBV w surowicy 4) stale prawidłowa aktywność ALT/AST

<sup>a</sup> ~20 000 IU/ml

<sup>b</sup> ~2000 IU/ml

<sup>c</sup> Biopsja wątroby nie jest konieczna.

## Leczenie

Ostatecznym celem jest eradykacja HBV. Obecnie jest to nieosiągalne z powodu episomalnej formy cccDNA HBV, dlatego należy dążyć do uzyskania pełnej supresji replikacji HBV, a następnie eliminacji HBsAg i pojawienia się przeciwciał anti-HBs.

Celem leczenia jest więc zapobieżenie rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego, przedłużenie życia i poprawa jakości oraz zahamowanie rozprzestrzeniania się zakażenia.

Lekiem pierwszego wyboru u przewlekłe zakażonych HBV, dotychczas nieleczonych, powinien być jeden z leków o najwyższej udowodnionej skuteczności i największym bezpieczeństwie stosowania w danej grupie: spośród interferonów (IFN) powinien to być: interferon pegylowany (PegIFN-a2α), a z analogów nukleozydów/nukleotydów (NA) – entekawir (ETV), dizoproksyl tenofowiru (TDF) lub alafenamid tenofowiru (TAF). Lamiwudyna (LMV) nie powinna być lekiem pierwszego wyboru ze względu na duże ryzyko selekcji szczepów opornych, która po 5 latach występuje u 70% leczonych. Generuje też oporność na inne NA i ogranicza możliwość ich stosowania, a także zwiększa ryzyko szerzenia się zakażeń szczepami lekoopornymi. Oporność HBV na ETV po kilku latach stosowania nieznacznie przekracza 1%, natomiast do tej pory nie opisano oporności na TDF i TAF.

Dane dotyczące leczenia WZW typu B o przebiegu nadostym nie są jednoznacznie ustalone. Podstawą jest możliwość przeszczepienia wątroby. W tych przypadkach zalecane jest stosowanie analogów nukleozydowych/nukleotydowych, przede wszystkim entekawiru i tenofowiru. Nie ma jednoznacznie ustalonego

czasu terapii, twierdzi się, że powinna trwać  $\geq 3$  mies. po uzyskaniu serokonwersji do anty-HBs lub 12 mies. po serokonwersji w anty-HBe, gdy nie dochodzi do zaniku HBsAg.

Źródło: Szczeklik 2018

### Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV podczas leczenia immunosupresyjnego

Reaktywacja HBV jest definiowana jako nagły, przynajmniej 100-krotny wzrost stężenia DNA HBV u osób z uprzednio wykrywalnym DNA HBV lub ponowna wykrywalność DNA HBV u osoby, u której nie stwierdzono wirerii przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej, biologicznej lub chemioterapii przeciwnowotworowej.

Stosowanie leków o działaniu immunosupresyjnym u osób z utajonym zakażeniem HBV może doprowadzić do reaktywacji replikacji HBV, prowadzącej do ciężkiego zapalenia wątroby i/lub jej niewydolności u 25-50% chorych. Ryzyko reaktywacji jest różne dla poszczególnych leków. Najczęściej reaktywację zakażenia stwierdza się u chorych poddawanych chemioterapii R-CHOP z powodu chłoniaka oraz u chorych leczonych samym rytuksymabem. U chorych HBsAg(+) poddawanych standardowej chemioterapii odsetek ten sięga 70%; dotyczy to także chemioterapii stosowanej z powodu guzów litych. Zarejestrowano także reaktywację (0,3-9%) u osób po przebyciu WZW typu B o wzorze serologicznym: HBsAg(-), anty-HBc(+) i DNA HBV(-). Małe ryzyko (<1%) wiąże się ze stosowaniem glikokortykosteroidów w dawce  $\leq 10$ -20 mg prednizonu do 4 tyg. (rośnie wraz ze stosowaniem większych dawek lub przez dłuższy czas) oraz azatiopryny, merkaptopuryny, metotreksatu; w tych przypadkach leczenie profilaktyczne nie jest konieczne, z wyjątkiem chorych z DNA HBV wykrywalnym we krwi.

U każdego chorego przed planowanym leczeniem immunosupresyjnym należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku potencjalnego zakażenia HBV: w pierwszej kolejności oznaczyć anty-HBc i HBsAg. Pacjenci HBsAg(+) muszą mieć oznaczone DNA HBV. Dodatni wynik oznaczenia DNA HBV jest bezwzględnym wskazaniem do leczenia profilaktycznego za pomocą NA (ETV lub TDF) przez cały okres leczenia immunosupresyjnego i dodatkowo przez  $\geq 6$  mies. po jego zakurczeniu. W przypadku stosowania leków o dużym ryzyku reaktywacji zakażenia HBV leczenie NA powinno zostać przedłużone do 12 mies. od zakończenia leczenia immunosupresyjnego. W przypadku osób HBsAg(+) z niewykrywalną wirerią oraz osób z markerami przebytego zakażenia HBV, czyli HBsAg(-) i anty-HBc(+), leczenie NA powinno się stosować, jeśli otrzymują one leki immunosupresyjne z grupy dużego lub średniego ryzyka reaktywacji zakażenia HBV. U wszystkich chorych leczonych immunosupresyjnie należy co 3 mies. oznaczać DNA HBV i aktywność ALT niezależnie od tego, czy jednocześnie stosowany jest NA. U chorych nieotrzymujących NA (leczonych preparatami o małym ryzyku reaktywacji) w przypadku wykrycia obecności DNA HBV należy jak najszybciej wdrożyć leczenie NA. W przypadku spodziewanego dłuższego czasu oczekiwania na wynik badania DNA HBV należy rozważyć włączenie NA wkrótce po stwierdzeniu wzrostu aktywności ALT. NA pierwszego wyboru do zastosowania w stanach zagrażających reaktywacją HBV są ETV lub TDF.

U osób anty-HBs(-), u których planowane jest leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć szczepienie przeciwko WZW typu B.

Źródło: Szczeklik 2018

**Tabela 4. Ryzyko reaktywacji zakażenia HBV związane ze stosowaniem leków immunosupresyjnych wg Polskiej Grupy Ekspertów HBV (2017) i American Gastroenterological Association (2015) [Szczeklik 2018]**

Duże (>10%)	Średnie (1-10%)	Małe (<1%)
adalimumab, alemtuzumab, certolizumab, doksorubicyna <sup>a</sup> , epirubicyna <sup>a</sup> , GKS (prednizon >10 mg/d przez $\geq 4$ tyg.) <sup>a</sup> , golimumab, ibritumomab, infl ksymb, natalizumab, ofatumumab, rytuksymab, ustekinumab	abatacept, bortezomib, cyklosporyna, doksorubicyna <sup>b</sup> , etanercept, epirubicyna <sup>b</sup> , GKS (prednizon <10 mg/d przez $\geq 4$ tyg.) <sup>a</sup> , GKS (prednizon >10 mg/d przez $\geq 4$ tyg.) <sup>b</sup> , imatyn b, mogamulizumab, natalizumab, nilotynib, romidepsin, takrolimus, ustekinumab, wedolizumab	6-merkaptopuryna, azatiopryna, GKS niezależnie od dawki podawane p.o. $\leq 1$ tyg., GKS podawane dostawowo, GKS (prednizon <10 mg/d przez $\geq 4$ tyg.) <sup>b</sup> , metotreksat

a osoby anty-HBc(+)/HBsAg(+)

---

b osoby anty-HBc(+)/HBsAg(-)

### Rokowanie

Marskość wątroby rozwija się w ciągu 5 lat u 8-20% chorych na przewlekłe WZW typu B. Czynniki ryzyka: intensywne replikacja HBV, towarzyszące zakażenie HCV i HIV, średni lub starszy wiek, płeć męska, częste zaostrzenia, spożywanie alkoholu. Rak wątrobowokomórkowy występuje zarówno u chorych z marskością (2,2% chorych rocznie w marskości wyrównanej, do 10% w niewyrównanej [oszacowanie maksymalne, the dotyczy Polski]), jak i bez marskości (0,1% rocznie); czystszy u chorych >45 rż. i z dodatnim wywiadem rodzinnym.

Śmiertelność szacuje się na <1%, głównym powodem zgonu jest ostra niewydolność wątroby w przebiegu nadostrego lub piorunującego zapalenia. Nadkażenie HDV przewlekłego nosiciela HBV znacznie pogarsza rokowanie, zwiększa ryzyko wystąpienia piorunującego zapalenia i zgonu (do 2-20%) oraz przyspiesza progresję do marskości wątroby.

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

Źródło: Szczeklik 2018

### 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Ze względu na fakt, iż w nazwie programu lekowego występuje wiele kodów ICD-10, tj.:

- B18.0 – Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby B z wirusem delta
- B18.1 – Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby B bez wirusa delta
- B18.9 – Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, nie określone
- B19.0 – Nieokreślone wirusowe zapalenie wątroby ze śpiączką wątrobową
- B19.9 – Nieokreślone wirusowe zapalenie wątroby bez śpiączki wątrobowej
- C22.0 – Rak komórek wątroby
- C82 – Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)
- C83 – Chłoniaki nieziarnicze rozlane
- C85 – Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych
- C91 – Białaczka limfatyczna
- C92 – Białaczka szpikowa
- D45 – Czerwienica prawdziwa
- D47 – Inny nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych
- D75 – Inne choroby krwi i narządów krwiotwórczych
- Z94 – Transplantacja narządu lub tkanki

w niniejszym opracowaniu nie analizowano danych NFZ w tym zakresie. Epidemiologiczne wskaźniki rozpowszechnienia choroby opisano w poprzednim rozdziale.

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną entekawir oraz zawierających substancję czynną tenofovir. Obecnie<sup>1</sup> ze środków publicznych w Polsce refundowane jest 12 produktów leczniczych zawierających entekawir (Baraclude, Entecavir Accord, Entecavir Alvogen, Entecavir Mylan, Entecavir Polpharma, Entecavir Sandoz, Entecavir Stada, Entecavir Synoptis, Entecavir Teva, Entecavir Zentiva, Entekavir Adamed, Entecavir Glenmark – po dwie prezentacje w przypadku każdego z wymienionych produktów) oraz 9 produktów leczniczych zawierających tenofovir (Ictady, Tenofovir disoproxil Stada, Tenofovir disoproxil Zentiva, Tenofovir disoproxil Accord, Tenofovir disoproxil Mylan, Tenofovir disoproxil Sandoz, Tenofovir disoproxil Teva, Tenofovir Polpharma, Tenofovir Synoptis). Leki te dostępne są w ramach programu lekowego B.1. *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1).*

**Aktualnie leki te nie jest finansowane w ramach ocenianego wskazania off-label (profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B).**

Tabela 5. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego entekawir

<b>Źródło</b>	ChPL Baraclude (lek oryginalny, refundowany w Polsce)
<b>Nazwa produktu leczniczego</b>	Baraclude 0,5 mg tabletki powlekane Baraclude 1 mg tabletki powlekane
<b>Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna</b>	J05AF10. Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
<b>Substancja czynna</b>	entekawir
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Dawkowanie (na podstawie ChPL)</b>	<p><b>Dorośli</b></p> <p><i>Wyrównana czynność wątroby</i></p> <p>Pacjenci nieleczeni uprzednio analogami nukleozydów: zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 0,5 mg raz na dobę, podawana przed posiłkiem lub po posiłku.</p> <p>Pacjenci nie odpowiadający na leczenie lamiwudyną (tzn. ze stwierdzoną wiremią w czasie leczenia lamiwudyną lub występowaniem mutacji warunkujących oporność na lamiwudyną [LVD<sub>r</sub>]): zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 1 mg raz na dobę i należy ją podawać na czczo (ponad 2 godziny przed posiłkiem i ponad 2 godziny po posiłku). Jeśli występują mutacje LVD<sub>r</sub>, należy rozważyć skojarzone podawanie entekawiru z innym lekiem przeciwwirusowym (który nie wykazuje oporności krzyżowej z lamiwudyną i entekawirem) zamiast podawania entekawiru w monoterapii.</p> <p><i>Niewyrównana czynność wątroby</i></p> <p>U dorosłych pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby zalecana dawka wynosi 1 mg raz na dobę i należy ją podawać na czczo (ponad 2 godziny przed posiłkiem i ponad 2 godziny po posiłku). Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, nie odpowiadający na leczenie lamiwudyną.</p> <p>Czas trwania leczenia Nie jest znany optymalny czas leczenia. Można rozważyć zaprzestanie terapii w następujących przypadkach: u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do 12 miesięcy po uzyskaniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i DNA HBV oraz pojawienie się przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie przynajmniej 3 - 6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs, lub do stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia; u dorosłych pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przynajmniej do uzyskania serokonwersji HBs lub do zaniku skuteczności leczenia. W przypadku leczenia trwającego ponad 2 lata zaleca się regularną ocenę mającą na celu potwierdzenie, że wybrany sposób leczenia jest nadal odpowiedni dla danego pacjenta.</p> <p>Nie zaleca się zaprzestania leczenia u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby lub marskością wątroby.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania u dzieci i młodzieży dostępny jest Baraclude w postaci roztworu doustnego lub Baraclude w postaci tabletek powlekanych 0,5 mg.</p> <p>Decyzja o leczeniu dzieci i młodzieży powinna być oparta na dokładnym rozważeniu indywidualnych potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem aktualnych wytycznych dotyczących leczenia dzieci i młodzieży, w tym informacji z początkowego badania histologicznego. Korzyści wynikające z długotrwałej supresji wirusologicznej w przypadku kontynuowania leczenia należy rozważyć w zestawieniu z zagrożeniami związanymi z przedłużonym leczeniem, w tym także pojawieniem się opornego wirusa zapalenia wątroby typu B.</p>

<sup>1</sup> zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.65)



	<p>Aktywność AIAT w surowicy powinna być trwale podwyższona przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia dzieci i młodzieży z wyrównaną czynnością wątroby spowodowaną przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z dodatnim wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg, a przez co najmniej 12 miesięcy u pacjentów z tą chorobą i ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg.</p> <p>Dzieciom i młodzieży o masie ciała co najmniej 32,6 kg należy podawać dobową dawkę w postaci jednej tabletki 0,5 mg lub 10 ml (0,5 mg) roztworu doustnego, niezależnie od posiłków. U pacjentów o masie ciała poniżej 32,6 kg należy stosować roztwór doustny.</p> <p>Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży Nie jest znany optymalny czas leczenia. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi praktyki u dzieci i młodzieży zaprzestanie leczenia można rozważyć w następujących przypadkach: u dzieci i młodzieży z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić przez co najmniej 12 miesięcy po osiągnięciu niewykrywalnego stężenia DNA HBV oraz po serokonwersji HBeAg (zanik HBeAg i pojawienie się przeciwciał anti-HBe w dwóch kolejnych próbkach surowicy pobranych w odstępie przynajmniej 3 - 6 miesięcy) lub do uzyskania serokonwersji HBs bądź do stwierdzenia zaniku skuteczności leczenia. Po zaprzestaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AIAT i miano DNA HBV w surowicy; u dzieci i młodzieży z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg leczenie należy prowadzić do uzyskania serokonwersji HBs lub do zaniku skuteczności leczenia.</p>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p>Baraclude wskazany jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u osób dorosłych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyrównaną czynnością wątroby, stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AIAT) i histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i (lub) zwłóknieniem wątroby;</li> <li>niewyrównaną czynnością wątroby.</li> </ul> <p>Zarówno w przypadku wyrównanej czynności wątroby, jak i niewyrównanej czynności wątroby, wskazanie to opiera się na danych z badań klinicznych u pacjentów nieotrzymujących uprzednio analogów nukleozydów z zakażeniem HBV i dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBeAg. W przypadku pacjentów, u których leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B lamiwudyną nie przyniosło efektów.</p> <p>Produkt leczniczy Baraclude jest także wskazany w leczeniu przewlekłego zakażenia HBV u nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów dzieci i młodzieży w wieku od 2 do &lt;18 lat z wyrównaną czynnością wątroby, u których stwierdzono czynną replikacją wirusa oraz trwale podwyższoną aktywność AIAT w surowicy lub histologicznie potwierdzony, umiarkowany do ciężkiego, stan zapalny i (lub) zwłóknienie wątroby. W zakresie decyzji o rozpoczęciu leczenia u dzieci i młodzieży.</p>
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu b (ICD-10 B18.1) – w ramach programu lekowego B.1.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Mechanizm działania: entekawir, analog guanozyny, wykazujący aktywność hamującą polimerazę HBV, ulega fosforylacji do aktywnej postaci trifosforanu (TP), której wewnątrzkomórkowy okres półtrwania wynosi 15 godzin. Przez konkurowanie z naturalnym substratem – trifosforanem deoksyguanozyny, entekawir-TP hamuje trzy aktywności polimerazy wirusowej: (1) inicjacja polimerazy HBV, (2) odwrotna transkrypcja ujemnej nici DNA z pregenomowego RNA i (3) synteza dodatniej nici DNA HBV.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 czerwca 2006 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 czerwca 2011

Źródło: ChPL Baraclude

**Tabela 6. Charakterystyka refundowanego produktu leczniczego zawierającego tenofowir**

<b>Źródło</b>	ChPL Ictady (lek generyczny, refundowany obecnie w Polsce) / ChPL Viread (lek oryginalny, nier refundowany)
<b>Nazwa produktu leczniczego</b>	Ictady, 245 mg, tabl. powlekane, 30 szt.
<b>Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna</b>	J05AF07. Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy
<b>Substancja czynna</b>	tenofowir
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Dawkowanie (na podstawie ChPL)</b>	<p><b>Dorośli:</b> Zalecana dawka produktu leczniczego Ictady w leczeniu HIV lub przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B to 245 mg (jedna tabletki) przyjmowana raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.</p> <p><i>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B</i></p> <p>Optymalny czas trwania leczenia nie jest znany. Przerwanie leczenia można rozważyć w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby leczenie należy prowadzić przynajmniej 6–12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana DNA HBV z wykryciem przeciwciał anti-HBe) bądź do wystąpienia serokonwersji HBs lub utraty skuteczności. Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AIAT i miano DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.</li> <li>U pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg, bez marskości wątroby, leczenie należy prowadzić przynajmniej do wystąpienia serokonwersji HBs lub utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego</li> </ul>

	<p>leczenia trwającego ponad 2 lata zalecana jest regularna ocena pacjenta w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie.</p> <p><b>Dzieci i młodzież:</b> u młodzieży w wieku od 12 do &lt;18 lat i o masie ciała <math>\geq 35</math> kg zalecana dawka produktu leczniczego Ictady to 245 mg (jedna tabletkę) przyjmowana raz na dobę, doustnie, z posiłkiem.</p> <p>Optymalny czas trwania leczenia obecnie nie jest znany.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tenofowiru dizoproksylu u dzieci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wieku od 2 do &lt;12 lat lub o masie ciała &lt;35 kg. Nie ma dostępnych danych.</p>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p><b>Zakażenie HIV-1:</b></p> <p>Produkt leczniczy Ictady, 245 mg, tabletki powlekane jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1.</p> <p>Produkt leczniczy, Ictady 245 mg, tabletki powlekane jest również wskazany do leczenia młodzieży z zakażeniem HIV-1 w wieku od 12 do &lt;18 lat, z opornością na NRTI lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.</p> <p><b>Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B:</b></p> <p>Produkt leczniczy Ictady, 245 mg, tabletki powlekane jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym.</li> <li>• z potwierdzoną obecnością opornego na leczenie lamiwudyną wirusa zapalenia wątroby typu B.</li> <li>• z niewyrównaną czynnością wątroby.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy Ictady, 245 mg, tabletki powlekane jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do &lt;18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa, trwale zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym.</li> </ul>
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu b (ICD-10 B 18.1) – w ramach programu lekowego B.1.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Tenofowir dizoproksylu bursztynian jest solą prekursora leku tenofowiru dizoproksylu. Tenofowir dizoproksylu jest wchłaniany i ulega przemianie do substancji czynnej – tenofowiru, który jest analogiem monofosforanu nukleozydu (nukleotydu). Następnie tenofowir ulega przemianie do czynnego metabolitu – difosforanu tenofowiru. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania difosforanu tenofowiru wynosi 10 godzin w pobudzonych i 50 godzin w znajdujących się w stanie spoczynku jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC, ang. peripheral blood mononuclear cells). Difosforan tenofowiru hamuje odwrotną transkryptazę HIV-1 i polimerazę HBV poprzez bezpośrednie konkutowanie o miejsce wiązania z naturalnym substratem deoksyrybonukleotydom, a po wbudowaniu się do DNA – poprzez zakończenie łańcucha DNA. Difosforan tenofowiru jest słabym inhibitorem polimeraz komórkowych $\alpha$ , $\beta$ oraz $\gamma$ . Wyniki testów in vitro pokazały, że tenofowir w stężeniach do 300 $\mu\text{mol/l}$ nie wpływa na syntezę mitochondrialnego DNA ani na wytwarzanie kwasu mlekowego.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Gilead Sciences Ireland UC – Viread – lek oryginalny, nie refundowany w Polsce Actavis Group PTC ehf. – Ictady – lek generyczny, refundowany w Polsce
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lutego 2002 (Viread) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 grudnia 2011 (Viread) / 2 września 2016 (Ictady)*

Źródło: ChPL Ictady, ChPL Viread

\* źródło: Rejestr Produktów Leczniczych <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33939>

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W tabeli poniżej przedstawiono Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających entekawir lub tenofowir.



Tabela 7. Wcześniejsze stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości (RP)/rekomendacja Prezesa Agencji
<b>Entekawir</b>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie oceny leku Baraclude (entekawir), w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją leku Baraclude (entekawir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B”.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Program lekowy „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” jest odpowiedzią na istotny problem kliniczny i społeczny jakim jest WZW B. 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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;</li> <li>– komparatorem w tym programie lekowym nie powinna być lamiwudyna gdyż nie posiada wskazania rejestracyjnego w tym wskazaniu, a także z przyczyn merytorycznych - indukując oporność u 71 % pacjentów po 5 latach terapii. Bez względu na komparatorem powinien być produkt leczniczy tenofowir, 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 tenofowirem będzie skutkowało przejściem przez entekawir 100% udziałów lamiwudyna i dominacją w tym wskazaniu;</li> <li>– profil bezpieczeństwa Baraclude i tenofowiru jest porównywalny ,choć FDA zarejestrowała przypadki kwasicy metabolicznej związanej z użyciem Baraclude;</li> <li>– 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;</li> <li>– kontrowersje ekspertów wzbudził również fakt zmiany terapii już w 24 tyg., co jest sprzeczne z wiedzą medyczną.</li> </ul> <p>Rada Przejrzystości proponuje aby zarówno Baraclude jak i tenofowir były w tej samej grupie limitowej, gdzie podstawą limitu będzie tenofowir.</p> <p>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>Rekomendacja nr 126/2013 z dnia 23 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Baraclude (entekawir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Baraclude (entekawir) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”</p> <p><i>Uzasadnienia rekomendacji</i></p> <p>Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Baraclude (entekawir) u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe, dotychczas nie leczonych analogami nukleozydów/nukleotydydów.</p> <p>Entekawir działa jako silny inhibitor wirerii oraz charakteryzuje się wysoką barierą genetyczną dla odporności. Dostępne badania kliniczne dowodzą skuteczności entekawiru w wywoływaniu odpowiedzi złożonej, wirusologicznej, biochemicznej i histologicznej, zaś jego profil bezpieczeństwa jest zbliżony do obecnie stosowanej terapii.</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 stąpienia 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>
<b>Tenofowir</b>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Viread (tenofowir), w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)</p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych leku Viread (tenofowir) w ramach programu lekowego: „leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” w zakresie dotyczącym rozszerzenia wskazań dla tenofowiru o I linię leczenia analogami nukleotydydowymi/nukleozydowymi w przypadku pacjentów z WZWB i HBeAg(-). Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie. Jednocześnie Rada uważa, że program lekowy wymaga istotnej modyfikacji, którą należy przeprowadzić pod nadzorem konsultanta krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych i wskazanych przez niego ekspertów. Lek pozostaje we wspólnej grupie limitowej: analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna.</p> <p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p>Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność tenofowiru w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Analizy ekonomiczne potwierdzają kosztową efektywność leczenia. Tenofowir stanowi jedną z interwencji rekomendowanych w światowych oraz polskich wytycznych we wskazaniu: terapia przewlekłego zapalenia wątroby typu B stosowana u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygeny HBe w pierwszej linii leczenia. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że w świetle dostępnych danych rozróżnienie linii leczenia dla pacjentów HBeAg(-) i HBeAg(+) nie znajduje merytorycznego uzasadnienia. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania preparatu tenofowir w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci poniżej 12 roku życia nie zostało dostatecznie udokumentowane i stanowi wskazanie off-label. Zastrzeżenia budzą inne istotne elementy</p>

	przedłożonego programu lekowego, nie wpływające jednak w sposób bezpośredni na decyzję o finansowaniu tenofowiru.
<p>Rekomendacja Prezesa nr 10/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Viread (tenofowir), w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Viread (tenofowir) w ramach programu lewego: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1) w zakresie dotyczącym rozszerzenia wskazań dla tenofowiru o I linię leczenia analogami nukleotydomi/nukleozydomi w przypadku pacjentów z WZWB i HBeAg(-).</p> <p><i>Uzasadnienie:</i></p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Viread (tenofowir) w ramach programu lekowego : leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1), w zakresie dotyczącym rozszerzenia wskazań dla tenofowiru o I linię leczenia analogami nukleotydomi/nukleozydomi w przypadku pacjentów z WZWB i HBeAg(-). Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie, w ramach programu lekowego.</p> <p>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 zostaje w grupie limitowej: 1051.0 analogi nukleozydowe/nukleotydomy inne niż lamiwudyna.</p> <p>Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność tenofowiru w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Analizy ekonomiczne potwierdzają kosztową efektywność leczenia. Tenofowir stanowi jedną z interwencji rekomendowanych w światowych oraz polskich wytycznych we wskazaniu: terapia przewlekłego zapalenia wątroby typu B stosowaną u pacjentów z ujemnym oznaczeniem antygenu HBe w pierwszej linii leczenia, jednak w świetle dostępnych danych rozróżnienie linii leczenia dla pacjentów HBeAg(-) i HBeAg(+) nie znajduje merytorycznego uzasadnienia.</p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania preparatu tenofowir 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.</p> <p>Zastrzeżenia budzą też inne istotne elementy przedłużonego programu lekowego, nie wpływające jednak w sposób bezpośredni na decyzję o finansowaniu tenofowiru.</p>

RP – Rada Przejrzystości, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, postępowanie w przypadku profilaktyki reaktywacji WZW B w subpopulacjach wskazanych w ocenianym programie lekowym opiera się o podanie NA (wymieniane są przede wszystkim: **entekawir**, **dizoproksyl tenofowiru** oraz także **alafenamid tenofowiru**). Wśród leków z grupy NA, wytyczne praktyki klinicznej wymieniają również lamiwudynę, jednak nie jest to preferowany wybór.

Alafenamid tenofowiru<sup>2</sup> (produkt Vemlidy) nie jest zarejestrowany, ani refundowany w ocenianym wskazaniu (profilaktyka reaktywacji WZW typu B).

W ramach aktualnie finansowanego programu lekowego B.1. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” oprócz entekawiru i dizoproksylu tenofowiru refundowane są jeszcze dwa analogi nukleozydowe/nukleotydomy: lamiwudyna<sup>3</sup> i adefowir<sup>4</sup>.

Ze względu na brak odniesień w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania adefowiru w profilaktyce reaktywacji WZW typu B, jako jedyną technologię alternatywną dla entekawiru i tenofowiru, należy przyjąć **lamiwudynę**.

<sup>2</sup> Zarejestrowane wskazania: Produkt leczniczy Vemlidy jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 35 kg). [ChPL Vemlidy].

<sup>3</sup> Zarejestrowane wskazania: Epivir jest wskazany jako część skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych i dzieci. [ChPL Epivir].

<sup>4</sup> Zarejestrowane wskazania: Produkt Hepsera wskazany jest do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych: (1) z wyrównaną czynnością wątroby ze stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością AlAT w surowicy oraz histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym i zwłóknieniem wątroby. Rozpoczęcie leczenia produktem Hepsera należy rozważać tylko w przypadkach, gdy stosowanie alternatywnego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej dla wytworzenia oporności nie jest dostępne lub właściwe; (2) z niewyrównaną czynnością wątroby w skojarzeniu z drugim lekiem, niewykazującym oporności krzyżowej na produkt Hepsera. [ChPL Hepsera].

## **5. Opinie ekspertów klinicznych**

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.09.2019 r. Odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do zagadnienia profilaktyki reaktywacji WZW B: polskie wytyczne PASL z 2018 r., europejskie wytyczne EASL z 2017 r., amerykańskie AASLD z 2018 r. oraz wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2015 r.

Oceniane wskazanie obejmuje ocenę stosowania entekawiru i tenofowiru w ramach programu lekowego „Profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji HBV (ICD-10 B-18.0, B-18.1, B-18.9, B-19.0, B-19.9, C-22.0, C-82, C-83, C85, C91, C92, D45, D47, D75, Z-94)”, do którego kwalifikowani będą pacjenci, u których wykrywa się obecność HBsAg i/lub przeciwciał anty-HBc przy wykrywalnym lub niewykrywalnym HBV DNA:

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

Najważniejsze informacje dotyczące powyższych subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do ocenianego programu lekowego zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PASL 2018 Polska	<p><u>Profilaktyczna terapia u osób zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B po przeszczepieniu wątroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Każdy chory zakwalifikowany do przeszczepienia z wykrywalnym HBV-DNA, niezależnie od poziomu wirēmii HBV, powinien rozpocząć leczenie NA jeszcze przed przeszczepieniem i wdrożeniem terapii immunosupresyjnej. Takie postępowanie należy stosować również u chorych HBsAg-ujemnych, u których stwierdza się obecność HBV-DNA.</li> <li>• W przypadku biorców niezakażonych HBV, niezależnie od statusu anty-HBs, którzy otrzymali przeszczep od dawcy anty-HBc-dodatniego, konieczne jest zastosowanie immunoglobuliny przeciwko HBV (HBIG) w okresie okołoprzeszczepowym i nieprzerwana profilaktyka z zastosowaniem NA.</li> <li>• <b>Spośród NA optymalnym wyborem są ETV lub TDF.</b></li> </ul> <p><u>Profilaktyka reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u osób z planowaną lub rozpoczętą terapią immunosupresyjną, w tym biologiczną, lub chemioterapią przeciwnowotworową</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekami, które stwarzają najwyższe ryzyko reaktywacji HBV (&gt; 10%), są: rytuksymab, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab, doksorubicyna, epirubicyna, prednizon (powyżej 10 mg dziennie przez ponad 4 tygodnie), infl ksymbab, adalimumab, certolizumab, golimumab. Średnie ryzyko reaktywacji (1–10%) powodują: etanercept, abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, wedolizumab, imatinib, nilotin b, bortezomib, romidepsin, glikokortykosteroidy (prednizon do 10 mg dziennie przez 4 tygodnie), doksorubicyna,</li> </ul>

	<p>epirubicyna, cyklosporyna, takrolimus. Niskie ryzyko reaktywacji (&lt; 1%) wiąże się ze stosowaniem: metotreksatu, azatiopryny, 6-merkaptopuryny, małych dawek glikokortykosteroidów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U kandydatów do tego rodzaju terapii należy oznaczyć HBsAg i anty-HBc-total przed jej rozpoczęciem. Osoby HBsAg-dodatnie muszą mieć oznaczony HBV-DNA i w razie wyniku dodatniego powinny otrzymywać NA przez cały okres leczenia i przynajmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu, a w przypadku leków o wysokim ryzyku reaktywacji czas ten należy wydłużyć do 12 miesięcy. Chorzy HBsAg-dodatni bez wykrywalnego HBV-DNA oraz HBsAg-ujemni ze stwierdzoną obecnością anty-HBc-total, u których planowana jest terapia o wysokim lub średnim ryzyku reaktywacji, powinni również rozpocząć stosowanie NA przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej. W trakcie terapii należy oznaczać HBV-DNA i aktywność ALT co 3 miesiące, niezależnie od tego, czy NA jest jednocześnie stosowany. U chorych nieotrzymujących NA (leczeni preparatami o niskim ryzyku reaktywacji) w razie wykrycia obecności HBV-DNA powinno się jak najszybciej wdrożyć leczenie NA. <b>Optymalnymi NA w stanach zagrażających reaktywacją HBV są ETV lub TDF.</b></li> </ul> <p><u>Leczenie marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego związanego z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z marskością wątroby i wykrywalnym HBV-DNA w surowicy powinni być pilnie leczeni ETV (w dawce 0,5 mg), TDF lub TAF</li> <li>• Chorych przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu wątroby należy pilnie i bezterminowo leczyć ETV (w dawce 1 mg) lub TDF</li> <li>• Pacjenci z niewyrównaną funkcją wątroby (w kategorii B lub C wg Childa-Pugha), z wywiadem dekompensacji funkcji wątroby, jak również chorzy przed przeszczepieniem i po przeszczepieniu wątroby z wykrywalnym HBV-DNA kwalifikują się do pilnego, bezterminowego leczenia ETV (w dawce 1,0 mg) lub TDF, niezależnie od aktywności ALT. W tej grupie chorych nie należy stosować PEG-IFN-<math>\alpha</math>2a.</li> <li>• <b>Pacjenci z HCC i wykrywalnym HBV-DNA powinni być leczeni ETV lub TDF.</b></li> </ul>
<p><b>EASL 2017 Europa</b></p>	<p><u>Zapobieganie nawrotom HBV po przeszczepie wątroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawanie skojarzonego leczenia składającego się z immunoglobuliny przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBIG) i silnego (<i>ang. potent</i>) analogu nukleozydów/nukleotydów (NA) jest zalecane po przeszczepie wątroby w celu zapobiegania nawrotom HBV</li> <li>• Pacjenci z umiarkowanym ryzykiem może przerwać terapię HBIG, jednak muszą kontynuować mono-profilaktykę (<i>ang. monoprophylaxis</i>) z wykorzystaniem silnego NA.</li> <li>• Skojarzoną terapię HBIG i NA należy podawać do końca życia (<i>ang. lifelong combination therapy</i>) pacjentom, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu HBV, tj. wykrywa się obecność DNA HBV w momencie przeszczepienia wątroby oraz obecność HBeAg, mają raka wątrobowokomórkowego (HCC) i współ-zakażenie HDV lub HIV.</li> <li>• W przypadku zahamowanej odpowiedzi immunologicznej (związanej z przeszczepem wątroby) istnieje możliwość reaktywacji HBV u pacjentów, u których nie wykrywa się obecności HBsAg, a którzy otrzymują narządy od dawców z historią wcześniejszej infekcji HBV (obecność anty-HBc). Tacy pacjenci zazwyczaj otrzymują dożywotnią profilaktykę LMV.</li> </ul> <p><u>Pacjenci dializowani i po przeszczepie nerki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dializowani pacjenci, u których wykrywa się obecność HBsAg, którzy wymagają leczenia, powinni otrzymać ETV lub TAF.</li> <li>• Wszyscy pacjenci po przeszczepie nerki, u których wykrywa się obecność HBsAg, powinni otrzymać ETV lub TAF w ramach profilaktyki lub leczenia.</li> </ul> <p><u>Pacjenci poddawani terapii immunosupresyjnej lub chemioterapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszyscy pacjenci, u których wykrywa się obecność HBsAg powinni otrzymywać ETV lub TDF lub TAF w ramach leczenia lub profilaktyki. Profilaktyka powinna trwać 12 miesięcy od końca immunoterapii (18 miesięcy w przypadku kiedy stosowane były schematy oparte o rytuksymab).</li> <li>• Pacjenci, u których nie wykrywa się obecności HBsAg, ale wykrywa się obecność anty-HBc powinni otrzymać profilaktykę przeciw HBV, jeśli są narażeni na wysokie ryzyko reaktywacji HBV. Profilaktyka powinna trwać 18 miesięcy od końca immunoterapii. W tej grupie pacjentów można także stosować LMV, chociaż zgłoszono przypadki zaostrzenia HBV z powodu oporności na LMV.</li> </ul> <p><u>Leczenie raka wątrobowokomórkowego związanego z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skojarzoną terapię HBIG i NA należy podawać do końca życia (<i>ang. lifelong combination therapy</i>) pacjentom, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu HBV, tj. wykrywa się obecność DNA HBV w momencie przeszczepienia wątroby oraz obecność HBeAg, mają raka wątrobowokomórkowego (HCC) i współ-zakażenie HDV lub HIV.</li> </ul>
<p><b>AASLD 2018 USA</b></p>	<p><u>Wytyczne dla pacjentów poddawanych terapii immunosupresyjnej i cytotoksycznej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których wykrywa się obecność HBsAg oraz obecność anty-HBc, powinni rozpocząć profilaktykę przeciw HBV przed leczeniem immunosupresyjnym lub cytotoksycznym.</li> <li>• Pacjenci, u których nie wykrywa się obecności HBsAg, ale wykrywa się obecność anty-HBc powinni być stale monitorowani pod kątem ALT, HBV DNA i HBsAg z zamiarem „leczenia na żądanie” (<i>ang. ondemand therapy</i>), z wyjątkiem pacjentów otrzymujących leczenie przeciwciałem anty-CD20 (np. rytuksymab) lub poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych, u których zalecana jest profilaktyka przeciw HBV.</li> <li>• Jeśli jest wskazanie do stosowania, profilaktykę przeciw HBV należy rozpocząć jak najszybciej przed lub najpóźniej równocześnie z rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po rozpoczęciu, profilaktyka przeciw HBV powinna być kontynuowana podczas leczenia immunosupresyjnego i przez co najmniej 6 miesięcy (lub przez co najmniej 12 miesięcy u pacjentów otrzymujących terapię anti-CD20) po zakończeniu terapii immunosupresyjnej.</li> <li>Leki przeciw HBV z wysoką barierą rozwoju oporności (<i>ang. high resistance barrier</i>) (tj. <b>ETV, TDF lub TAF</b>) powinny być <b>preferowane</b> ponad leki o niskiej barierze (<i>ang. low-barrier agents</i>).</li> </ul> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów po przeszczepie wątroby z zapaleniem wątroby typu B</u></p> <p>Wszyscy pacjenci, u których wykrywa się obecność HBsAg poddawani przeszczepowi wątroby powinni otrzymać profilaktyczne leczenie NA +/- HBIG po przeszczepie, niezależnie od statusu HBeAg lub poziomu (sprzed przeszczepu) HBV-DNA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monoterapia HBIG nie powinna być stosowana.</li> <li>ETV, TDF i TAF są preferowanymi lekami antywirusowymi ze względu na ich niski wskaźnik oporności (<i>ang. low rate of resistance</i>) przy długotrwałym stosowaniu.</li> <li>Wszyscy HBsAg-ujemni pacjenci, którzy otrzymali HBsAg-ujemny i anti-HBc-dodatni przeszczep, powinni otrzymywać długoterminowe leczenie antywirusowe, w celu zapobiegania reaktywacji wirusa. W takim wypadku można także stosować lamiwudynę, choć ETV, TDF i TAF są preferowanym wyborem.</li> <li>Leczenie profilaktyczne powinno być stosowane przez całe życie.</li> </ul> <p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku WZW typu B u pacjentów po przeszczepie organu innego niż wątroba</u></p> <p>Wszyscy pacjenci po przeszczepie, u których wykrywa się obecność HBsAg, powinni otrzymać dożywotnią terapię antywirusową w celu zapobiegania reaktywacji HBV po przeszczepie.</p> <p>Tenofowir (TAF, TDF) i entekawir są preferowanymi lekami antywirusowymi ze względu na niski wskaźnik oporności (<i>ang. low rate of resistance</i>) przy długotrwałym stosowaniu.</p>																												
WHO 2015 Świat	<p><u>Pacjenci dializowani i po przeszczepie nerki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wszystkie osoby poddane przeszczepieniu nerki, u których wykrywa się obecność HBsAg, powinny otrzymać profilaktyczne leczenie NA, aby zapobiec reaktywacji HBV.</li> <li>Wszystkie NA (lamiwudyna, tenofowir i entekawir) wymagają dostosowania dawki i powinny być stosowane ostrożnie u osób z zaburzeniami czynności nerek lub u biorców przeszczepu nerki.</li> </ul> <table border="1" data-bbox="320 976 1425 1350"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Lek</th> <th colspan="4">Rekomendowane zmniejszenie dawki lub odstępy między dawkami</th> </tr> <tr> <th colspan="4">CrCl (mL/min)</th> </tr> <tr> <th>≥50</th> <th>30-49</th> <th>10-29</th> <th>&lt;10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tenofowir<sup>a</sup></td> <td>1 tabl. (300 mg) co 24h</td> <td>1 tabl. (300 mg) co 48h</td> <td>1 tabl. (300 mg) co 72-96h</td> <td>Co 7 dni, lub 1 tabl. (300 mg) 12h po dializie</td> </tr> <tr> <td>Entekawir (brak dekomensacji wątroby)</td> <td>0,5 mg /dzień</td> <td>0,25 mg /dzień lub 0,5 mg co 48h</td> <td>0,15 mg /dzień lub 0,5 mg co 72h</td> <td>0,05 mg /dzień lub 0,5 mg co 7 dni</td> </tr> <tr> <td>Entekawir (z dekomensacją wątroby)</td> <td>1 mg /dzień</td> <td>0,5 mg /dzień lub 1 mg co 48h</td> <td>0,3 mg /dzień lub 1 mg co 72h</td> <td>0,1 mg /dzień lub 1 mg co 7 dni</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Fumaran dizoproksylu tenofowiru (TDF) 300 mg odpowiada 245 mg dizoproksylu tenofowiru lub 136 mg tenofowiru. Fumaran alafenamidu tenofowiru (TAF) jest biodostępnym prolekiem tenofowiru o zmniejszonej toksyczności nerkowej i kosztowej w porównaniu z tenofowirem.</p>	Lek	Rekomendowane zmniejszenie dawki lub odstępy między dawkami				CrCl (mL/min)				≥50	30-49	10-29	<10	Tenofowir <sup>a</sup>	1 tabl. (300 mg) co 24h	1 tabl. (300 mg) co 48h	1 tabl. (300 mg) co 72-96h	Co 7 dni, lub 1 tabl. (300 mg) 12h po dializie	Entekawir (brak dekomensacji wątroby)	0,5 mg /dzień	0,25 mg /dzień lub 0,5 mg co 48h	0,15 mg /dzień lub 0,5 mg co 72h	0,05 mg /dzień lub 0,5 mg co 7 dni	Entekawir (z dekomensacją wątroby)	1 mg /dzień	0,5 mg /dzień lub 1 mg co 48h	0,3 mg /dzień lub 1 mg co 72h	0,1 mg /dzień lub 1 mg co 7 dni
Lek	Rekomendowane zmniejszenie dawki lub odstępy między dawkami																												
	CrCl (mL/min)																												
	≥50	30-49	10-29	<10																									
Tenofowir <sup>a</sup>	1 tabl. (300 mg) co 24h	1 tabl. (300 mg) co 48h	1 tabl. (300 mg) co 72-96h	Co 7 dni, lub 1 tabl. (300 mg) 12h po dializie																									
Entekawir (brak dekomensacji wątroby)	0,5 mg /dzień	0,25 mg /dzień lub 0,5 mg co 48h	0,15 mg /dzień lub 0,5 mg co 72h	0,05 mg /dzień lub 0,5 mg co 7 dni																									
Entekawir (z dekomensacją wątroby)	1 mg /dzień	0,5 mg /dzień lub 1 mg co 48h	0,3 mg /dzień lub 1 mg co 72h	0,1 mg /dzień lub 1 mg co 7 dni																									

ETV – entekawir, TDF – dizoproksyl tenofowiru, TAF – alafenamid tenofowiru, NA – analogi nukleozydów/nukleotydów, HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, LMV – lamiwudyna

### Odnalezione wytyczne wskazują na stosowanie w ocenianych subpopulacjach entekawiru i tenofowiru w celu profilaktyki reaktywacji HBV:

w subpopulacji „pacjentów poddanych transplantacji narządu/komórek krwiotwórczych”:

- wytyczne PASL 2018 wskazują na ETV lub TDF jako optymalny wybór,
- wytyczne EASL 2017 wskazują na stosowanie „silnego” analogu nukleozydów/nukleotydów (NA) w skojarzeniu z (lub bez) immunoglobuliny przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBIG) w przypadku pacjentów po przeszczepie wątroby; ETV lub TAF w przypadku HBsAg-dodatnich pacjentów po przeszczepie nerki; LMV można stosować w przypadku HBsAg-ujemnych pacjentów, którzy otrzymują narządy od anti-HBc-dodatnich dawców (choć ETV, TDF i TAF są preferowanym wyborem),
- wytyczne AASLD 2018 wskazują na ETV, TDF i TAF w przypadku pacjentów po przeszczepie; LMV można stosować w przypadku HBsAg-ujemnych i anti-HBc-dodatnich pacjentów po przeszczepie wątroby,
- wytyczne WHO 2015 wskazują na NA (LMV, ETV lub TDF) w przypadku HBsAg-dodatnich pacjentów po przeszczepie nerki,

w subpopulacji „pacjentów zakwalifikowanych do leczenia biologicznego związanego z wysokim lub średnim ryzykiem reaktywacji HBV (m.in. leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20)”:

- wytyczne PASL 2018 wskazują na ETV lub TDF jako optymalny wybór w stanach zagrażających reaktywacją HBV,
- wytyczne EASL 2017 wskazują na ETV lub TDF lub TAF; LMV można stosować w przypadku HBsAg-ujemnych pacjentów narażonych na wysokie ryzyko reaktywacji HBV,
- wytyczne AASLD 2018 wskazują na ETV, TDF lub TAF w przypadku HBsAg-dodatnich i anti-HBc-dodatnich pacjentów oraz HBsAg-dodatnich pacjentów otrzymujących leczenie przeciwciałem anti-CD20 (np. rytuksymab) lub poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych,

w subpopulacji „pacjentów leczonych z powodu raka wątrobowokomórkowego”:

- wytyczne PASL 2018 wskazują na ETV lub TDF,
- wytyczne EASL 2017 wskazują na skojarzoną terapię HBIG i NA,
- wytyczne AASLD 2018 i WHO 2015 opisują konieczność monitorowania rozwoju HCC (brak odniesienia do leczenia już zdiagnozowanego HCC).

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną entekawir lub tenofowir w analizowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- HAS – Haute Autorité de Santé,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services,
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- GMMG – Greater Manchester Medicines Management Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment,
- DMA – Danish Medicines Agency.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.09.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: entecavir i tenofowir.

**Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania entekawiru i tenofowiru we wnioskowanym wskazaniu (profilaktyka reaktywacji WZW typu B).**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących entekawiru oraz 13 rekomendacji dotyczących tenofowiru we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem zarejestrowanym, tj. leczeniem przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Wszystkie rekomendacje refundacyjne, w których wymieniono entekawir dotyczyły leczenia przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) z dodatkowymi zawężeniami populacji. 4 rekomendacje były pozytywne (SMC 2006, AWMSG 2015, CADTH 2007, NICE 2008), 1 pozytywna z ograniczeniami (SMC 2015), 1 negatywna (SMC 2011) oraz dokument AWMSG 2007, w którym stwierdzono, iż entekawir nie zostanie poddany ocenie ze względu na proces tworzenia rekomendacji przez NICE.

Z 13 rekomendacji w sprawie tenofowiru, 4 dotyczyły alafenamidu tenofowiru, podczas gdy interwencją wskazaną we wniosku jest dizoproksyl tenofowiru. Z 9 rekomendacji mówiących o dizoproksylu tenofowiru, 8 jest pozytywnych (CADTH 2009, SMC 2011, SMC 2008, GMMG NHS 2011, NICE 2009, AWMSG 2014, AWMSG 2013, AWMSG 2011) oraz jeden dokument AWMSG 2019, gdzie nie wydano opinii ze względu na brak wniosku od podmiotu odpowiedzialnego. Wszystkie rekomendacje wspominające dizoproksyl tenofowiru dotyczyły leczenia przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) z dodatkowymi zawężeniami populacji.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja, wskazanie
<b>Entekawir</b>		
<b>SMC 2006</b> (Szkocja)	Leczenie przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby i dowodami aktywnej replikacji wirusa, utrzymującym się podwyższonym poziomem aminotransferazy alaninowej w surowicy oraz dowodami histologicznymi aktywnego zapalenia i / lub zwłóknienia	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Entekawir (Baraclude) jest dopuszczony do stosowania w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u dorosłych z wyrównaną chorobą wątroby i dowodami aktywnej replikacji wirusa, utrzymującym się podwyższonym poziomem aminotransferazy alaninowej w surowicy oraz dowodami histologicznymi aktywnego zapalenia i / lub zwłóknienia.
<b>SMC 2011</b> (Szkocja)	Leczenie przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) u dorosłych z niewyrównaną czynnością wątroby	<b>Rekomendacja negatywna</b> Entekawir (Baraclude) nie jest zalecany do stosowania w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) u dorosłych z niewyrównaną czynnością wątroby. Entekawir wykazał lepszą odpowiedź wirusologiczną u dorosłych z przewlekłym HBV i niewyrównaną czynnością wątroby w porównaniu z innym analogiem nukleozydu / nukleotydu. Nie ma jednak dowodów na wyższość entekawiru w stosunku do odpowiedniego komparatora. Wnioskująca firma nie przedstawiła wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.
<b>SMC 2015</b> (Szkocja)	Leczenie przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat z nukleozydami z wyrównaną czynnością wątroby, u których stwierdzono czynną replikację wirusa i utrzymujące się podwyższone poziomy aminotransferazy alaninowej w surowicy lub dowody histologiczne na występowanie od umiarkowanego do ciężkiego zapalenia i / lub zwłóknienia	<b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</b> Entekawir (Baraclude) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat uprzednio nieleczonych z wyrównaną czynnością wątroby, u których stwierdzono aktywną replikację wirusa i utrzymujące się podwyższone poziomy aminotransferazy alaninowej w surowicy lub dowody histologiczne na występowanie od umiarkowanego do ciężkiego zapalenia i / lub zwłóknienia. Ograniczenie SMC: przepisywać pod nadzorem specjalistów w pediatrycznych chorobach zakaźnych. Chociaż uznaje się, że korzyści z supresji wirusów u dorosłych są potwierdzone, korzyści z leczenia przeciwwirusowego u dzieci są mniej udowodnione. W badaniach klinicznych przeciwwirusowa skuteczność entekawiru u dzieci jest niższa niż u dorosłych. Istnieje jednak potencjalna potrzeba leczenia u niewielej liczby pacjentów pediatrycznych, a jest to pierwszy licencjonowany lek na zapalenie wątroby typu B w tej grupie wiekowej.
<b>AWMSG 2007</b> (Walia)	Leczenie przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) u dorosłych ze skompensowaną czynnością wątroby i oznakami aktywnej replikacji wirusa, utrzymującym się podwyższonym poziomem aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy i histologicznymi dowodami aktywnego zapalenia i / lub zwłóknienia	<b>Brak oceny ze względu na trwającą ocenę w NICE.</b> Leczenie przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) u dorosłych ze skompensowaną czynnością wątroby i oznakami aktywnej replikacji wirusa, utrzymującym się podwyższonym poziomem aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy i histologicznymi dowodami aktywnego zapalenia i / lub zwłóknienia
<b>AWMSG 2015</b> [aktualizacja 2018] (Walia)	Leczenie przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Entekawir (Baraclude) jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) u: <ul style="list-style-type: none"> <li>dorosłych z niewyrównaną czynnością wątroby;</li> <li>pacjentów pediatrycznych, uprzednio nieleczonych nukleozydami, w wieku od 2 do &lt;18 lat z wyrównaną czynnością wątroby, z dowodami na występowanie aktywnej replikacji wirusa i utrzymującym się podwyższonym poziomem aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy lub histologicznymi oznakami umiarkowanego do ciężkiego stanu zapalnego i / lub zwłóknienia.</li> </ul>
<b>CADTH 2007</b> (Kanada)	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z marskością wątroby udokumentowaną na podstawie badań histologicznych lub radiologicznych oraz u których stężenie DNA HBV wynosi powyżej 2000IU/mL	<b>Rekomendacja pozytywna</b> CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) zaleca, aby entekawir znalazł się na liście opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z marskością wątroby udokumentowaną na podstawie badań histologicznych lub radiologicznych oraz u których stężenie DNA HBV wynosi powyżej 2000IU/mL. W czterech RCT porównywano entekawir z lamiwudyną u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami / nukleotydami. Entekawir skutkował statystycznie znaczącym zwiększeniem supresji wirusa zapalenia wątroby typu B we wszystkich badaniach, normalizacją aminotransferazy alaninowej



		<p>w trzech z czterech badań oraz poprawą odpowiedzi histologicznej w dwóch badaniach, w których mierzono ten wyn k.</p> <p>Oporność na entekawir u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami / nukleotydamami jest rzadka - wynosi &lt;1% dla każdego z pierwszych trzech lat leczenia. Natomiast oporność na lamiwudynę odnotowano u około 70% pacjentów po czterech latach leczenia. W badaniu obserwacyjnym stwierdzono, że 29% pacjentów opornych na lamiwudynę rozwinęło oporność na entekawir po trzech latach leczenia.</p> <p>Roczny koszt leczenia entekawirem u naiwnych pacjentów jest 5-krotnie wyższy niż lamiwudyną. Lek nie jest kosztowo-efektywny dlatego Komitet uznał, że entekawir powinien być zarezerwowany dla pacjentów, którzy są najbardziej narażeni na powikłania związane z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B.</p>
<b>NICE 2008 (Anglia)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Entekawir jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu HBeAg-dodatnich lub HBeAg-ujemnych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których leczenie przeciwwirusowe jest wskazane.</p> <p>Niniejsze wytyczne nie dotyczą osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, które jednocześnie chorują na wirusowe zapalenie wątroby typu C, wirusowe zapalenie wątroby typu D lub HIV.</p>
<b>Tenofowir</b>		
<b>CADTH 2018 (Kanada)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby	<p><b>Rekomendacja pozytywna dla alafenamidu tenofowiru (TAF)</b> w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby, jeśli zostanie spełniony warunek ceny nie przekraczającej kosztu najtańszej prezentacji fumaranu dizoproksylu tenofowiru (TDF).</p> <p><b><u>Brak informacji o dizoproksylu tenofowiru</u></b></p>
<b>CADTH 2009 (Kanada)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) zaleca, aby <b>dizoproksyl tenofowiru</b> (Viread) znalazł się na liście opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z marskością wątroby udokumentowaną na podstawie badań histologicznych lub radiologicznych oraz u których stężenie DNA HBV wynosi powyżej 2000IU/mL.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W dwóch RCT, leczenie tenofowirem skutkowało statystycznie znaczącym zwiększeniem supresji wirusa zapalenia wątroby typu b u pacjentów HBeAg (-) i HBeAg(+) w porównaniu do adefowiru. Także wskaźniki odpowiedzi histologicznej były podobne pomiędzy grupami (tenofowir i adefowir).</p> <p>Nie zaobserwowano oporności na tenofowir u pacjentów uprzednio nieleczonych nukleozydami / nukleotydamami podczas randomizowanej fazy badań tenofowiru. 2 przypadki oporności zanotowano podczas przedłużenia badania do 96 tygodni.</p> <p>Roczny koszt tenofowiru w dawce 300 mg był ponad 3 razy wyższy niż koszt lamiwudyny.</p>
<b>SMC 2017 (Szkocja)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 35 kg).	<p><b>Rekomendacja negatywna dla alafenamidu tenofowiru</b> (brak wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego).</p> <p><b><u>Brak informacji o dizoproksylu tenofowiru</u></b></p>
<b>SMC 2011 (Szkocja)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych z dekomensacją wątroby	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki badania II fazy oceniającego bezpieczeństwo <b>dizoproksylu tenofowiru (Viread)</b> w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów z dekomensacją wątroby wykazały, że tenofowir był równie dobrze tolerowany jak inne NA.</p>
<b>SMC 2008 (Szkocja)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby z dowodami aktywnej replikacji wirusa, utrzymujące się (tj. co najmniej 6 miesięcy) podwyższone stężenie aminokwasów alaniny w surowicy.	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wykazano, że tenofowir (Viread) jest znacznie bardziej skuteczny (niż inny nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy) w uzyskiwaniu pełnej złożonej odpowiedzi (wirusologicznej i histologicznej) u większego odsetka pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B z dodatnią HBeAg i ujemną HBeAg.</p>
<b>GMMG NHS 2011 (Anglia)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych.	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>Grupa zaleca tenofowir (Viread) jako opcję w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby, z potwierdzoną stale podwyższoną aktywną replikacją wirusów, trwale podniesionym poziomem aminotransferazy alaninowej (ALT)</p>

		w surowicy i histologiczne potwierdzonego aktywnego zapalenia i / lub zwłóknienia. <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano podczas badań klinicznych, że tenofowir jest klinicznie skuteczniejszy niż adefowir. Ponadto jest bardziej kosztowo-efektywny niż inne środki zalecane przez NICE.
<b>NICE 2017 (Anglia)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.	NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania <b>alafenamidu tenofowiru</b> w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B, ponieważ nie otrzymano dowodów od Gilead dotyczących tej technologii. <b>Brak informacji o dizoproksylu tenofowiru</b>
<b>NICE 2009 (Anglia)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.	<b>Rekomendacja pozytywna.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Dizoproksyl tenofowiru jest zalecany jako opcja leczenia osób z przewlekłym HBeAg-dodatnim lub HBeAg negatywnym zapaleniem wątroby typu B, u których wskazane jest leczenie przeciwwirusowe.
<b>AWSMG 2019 (Walia)</b>	Leczenie zapalenia wątroby typu B u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do <12 lat z wyrównaną czynnością wątroby i dowodami immunologicznie aktywnej choroby, (tj. aktywnej replikacji wirusa i utrzymującego się podwyższonego poziomu ALT w surowicy lub histologicznych dowodów umiarkowanego do ciężkiego stanu zapalnego i / lub zwłóknienia).	<b>Dizoproksyl tenofowiru</b> Brak rekomendacji (brak wniosku od podmiotu odpowiedzialnego)
<b>AWSMG 2017 (Walia)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 35 kg).	<b>Alafenamid tenofowiru</b> Brak rekomendacji (brak wniosku od podmiotu odpowiedzialnego) <b>Brak informacji o dizoproksylu tenofowiru</b>
<b>AWSMG 2014 (Walia)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych.	<b>Rekomendacja pozytywna.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Dizoproksyl tenofowiru, w postaci fumaranu (Viread) 245 mg tabletki powlekane są zalecane jako opcja do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych, którzy mają stwierdzoną oporność na lamiwudynę. Tenofowir, 33 mg/g, w postaci granulek zalecany jest pacjentom, którzy nie mogą przyjmować stałej postaci leku.
<b>AWSMG 2013 (Walia)</b>	Leczenie zapalenia wątroby typu B u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do <18 lat z wyrównaną czynnością wątroby i dowodami immunologicznie aktywnej choroby, (tj. aktywnej replikacji wirusa i utrzymującego się podwyższonego poziomu ALT w surowicy lub histologicznych dowodów umiarkowanego do ciężkiego stanu zapalnego i / lub zwłóknienia).	<b>Rekomendacja pozytywna.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Dizoproksyl Tenofowiru, w postaci fumaranu (Viread) 245 mg tabletki powlekane są zalecane do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do <18 lat ze skompensowaną chorobą wątroby i objawami choroby immunologicznej, tj. aktywna repl kacja wirusa, trwale podwyższone poziomy ALT w surowicy i histologiczne dowody aktywnego stanu zapalnego i / lub zwłóknienia. Tenofowir, 33 mg/g, w postaci granulek zalecany jest pacjentom, którzy nie mogą przyjmować stałej postaci leku.
<b>AWSMG 2011 (Walia)</b>	Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych.	<b>Rekomendacja pozytywna.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Fumaran dizoproksyl tenofowiru (Viread) jest zalecany do stosowania do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych z niewyrównaną czynnością wątroby.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających entekawir lub tenofowir we wskazaniu wymienionym w zleceniu MZ, tj. w profilaktyce reaktywacji WZW B. Wyszukiwanie przeprowadzono 5 września 2019 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisaną w załączniku 11. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Kryteria włączenia badań do analizy**

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	<p>Pacjenci, u których wykrywa się obecność HBsAg i/lub przeciwciał anti-HBc przy wykrywalnym lub niewykrywalnym HBV DNA:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. poddani transplantacji narządu/komórek krwiotwórczych lub</li> <li>2. zakwalifikowani do leczenia biologicznego związanego z wysokim lub średnim ryzykiem reaktywacji HBV (leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, chemioterapią systemową, gl kortykosteroidami w dużych dawkach (<math>\geq 20</math> mg dz. &gt; 4 tygodnie) inhibitorami kinaz tyrozynowych, inhibitorami cytokin, inhibitorami immunofilin, inhibitorami TNF-alfa oraz inhibitorami proteasomów) lub</li> <li>3. leczeni z powodu raka wątrobowokomórkowego.</li> </ol>	Inna niż w kryterium włączenia badań
<b>Interwencja</b>	Entekawir	Inna niż w kryterium włączenia
	Tenofowir	Inna niż w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Dowolny	Nie zdefiniowano
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inna niż w kryterium włączenia
<b>Typ badań</b>	<p>Dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa</p> <p>W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez zdecydowano o włączeniu badań o niższym poziomie wiarygodności.</p>	Przeglądy niesystematyczne, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne.
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim	Nie zdefiniowano

### 7.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 13 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania entekawiru lub tenofowiru w populacji odpowiadającej kryteriom włączenia do projektu programu lekowego: Siyahian 2018, Cholongitas 2018, Zheng 2016, Gentile 2017, Cholongitasa 2013, Hwang 2014, Yang 2016, Perez-Alvarez 2011, Yu 2016, Zhang 2016, Liu 2016, Zhang 2015, Chen 2017. Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych technologii analizowano w podziale na subpopulacje odpowiadające kryteriom włączenia do projektu programu lekowego.

### 7.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W poniższej tabeli przedstawiono metodykę i główne wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczących profilaktyki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Tabela 11. Metodyka i główne wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Wyniki
<b>Pacjenci z zakażeniem HBV poddani transplantacji narządu/komórek krwiotwórczych*</b>		
<p><b>Siyahian 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>National Cancer Institute</p>	<p><b>Typ badania:</b> przegląd systematyczny</p> <p><b>Cel:</b> ustalenie skuteczności profilaktyki antyretrowirusowej w zapobieganiu reaktywacji HBV u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p><b>Metody:</b> wyszukiwanie przeprowadzono w bazach PubMed/Medline, Elsevier/Embase, Elsevier/Scopus, Wiley/Cochrane Library, Thomas-Reuters/Web of Science, EBSCO/CINAHL oraz ClinicalTrials.gov bez ograniczenia co do daty początkowej i do dnia 21 czerwca 2017 r. Przeglądano również b bibliografię odnalezionych artykułów.</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z ryzykiem reaktywacji HBV po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p><b>Interwencja:</b> entekawir w dawce 0,5 mg na dzień (uwzględniano także lamiwudynę w dawce 100 mg dziennie, która nie jest przedmiotem niniejszego opracowania)</p> <p><b>Komparator:</b> brak profilaktyki antyretrowirusowej</p>	<p><b>Wyniki:</b> Dla entekawiru (vs brak profilaktyki) odnaleziono 4 badania, 1 prospektywne i 3 retrospektywne, obejmujące łącznie 609 pacjentów, w tym 451 pacjentów z wysokim ryzykiem reaktywacji HBV i 158 z ryzykiem niskim. Dwa badania dopuszczały stosowanie entekawiru lub lamiwudyny w profilaktyce reaktywacji HBV (n=321). W badaniu Tsuji 2012 porównywano odsetek reaktywacji HBV u pacjentów wysokiego ryzyka otrzymujących entekawir (n=146) lub lamiwudynę (n=12) vs brak profilaktyki antyretrowirusowej (n=69) i stwierdzono, że odsetek reaktywacji wynosił odpowiednio 0% vs 5,79%. Zagregowany na podstawie 4 badań odsetek reaktywacji HBV u pacjentów wysokiego ryzyka otrzymujących entekawir (n=282) wynosił 1,9% (zakres: 0%-2,67%, 95% CI: 0,007-0,050, p&lt;0,000, z value: -7,776). Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,1 miesiący (zakres: 12-24 miesiące). W przypadku braku profilaktyki antyretrowirusowej literatura donosi, że odsetek reaktywacji HBV u pacjentów z chorobami hematologicznymi przyjmujących chemioterapię wynosi od 32,08% do 60%.</p> <p><b>Wnioski:</b> Pacjenci, u których planowane jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych powinni być poddani ocenie co do ryzyka reaktywacji HBV, a pacjenci wysokiego ryzyka powinni otrzymywać profilaktykę antyretrowirusową w okresie okołotransplantacyjnym, aby obniżyć poziom HBV DNA przed transplantacją i obniżyć ryzyko reaktywacji po transplantacji. Po przeszczepieniu pacjenci powinni być rutynowo monitorowani pod kątem poziomu HBV DNA. Jest mało dostępnych danych odnośnie skuteczności adefowiru, telbivudyny oraz tenofoviru jako profilaktyki antyretrowirusowej w ocenianej populacji pacjentów, ale na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że entekawir jest skuteczną opcją do zastosowania w profilaktyce reaktywacji HBV u pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.</p>
<p><b>Zheng 2016</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Granty od National Natural Science Foundation of China oraz</p> <p>Project of New Century 551 Talent Nurturing in Wenzhou.</p>	<p><b>Typ badania:</b> Przegląd systematyczny</p> <p><b>Cel:</b> Profilaktyczne stosowanie analogów nukleotydów przeciw HBV po transplantacji wątroby włączając w to lamiwudynę (LMV), entekawir (ETV), tenofovir (TDF), adefowir (ADV). Porównanie 6 różnych opcji leczenia (lamiwudyna, entekawir, tenofovir, adefowir, lamiwudyna plus adefowir, lamiwudyna plus tenofovir) pod względem nawrotu HBV po transplantacji wątroby z wykorzystaniem metaanalizy sieci.</p> <p><b>Metody:</b></p> <p>Przeprowadzono wyszukiwanie w Pubmed, EMBASE i Web of Science do 30 października 2015.</p> <p>Przeprowadziliśmy metaanalizę sieciową, umożliwiającą zintegrowanie bezpośrednich i pośrednich porównań w celu równoczesnego porównania różnych metod leczenia.</p> <p>Zidentyfikowano siedemnaście badań obejmujących 6 różnych schematów profilaktycznych obejmujących 7274 pacjentów.</p> <p><b>PIC (Populacja, Interwencja, Komparator)</b></p> <p>Kryteria wyboru:</p> <p>(1) badania były randomizowanymi kontrolowanymi badaniami, prospektywnymi lub retrospektywnymi badaniami kohortowymi i</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <p><u>Metaanaliza porównań bezpośrednich</u></p> <p>Zaobserwowano mniejsze prawdopodobieństwo ryzyka nawrotu HBV u pacjentów leczonych ETV w porównaniu do ADV (OR: 0,53; 95CI: 0,13; 2,25) i TDF (OR: 0,55; 95CI: 0,14; 5,53).</p> <p><u>Metaanaliza sieciowa</u></p> <p>Różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami nie były istotne statystycznie, ale zaobserwowano trend, że ETV był skuteczniejszy w zmniejszeniu ryzyka nawrotu HBV niż LMV plus TDF (OR: 0,50, 95%CI:0,01; 46,03), ADV plus LMV (OR: 0,35, 95%CI:0,03; 5,46), TDF (OR: 0,90, 95CI:0,17; 4,54), ADF (OR: 0,26, 95%CI: 0,05; 1,70), LMV (OR: 0,22, 95%CI: 0,09; 0,57).</p> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Entekawir wykazał najwyższe prawdopodobieństwo (31%) jako najlepsza opcja profilaktyki w zmniejszaniu ryzyka nawrotu HBV. Entekawir jest preferowanym doustnym leczeniem NA w porównaniu z innymi pięcioma schematami profilaktycznymi stosowanymi w zapobieganiu nawrotom HBV po przeszczepie wątroby.</p>

	<p>badaniami klinicznymi obejmującymi dorosłych pacjentów, którzy przeszli LT z powodu chorób wątroby związanych z HBV;</p> <p>(2) w badaniach porównywano efekt leczenia profilaktycznego z pięcioma doustnymi NA (lamiwudyna, entekawir, adefowir, telbivudyna i tenofovir), z monoterapią lub kombinacją;</p> <p>(3) wszyscy pacjenci wszyscy z HBIG lub bez;</p> <p>(4) w badaniach zgłoszono wystarczające dane dotyczące wyników nawrotu HBV.</p> <p>Do włączenia nie zaliczono:</p> <p>(1) badań uznanych za serie przypadków, opisy przypadków, recenzje i sprawozdania z konferencji;</p> <p>(2) próby z porównaniami profilaktyki w porównaniu z placebo lub bez leczenia NA;</p> <p>(3) badania bez profilaktycznego leczenia przeciw HBV;</p> <p>(4) badania pacjentów ze współinfekcją nabytego niedoboru odporności;</p> <p>(5) próby z nakładającymi się kohortami z tej samej instytucji medycznej;</p> <p>(6) grupy interwencyjne - 5 pacjentów.</p> <p>Rezultatem tego badania była częstość nawrotów HBV, zdefiniowana jako ponowne pojawienie się wykrywalnego DNA HBV i / lub HBsAg w surowicy podczas okresu obserwacji, pomimo profilaktyki.</p> <p>Uwzględniono 6 schematów według kwalifikujących się badań: lamiwudyna, entekawir, tenofovir, adefowir, lamiwudyna plus adefowir, lamiwudyna plus tenofovir. Ze wszystkich tych 17 badań większość badań (16 [94%] z 17) dotyczyła badań w dwóch grupach, a tylko jedno było w trzech grupach. Pod względem projektu badania przeprowadzono 3 prospektywne badania kohortowe, 13 retrospektywnych badań kohortowych, tylko 1 losowo kontrolowane badanie. Dokonano siedmiu różnych porównań w metaanalizie parami.</p>	
<p><b>Gentile 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>W publikacji nie przedstawiono danych odnośnie finansowania. Przedstawiono natomiast potencjalne konflikty interesów autorów, którzy otrzymywali opłaty za podróż i</p>	<p><b>Typ badania: Przegląd systematyczny</b></p> <p><b>Cel:</b> dostarczenie danych wspierających zalecenia dotyczące zapobiegania, monitorowania, profilaktyki i leczenia reaktywacji HBV u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i HSCT.</p> <p><b>Metody:</b></p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach Medline, i Cochrane Library uwzględniając okres od 1991 do 31 grudnia 2016 roku.</p> <p><b>PICO (Populacja, Interwencja, Komparator, Punkty końcowe)</b></p> <p>Uwzględniano badania RCT oraz prospektywne i retrospektywne badania kohortowe dotyczące dorosłych</p>	<p><b>Wyniki (dotyczące ETV lub TDF):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaktyka u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBsAg: Odnaleziono jedno RCT porównujące stosowanie lamiwudyny vs entekawir jako profilaktyka reaktywacji HBV u pacjentów HBsAg-pozytywnych z NHL (non-Hodgkin lymphoma) leczonych terapią R-CHOP. Odnotowano 30% reaktywacji HBV w grupie LMV i 6,6% w grupie ETV (redukcja reaktywacji HBV o 23,4%). Odnotowano również 13,3% redukcję występowania zapalenia wątroby i niższy odsetek zakłóceń harmonogramu chemioterapii w grupie ETV vs LMV (1,6% vs 18,3%).</li> </ul> <p>W prospektywnym badaniu z historyczną grupą kontrolną odnotowano 31% reaktywacji HBV w grupie LMV (N=13) i 0% w grupie TDF (N=25).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infekcja HBV przy auto- lub allo-HSCT: W odniesieniu do stosowania profilaktyki przeciwwirusowej u biorców allo-HSCT dodatnich pod względem HBsAg, retrospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną wykazało 23% reaktywacji HBV u pacjentów leczonych lamiwudyną i 2,1% u pacjentów otrzymujących entekawir.</li> </ul>



<p>wykłady od firm farmaceutycznych (szczegóły w publikacji)</p>	<p>pacjentów z nowotworami hematologicznymi i/lub poddanych HSCT.</p> <p>Kryteria wykluczenia były następujące:</p> <p>Badania z udziałem mniej niż dziesięciu pacjentów zostały wykluczone, opisy przypadków, listy, artykuły przeglądowe oraz artykuły redakcyjne. Badania z udziałem populacji pediatrycznej, badania dotyczące biorców przeszczepów narządów, pacjentów bez raka i otrzymujących leczenie immunosupresyjne (w tym choroby zapalne jelit i choroby autoimmunologiczne), mieszana populacja pacjentów (tj. nowotwory układu krwiotwórczego i rak lity), pacjenci poddawani hemodializie lub pacjenci zakażeni wirusem HIV i / lub zapaleniem wątroby typu C..</p> <p>Do ostatecznej analizy włączono 42 badania (7 RCT, dziewięć prospektywnych badań kohortowych, 24 badania retrospektywne (z grupą kontrolną lub bez), 2 badania prospektywno-retrospektywne.) 32 badania pochodziło z Azji, 9 z Europy i jedno z Ameryki Południowej.</p>	<p><b>Wnioski (ogólne):</b></p> <p>Istnieje potrzeba pogłębienia wiedzy na temat mechanizmów reaktywacji. Ponadto, chociaż nie ma wątpliwości co do związku między leczeniem immunosupresyjnym a reaktywacją HBV, przydatne byłoby opracowanie dobrze zaprojektowanych badań, które pomogłyby wyjaśnić prawdziwą częstość występowania i wynik reaktywacji HBV.</p>
<p><b>Cholongitas 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak</p>	<p><b>Typ badania: Przegląd systematyczny</b></p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności hgbNA* (tj. ETV lub TDF) z HBIG lub bez HBIG jako profilaktyki przeciw nawrotom HBV po LT (przeszczepie wątroby).</p> <p><b>Metody:</b> przegląd baz medycznych Medline / PubMed. Data wyszukiwania: od stycznia 2008 do czerwca 2012.</p> <p>Kryteria włączenia do przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania randomizowane lub obserwacyjne kohortowe.</li> </ul> <p>Do przeglądu włączona 17 badań (519 pacjentów).</p> <p><b>PIC (Populacja, Interwencja, Komparator)</b></p> <p>Uwzględnione badania spełniały wszystkie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w badaniach oceniano skuteczność terapii profilaktycznej za pomocą jednego lub więcej z pięciu doustnych NA, w tym lamiwudyny, entekawiru, i tenofowiru, w zapobieganiu reaktywacji HBV,</li> <li>- dorośli pacjenci, którzy przeszli LT z powodu choroby wątroby związanej z HBV,</li> <li>- udokumentowane dane dotyczące częstości nawrotów HBV po LT w odniesieniu do profilaktyki przeciwwirusowej i stwierdzony nawrót HBV oraz pojawienie się HBsAg i / lub HBV DNA po LT,</li> <li>- podgrupy pacjentów objętych profilaktyką przeciwwirusową przeciw nawrotom HBV po przeszczepie wątroby: 1910 (79%) pacjentów otrzymał HBIG i LAM, 304 (12,5%) HBIG i ETV / TDF, 103 (4%) ETV / TDF po odstawieniu HBIG i 112 (4,5%) ETV / TDF bez HBIG.</li> </ul>	<p><b>Wyniki:</b></p> <p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zastosowanie HBIG i ADV z LAM lub bez LAM jest skuteczniejsze niż połączenie HBIG i LAM. Nawrót HBV wystąpił odpowiednio u 2% i 6% pacjentów (p &lt;0,05).</li> <li>- Nawrót HBV stwierdzano znacznie częściej u pacjentów z HBIG i LMV niż w przypadku pacjentów stosujących HBIG i hgbNA. U pacjentów stosujących profilaktykę HBIG i hgbNA nawrót HBV był niższy aniżeli u pacjentów stosujących połączenie HBIG i LMV (1,0% vs. 6,1%, p = 0,0004), chociaż pacjenci leczeni HBIG i LMV otrzymywali znacznie częściej HBIG dożylnie i w wyższych dawkach w pierwszym miesiącu po LT.</li> <li>- U pacjentów stosujących kombinację HBIG i ETV lub TDF wskaźnik nawrotów HBV po LT był bardzo niski (&lt;2%), dlatego też dodanie innej, dodatkowej NA w takich przypadkach wydaje się nie oferować dodatkowych korzyści.</li> <li>- U pacjentów (n = 112), którzy otrzymali profilaktykę bez HBIG z hgbNA (s), nawrót HBV (zdefiniowany jako seropozytywności HBsAg) po przeszczepie występował znacznie częściej w porównaniu z pacjentami leczonymi HBIG i dowolną NA, w tym LMV (26% vs. 5,4%, p &lt;0,0001).</li> <li>- ETV i TDF powinny być brane pod uwagę jako pierwsza linia leczenia wśród doustnych terapii przeciwwirusowych w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B ze względu na ich wysoką skuteczność i minimalne lub żadne ryzyko wykształcenia oporności wirusowej na ww. leki.</li> <li>- Rodzaj zastosowanego hgbNA i zastosowanie podwójnej profilaktyki przeciwwirusowej nie wpływało na ryzyko nawrotu HBV. Pacjenci stosujący ETV mieli podobne wskaźniki nawrotów HBV, w porównaniu do pacjentów stosujących TDF (z lub bez analogu nukleozydu) [10% (1/10) vs. 3,2% (3/92), p = 0,85]. Ponadto pacjenci którzy byli objęci profilaktyką z zastosowaniem ETV lub TDF mieli podobne wskaźniki nawrotów HBV w porównaniu do tych którzy stosowali podwójną profilaktykę przeciwwirusową (połączenie nukleozydu i analogu nukleotydu) [5,2% (1/19) vs. 3,6% (3/83), p = 0,74].</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>

	<p>* <b>hgbNA</b> – NA z wysoką barierą genetyczną dla oporności (ang. high genetic barrier nucleos(t)ide analogue)</p>	<p>- Wykazano (we wszystkich badaniach oprócz jednego), iż zastosowanie hgbNA(s) (mediana czasu trwania badań 24 miesiące) nie miało istotnego wpływu na czynność nerek.</p> <p>- W jednym z badań u 14% z 21 leczonych TDF i FTC pacjentów rozwinęła się odwracalna ostra niewydolność nerek w ciągu 16–21 miesięcy od zastosowania leczenia, ale tylko u jednego pacjenta potwierdzono ostrą martwicę cewkową indukowaną zastosowaniem TDF / FTC.</p> <p>- Nie stwierdzono różnicy w czynności nerek (ocenianej poprzez filtrację kłębuszkową za pomocą <sup>51</sup>Cr-EDTA) między 9 pacjentami leczonymi nukleozydami i 15 pacjentami leczonymi analogami nukleotydów (mediana czasu trwania badania 24 miesiące).</p> <p><b>Wnioski autorów:</b></p> <p>- Zastosowanie HBIG i hgbNA zamiast HBIG i LMV jako profilaktyki przeciwko nawrotom HBV po LT jest skuteczniejsze, gdyż mniejszy odsetek pacjentów wykazuje nawroty HBV.</p> <p>- Terapię z zastosowaniem ETV lub TDF można łączyć z leczeniem niższymi dawkami HBIG nawet we wczesnym okresie po LT.</p>
<b>Pacjenci z zakażeniem HBV zakwalifikowani do leczenia biologicznego związanego z wysokim lub średnim ryzykiem reaktywacji HBV* **</b>		
<p><b>Yu 2016</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> wskazano, iż nie było zewnętrznego sponsora</p>	<p><b>Typ badania:</b> : Przegląd systematyczny i meta -analiza (MA);</p> <p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności ETV i LMV stosowanych w ramach profilaktyki zakażenia HBV u pacjentów będących jego nosicielem i leczonych chemioterapią w ramach terapii chłoniaków;</p> <p><b>Metody:</b> przegląd systematyczny przeprowadzony w 5 bazach danych: PubMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chongqing VIP i WanFang Data. Włączono do niego 8 badań: 1 RCT, 6 retrospektywnych kohortowych oraz 1 prospektywne kohortowe;</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z chłoniakami leczeni chemioterapią będący jednocześnie nosicielami HBV; n = 770 (ETV – 282, LMV - 488);</p> <p><b>Interwencja i komparator:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV – 0,5 mg/dzień;</li> <li>• LMV – 100 mg/dzień;</li> </ul>	<p><b>Wyniki:</b></p> <p><u>Reaktywacja zakażenia HBV</u> (zdefiniowane jako wzrost poziom DNA HBV o <math>\geq 10^5</math> kopi/ml lub o <math>&gt; 1 \log_{10}</math> IU/ml lub <math>\geq 10</math> razy względem wartości początkowych)</p> <p>W ramach przeprowadzonej MA wykazano IS większą szansę na wystąpienie reaktywacji HBV w grupie LMV względem ETV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMV vs ETV – OR = 5,0 (95%CI: 2,85-8,78) p = &lt;0,001;</li> </ul> <p><u>Wystąpienie zapalenia wątroby</u> (zdefiniowane jako bezwzględny wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) <math>&gt; 100</math> I/U względem wartości początkowej lub <math>&gt;3</math>-krotny wzrost poziomu surowiczego ALT przekraczający jednocześnie przyjęte normy (<math>&gt;58</math> U/l))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV – 7,37%;</li> <li>• LMV – 25,5%;</li> </ul> <p>W ramach przeprowadzonej MA wykazano IS większą szansę na wystąpienie zapalenia wątroby w grupie LMV względem ETV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMV vs ETV – OR = 4,12 (95%CI: 1,70-9,98) p = 0,002;</li> </ul> <p><u>Wystąpienie zapalenia wątroby powiązanego z reaktywacją HBV</u> (zdefiniowane jako reaktywacja HBV towarzyszące lub poprzedzające zapalenie wątroby, które nastąpiło w trakcie lub do 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV – 5,67%;</li> <li>• LMV – 27,46%;</li> </ul> <p>W ramach przeprowadzonej MA wykazano IS większą szansę na wystąpienie zapalenia wątroby powiązanego z reaktywacją HBV w grupie LMV względem ETV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMV vs ETV – OR = 11,44 (95%CI: 2,70-48,52) p &lt; 0,001;</li> </ul> <p><u>Przerwanie chemioterapii</u> (zdefiniowane jako przedwczesne zakończenie leczenia lub opóźnienie cyklu chemioterapii)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV – 3,20%;</li> <li>• LMV – 20,61%;</li> </ul>

		<p>W ramach przeprowadzonej MA wykazano IS większą szansę na wystąpienie przerwania chemioterapii w grupie LMV względem ETV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LMV vs ETV – OR = 6,71 (95%CI: 2,34-19,26) p&lt;0.001;</li> </ul> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, iż ETV jest skuteczniejszy niż LMV w zapobieganiu nawrotowi zakażenia HBV wśród pacjentów z chłoniakami, którzy są leczeni z pomocą chemioterapii.</p>
<p><b>Hwang 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Typ badania: Przegląd systematyczny</b></p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności terapii przeciwwirusowej jako profilaktyki przeciw nawrotom HBV.</p> <p><b>Metody:</b> badania randomizowane dotyczące profilaktyki przeciw nawrotom HBV.</p> <p>- analizowano zapadalność, czynniki ryzyka i wyniki reaktywacji HBV oraz skuteczność terapii przeciwwirusowej w zapobieganiu wystąpieniu reaktywacji wirusa.</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wśród 1880 pacjentów z ujemną anti-HBc dodatnią anti-HBc z chłoniakiem otrzymujących różne schematy chemioterapii, które obejmowały leki anti-CD20, w ramieniu entekawiru podawanego profilaktycznie wskaźnik reaktywacji HBV był niższy aniżeli w grupie, gdzie lek podawano po wystąpieniu reaktywacji wirusa (2% w porównaniu z 18%, p &lt;0,05).</li> <li>- Profilaktyczne leczenie entekawirem (n = 34) wiązało się ze znacznie niższym odsetkiem zapalenia wątroby (6% vs 27%), reaktywacją HBV (0% vs 12%) oraz przerwy w chemioterapii (6% vs 20%) w porównaniu z lamiwudyną (n = 89).</li> <li>- Entekawir i tenofowir wykazują silniejszą aktywność przeciwwirusową i wyższą oporność na mutacje. Badania na immunokompetentnych pacjentach z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B wykazały, że odsetek oporności na leki jest niski (1,2%), po 5 latach stosowania leku 0%.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zarówno entekawir, jak i tenofowir mają doskonały profil bezpieczeństwa bez działań niepożądanych i interakcji mielosupresyjnych z cytochromem P450 lub P-glikoproteiną, co sugeruje, iż jest mało prawdopodobne, aby któryś z tych leków wchodził w interakcje z innymi lekami.</li> <li>- Zastosowanie tenofowiru wiąże się z niskim ryzykiem nefrotoksyczności.</li> <li>- Badania wykazały, że zastosowanie entekawiru jest bezpieczne u pacjentów z rakiem otrzymujących chemioterapię oraz u biorców przeszczepu narządów litych lub komórek macierzystych.</li> <li>- Jedynymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie stosującej entekawir były zmęczenie i anoreksja zaobserwowane u dwóch pacjentów.</li> </ul>



<p><b>Perez-Alvarez 2011</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Typ badania: Przegląd systematyczny</b></p> <p><b>Cel:</b> Wpływ zastosowania uprzedniego leczenia anty-TNF-<math>\alpha</math> na reaktywację wirusa u osób z HBV.</p> <p><b>Metody:</b> Przegląd baz medycznych Medline, Embase.</p> <p>Uwzględniono 3 propektywne badania, 9 retrospektywnych i 26 opisów przypadków (łącznie 257 pacjentów: 89 i HBsAg + i 168 osób HBc +)</p> <p><b>PIC (Populacja, Interwencja, Komparator)</b> Uwzględnione badania spełniały wszystkie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badana populację stanowiły dorosłe osoby z chorobami autoimmunologicznymi (reumatoidalne zapalenie stawów, spondyloartropatie, łuszczyca, nieswoiste zapalenie jelit oraz układowe choroby autoimmunologiczne);</li> <li>- pacjenci z potwierdzonym przewlekłym HBV lub dodatnie markery zakażenia HBV;</li> <li>- interwencja: terapie anty- TNF;</li> <li>- czas obserwacji od momentu zakończenia terapii anty-TNF: 14 miesięcy (zakres 1-77 miesięcy).</li> </ul>	<p><b>Wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- U 42 pacjentów z 257 leczonych anty-TNF zaobserwowano reaktywację HBV (wskaźnik reaktywacji 16%), z czego 80% z nich stanowili nosiciele HBsAg +, (u 33 z 87 pacjentów z HBsAg + w porównaniu z 9 pacjentami ze 168 anty-HBc +(37% vs. 5%, p G 0,001).</li> <li>- Leczenie reaktywacji HBV obejmowało: zaprzestanie stosowania leków anty- TNF w 18/35 (51%) przypadkach, zastosowanie leków przeciwwirusowych u 16/35 (46%) (lamiwudyna u 11 osób, entekawir u 3, adefowir u 1 i lamiwudyna + tenofovir u 1 osoby).</li> <li>- Procent reaktywacji wirusa HBV był wyższy u pacjentów wcześniej leczonych lekami immunosupresyjnymi (96% vs. 70%, p = 0,033) i niższy u tych osób, które otrzymały profilaktykę przeciwwirusową (23% vs. 62%, p = 0,003) w stosunku do pacjentów, u których nie stosowano immunosupresantów.</li> <li>-U osób anty-HBc+ reaktywację wirusa zgłoszono w 9 (5%) przypadkach, w tym u 1 zmarłego pacjenta z powodu szybko postępującej niewydolności wątroby.</li> <li>- Ostłą niewydolność wątroby zgłoszono u 5 pacjentów, z których 4 zmarły.</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ryzyko reaktywacji HBV zależy od rodzaju zastosowanego uprzednio leczenia anty-TNF.</li> <li>- Zastosowanie infliksymabu był związany z wyższymi wskaźnikami indukcji chorób wątroby (w tym reaktywacji HBV).</li> <li>- Leki przeciwwirusowe z niższym wskaźnikiem mutacji, takie jak entekawir, tenofovir lub adefowir, mogą stanowić lepszą opcję dla pacjentów, u których poziomy HBV-DNA są wysokie.</li> <li>- Entekawir, ze względu na swoją skuteczność i szybkie działanie jest preferowanym leczeniem, po uwzględnieniu jego kosztów i dostępności.</li> <li>- U osób anty-HBc + rutynowa profilaktyka lekami przeciwwirusowymi nie jest zalecana, pacjenci powinni by zawsze uważnie monitorowani (testy wątrobowe i wirusowe co 1–3 miesiące), podczas stosowania terapia anty-TNF.</li> </ul>
<p><b>Cholongitas 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><b>Typ badania:</b> przegląd systematyczny</p> <p><b>Cel:</b> identyfikacja czynników ryzyka reaktywacji HBV u pacjentów HBsAg(-) i anty-HBc(+), otrzymujących leczenie immunosupresyjne.</p> <p><b>Metody:</b> wyszukiwanie przeprowadzono w bazach PubMed i Scopus od stycznia 2006 do lutego 2015 r.</p> <p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci, wcześniej zarażeni HBV, ze statusem HBsAg(-) i anty-HBc(+),<sup>^</sup> otrzymujący terapię immunosupresyjną, u których wcześniej nie stosowano profilaktyki antyretrowirusowej z zastosowaniem analogów nukleozydowych</p> <p><b>Interwencja:</b> entekawir (n=56), lamiwudyna (n=59), adefowir+lamiwudyna (n=4), entekawir lub lamiwudyna (=6)</p>	<p><b>Wyniki:</b> Dane dotyczące wyników terapii antyretrowirusowej były dostępne dla 148 (85%) z 174 pacjentów, dla których dostępne były informacje o efektach zdrowotnych, w tym 23 pacjentów było nieleczonych, a 125 leczonych analogami nukleozydów. Entekawir otrzymywało 56 pacjentów, z których w okresie obserwacji zmarło 2 (3,5%) (podczas gdy np. z 59 pacjentów leczonych lamiwudyną zmarło 10, tj. 17%).</p> <p>Badania wykazały, że pozytywny status anty-HBs w porównaniu z negatywnym wiąże się z istotnie statystycznie <b>niższym</b> ryzykiem reaktywacji HBV we wszystkich podgrupach pacjentów: z chorobami hematologicznymi (7,1% vs. 21,8%, RR=0,29; 95% CI 0,19-0,46; p&lt;0,001) oraz bez takich schorzeń (2,5% vs. 10,7%, RR=0,28; 95% CI 0,11-0,76; p=0,012), a także przyjmujących rytuksymab (6,6% vs. 19,8%; RR=0,32; 95% CI 0,15-0,69; p=0,003) jak i nie przyjmujących (3,3% vs. 9,2%; RR=0,36; 95% CI 0,14-0,96; p=0,042).</p> <p><b>Wnioski:</b> Profilaktyka antyretrowirusowa jest zalecana, niezależnie od wyjściowego poziomu HBV DNA oraz statusu anty-HBs, u wszystkich pacjentów z chorobami hematologicznymi oraz przyjmujących rytuksymab, w przypadku zarażenia HBV w historii pacjenta.</p>

	<p><b>Komparator:</b> brak profilaktyki antyretrowirusowej  ^ populacja niniejszego badania jest tylko częściowo zgodna z wnioskowaną, ponieważ publikacja dotyczy pacjentów o statusie HBsAg(-) i anty-HBc(+), podczas gdy do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się pacjenci HBsAg(+) i/lub anty-HBc(+)</p>	<p>U pacjentów, którym podaje się immunosupresję lub chemioterapię często dochodzi do reaktywacji wirusa HBV, dlatego profilaktyczne leczenie antywirusowe powinno być kontynuowane jeszcze przez co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu terapii immunosupresyjnej.</p>
<p><b>Yang 2016</b></p> <p>Źródło finansowania:  Natural Science Foundation of Chongqing (grant CSTC2012jjA10052).</p>	<p><b>Typ badania:</b> Przegląd systematyczny i meta -analiza;</p> <p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności ETV i LMV stosowanych w ramach profilaktyki zakażenia HBV u pacjentów z przewlekłym lub przeleczonym zakażeniem HBV, którzy są leczeni za pomocą chemioterapii lub terapii immunosupresyjnych;</p> <p><b>Metody:</b> przegląd systematyczny przeprowadzony w 3 bazach danych: PubMed, EmBase oraz Google Scholar. Włączono do niego 8 badań: 2 RCT i 6 retrospektywnych kohortowych;</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci będący nosicielami HBV, którzy byli leczeni chemioterapią lub terapią immunosupresyjną z powodu: przeszczepu narządu, choroby układu krążenia, nowotworu lub innej choroby o podłożu immunologicznym; n = 593 (ETV – 228, LMV - 365 );</p> <p><b>Interwencja i komparator</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV – 0,5 mg/dzień;</li> <li>• LMV – 100 mg/dzień;</li> </ul>	<p><b>Wyniki:</b></p> <p><u>Reaktywacja zakażenia HBV</u> (zdefiniowane jako bezwzględny wzrost poziom DNA HBV o <math>\geq 10^5</math> kopi/ml przy braku innych zakażeń systemowych lub <math>\geq 10</math> razy względem wartości początkowych). n = 593 pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV – 4,82%;</li> <li>• LMV – 18,08%;</li> </ul> <p>W ramach przeprowadzonej MA wykazano IS niższe ryzyko na wystąpienie reaktywacji HBV w grupie ETV względem LMV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV vs LMV (MA wszystkich badań)– RR = 0,29 (95%CI: 0,17-0,52) p &lt; 0,001;</li> <li>• ETV vs LMV (MA ty ko badań RCT) – RR = 0,25 (95%CI: 0,10-0,64) p &lt; 0,01;</li> <li>• ETV vs LMV (MA ty ko badań kohortowych) – RR = 0,32 (95%CI: 0,15-0,67) p &lt; 0,01;</li> </ul> <p>W ramach przeprowadzonej MA w podgrupie pacjentów z chłoniakami i chorobami hematologicznymi (n=368), wykazano IS niższe ryzyko na wystąpienie reaktywacji HBV w grupie ETV względem LMV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV vs LMV – RR = 0,30 (95%CI: 0,16-0,57) p &lt; 0,001;</li> </ul> <p>W ramach przeprowadzonej MA w podgrupie pacjentów z krańcowymi stadiami chorób narządów (n = 145) oraz chorobami immunologicznymi (n = 80), wykazano brak różnic IS pod względem ryzyka wystąpienia reaktywacji HBV między ETV i LMV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV vs LMV (narządy) – RR = 0,68 (95%CI: 0,10-4,44) p &lt; 0,001;</li> <li>• ETV vs LMV – (immunologiczne) - RR = 0,16 (95%CI: 0,02-1,11) p &lt; 0,001;</li> </ul> <p><u>Wystąpienie zapalenia wątroby powiązanego z reaktywacją HBV</u> oceniane w 5 badaniach, n = 48 pacjentów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV – 0%;</li> <li>• LMV – 12,05%;</li> </ul> <p>W ramach przeprowadzonej MA wykazano IS niższe ryzyko na wystąpienia zapalenia wątroby powiązanego z reaktywacją HBV w grupie ETV względem LMV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV vs LMV – RR = 0,11 (95%CI: 0,03-0,40) p &lt; 0,001</li> </ul> <p><u>Śmiertelność ogólna</u> oceniana w 3 badaniach, n = 252</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV – 8,14%;</li> <li>• LMV – 8,43%;</li> </ul> <p>W ramach przeprowadzonej MA nie wykazano IS różnic dla ryzyka związanego z śmiertelnością ogólną między ocenianymi interwencjami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV vs LMV – RR = 1,12 (95%CI: 0,55-0=2,35) p = 0,76;</li> </ul> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Dostępne dowody wskazują, iż ETV jest bardziej skuteczny niż LMV w ramach profilaktyki reaktywacji zakażenia HBV oraz w zapobieganiu wystąpieniu zapalenia wątroby powiązanego z reaktywacją HBV</p>

		u pacjentów z przewlekłym lub przeleczonym zakażeniem HBV, którzy są leczeni za pomocą chemioterapii lub terapii immunosupresyjnych.
<p><b>Zhang 2016</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>granty Narodowej Fundacji Nauk Przyrodniczych Chin, Inżynierskie Centrum Badań Inżynierii Zhejiang oraz Projekt opieki nad talentami New Century 551 w Wenzhou</p> <p>i Projekt dalszego przyspieszania rozwoju tradycyjnej medycyny chińskiej w Szanghaju</p>	<p><b>Typ badania: Przegląd systematyczny</b></p> <p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności doustnych analogów nukleotydów (NA), w tym lamiwudyny, entekawiru, adefowiru, telbivudyny i tenofoviru, w zapobieganiu reaktywacji wywołanej chemioterapią wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) i związanej z nim zachorowalności i śmiertelności w pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV (CHB).</p> <p><b>Metody:</b></p> <p>Bazy danych PubMed, Embase i Cochrane Library zostały przeszukane pod kątem kontrolowanych prób do 31 marca 2015 r.</p> <p>Uwzględniono 53 badania (6 RTC, 35 retrospektywnych badań kohortowych, 12 prospektywnych badań kohortowych) obejmujące 3892 uczestników.</p> <p><b>PIC (Populacja, Interwencja, Komparator)</b></p> <p>Kryteria wyboru Badania uwzględnione w naszej metaanalizie spełniały wszystkie następujące kryteria:</p> <p>(1) badania były RCT lub retrospektywnymi lub prospektywnymi badaniami kohortowymi z kontrolami (równoległe lub historyczne);</p> <p>(2) badaną populacją byli pacjenci z nowotworami hematologicznymi lub litymi z dodatnim wynikiem oznaczenia HBsAg w trakcie chemioterapii lub HSCT;</p> <p>(3) w badaniach oceniano skuteczność terapii profilaktycznej za pomocą jednego lub więcej z pięciu doustnych NA, w tym lamiwudyny, entekawiru, adefowiru, te bawudyny i tenofoviru, w zapobieganiu reaktywacji HBV lub chorobowości i umieralności związanej z HBV podczas chemioterapii.</p> <p>Kryteriami wykluczenia były następujące:</p> <p>(1) pacjenci nienowotworowi otrzymujący terapię immunosupresyjną, w tym przeszczep narządów, choroby zapalne jelit i pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi;</p> <p>(2) pacjenci jednocześnie infekujący ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub innymi wirusami zapalenia wątroby (wirus zapalenia wątroby typu C [HCV], wirus zapalenia wątroby typu D [HDV]);</p> <p>(3) pacjenci z przebyłym zakażeniem HBV [HBsAg ujemne i przeciwciała rdzeniowe przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBcAb)];</p>	<p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Reaktywacja HBV</b></p> <p>W porównaniu między różnymi aktywnymi interwencjami, zarówno entekawir (OR: 0,23, 95%CI: 0,10 ~ 0,49), jak i tenofovir (OR: 0,04, 95%CI: 0,00 ~ 0,43) były znacznie lepsze niż lamiwudyna w redukcji ryzyka nawrotu HBV. Tenofovir istotnie lepiej obniżał ryzyko nawrotu HBV niż adefowir (OR 0,05, 95%CI: 0,00 ~ 0,71). Dla pozostałych porównań nie osiągnięto istotności statystycznej, natomiast zaobserwowano trend, że entekawir był lepszy od adefowiru (OR: 0,29, 95%CI: 0,09 ~ 1,06) i te bawudyny (OR: 0,53, 95%CI: 0,12 ~ 2,17), podczas gdy tenofovir był lepszy niż entekawir (OR: 0,17, 95%CI: 0,00 ~ 2,03) i telbivudyna (OR: 0,09, 95%CI: 0,00 ~ 1,35).</p> <p>Najwyższe prawdopodobieństwo redukcji reaktywacji HBV oszacowano dla tenofoviru (90,0%) a następnie dla entekawiru (73,0%).</p> <p><b>Wirusowe zapalenie wątroby typu B</b></p> <p>W porównaniu między czterema interwencjami anty-HBV entekawir osiągnął lepszy wynik w porównaniu z lamiwudyną (OR: 0,19, 95%CI: 0,05 ~ 0,56). Ponadto, chociaż nie różniąc się istotnie statystycznie, entekawir wykazywał również większe korzystne efekty niż adefowir (OR: 0,08, 95%CI: 0,00 ~ 1,36) lub telbivudyny (OR: 0,41, 95%CI: 0,07 ~ 2,07). Dla entekawiru oszacowano największe prawdopodobieństwo zmniejszenia częstości występowania zapalenia wątroby związanego z HBV (83%).</p> <p><b>Zgony związane z HBV</b></p> <p>Żadne z porównań pomiędzy aktywnymi interwencjami nie osiągnęły istotności statystycznej. Jednak entekawir częściej wywoływał korzystniejszy wynik kliniczny niż lamiwudyna (OR: 0,32, 95%CI: 0,04 ~ 1,65) lub adefowir (OR: 0,42, 95%CI: 0,02 ~ 18,35). Entekawir został uznany za najskuteczniejszą interwencję pod względem zmniejszenia częstości zgonów z powodu reaktywacji HBV.</p> <p><b>Wszystkie przypadki zapalenia wątroby</b></p> <p>Entekawir związany był z mniejszym ryzykiem rozwoju zapalenia wątroby w porównaniu do lamiwudyny, aczkolwiek wynik nie był istotny statystycznie (OR: 0,36 95%CI:0,12; 1,08). Entekawir osiągnął najwyższe prawdopodobieństwo (97%) redukcji zapalenia wątroby.</p> <p><b>Wszystkie przyczyny zgonu</b></p> <p>Najwyższe prawdopodobieństwo redukcji incydentów zgonów z wszystkich przyczyn oszacowano dla te bawudyny (47%) a następnie dla entekawiru (34%).</p> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Dostępne dowody wskazują, że terapia profilaktyczna tenofowirem i entekawirem może być najsilniejszą interwencją w zapobieganiu reaktywacji HBV oraz chorobowości i umieralności związanej z HBV u pacjentów z zakażeniem CHB poddawanych chemioterapii.</p>

	<p>(4) pacjenci wcześniej leczeni doustnie NA. Gdy artykuł nie przedstawił odpowiednich danych lub jeśli dostarczone dane nie były wystarczające, skontaktowaliśmy się z odpowiednimi autorami pocztą elektroniczną w celu uzyskania surowych danych.</p> <p>W większości badań wykorzystano porównania par i oceniono jedynie profilaktyczne działanie jednego NA w porównaniu do lamiwudyny.</p>	<p>Stwierdzono, że tenofovir był najskuteczniejszym środkiem zapobiegającym reaktywacji HBV, a profilaktyka z entekawirem wydawała się najsilniejszą interwencją w celu zmniejszenia częstości zachorowań i umieralności związanej z HBV.</p> <p>Wyniki sugerują, że entekawir zmniejszał ryzyko wirusowego zapalenia wątroby typu HBV (przewidywane prawdopodobieństwo, 83%), śmierci związanej z HBV (68%) i wszystkich przyczyn zapalenia wątroby (97%) najskuteczniej spośród analizowanych terapii NA. Zajmował drugie miejsce pod względem zmniejszenia wszystkich przyczyn zgonów (34%).</p>
<b>Pacjenci z zakażeniem HBV leczeni z powodu raka wątrobowokomórkowego*</b>		
<p><b>Liu 2016</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>National Natural Science Foundation of China</p> <p>The Science and Technology Project of Guangdong Province</p> <p>The Guangzhou Technology Program</p>	<p><b>Typ badania:</b> Przegląd systematyczny i metaanaliza;</p> <p><b>Cel:</b> ustalenie czy adjuwantowa terapia przeciwwirusowa wpływa na poprawę prognozy przeżycia pacjentów z przełeczoną rakiem wątrobowokomórkowym wywołanym wirusem HBV oraz ustalenie czy entekawir jest najlepszym lekiem z grupy analogów nukleotydów/nukleozydów do stosowania w tej grupie pacjentów;</p> <p><b>Metody:</b> przegląd systematyczny przeprowadzony w 3 bazach danych: PubMed, EmBase oraz Cochrane. Włączono do niego 21 badań: 4 RCT, 1 dwuetapowe badanie fazy przedłużonej oraz 16 badań kohortowych;</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z nowotworem wątrobowokomórkowym wywołanym przez HBV po terapii przeciwnowotworowej (przeszczep wątroby i/lub przeszczepna ablacja). n = 8072; Leczenie przeciwwirusowe analogami nukleotydów/nukleozydów otrzymało 181 pacjentów z badań RCT i 1360 pacjentów z badań kohortowych;</p> <p><b>Interwencja:</b> adjuwantowa terapia przeciwwirusowa (analogi nukleotydów/nukleozydów (ETV, adefowir (ADV) lamiwudyna (LMV)) i interferon);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETV – 0,5 mg/dzień;</li> <li>• ADV – 10 mg/dzień;</li> <li>• LMV – 100 mg/dzień;</li> </ul> <p><b>Komparator:</b> placebo lub brak leczenia</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <p><u>Przeżycie wolne od nawrotu zakażenia HBV (RFS)</u></p> <p>Na podstawie MA wykonanej z pomocą porównania pośredniego analogów nukleotydów/nukleozydów (dane z 9 badań) nie wykazano IS przewagi dla żadnej z interwencji, jednak różnice nieistotne statystycznie wskazują na przewagę ETV nad ADV i LMV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADV vs ETV: HR = 2,38 (95%CI: 0,91-6,19) p = 0,69;</li> <li>• LMV vs EVT: HR = 2,67 (95%CI: 0,99-7,14) p = 0,46;</li> </ul> <p><u>Przeżycie całkowite (OS)</u></p> <p>Na podstawie MA wykonanej z pomocą porównania pośredniego analogów nukleotydów/nukleozydów (dane z 8 badań) nie wykazano różnic IS między porównywanymi interwencjami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADV vs ETV: HR = 0,88 (95%CI: 0,44-1,79) p = 0,76;</li> <li>• LMV vs ETV: HR = 0,77 (95%CI: 0,35-1,70) p = 0,65;</li> </ul> <p><b>Wnioski:</b></p> <p>Na podstawie dostępnych danych nie wykazano przewagi ETV względem ADV i LMV dla stosowania jako terapia przeciwwirusowa w ocenianej populacji.</p>
<p><b>Zhang 2015</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Grant od Narodowej Fundacji Naukowej Chin oraz Chińskiej Fundacji Zapobiegania i</p>	<p><b>Typ badania: Systematyczna metaanaliza</b></p> <p><b>Cel:</b> zbadanie wpływu pooperacyjnego leczenia przeciwwirusowego na nawrót guza, zgony i przeżycie pacjentów z pierwotnym rakiem wątrobowokomórkowym związanym z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). Pięć NA zostało dopuszczonych do leczenia pacjentów z zakażeniem HBV.</p> <p><b>Metody:</b></p>	<p><b>Wyniki (wybrane dla ETV):</b></p> <p>Odnaleziono jedno badanie porównujące entekawir (ETV) z adefowirem (ADV) i lamiwudyną (LMV). Trzyletni wskaźnik przeżycia bez choroby dla grupy ETV był znacznie lepszy w porównaniu z grupami ADV (HR: 0,81; p=0,049) i LMV (HR: 0,737; p=0,007).</p> <p><b>Wnioski (ogólne):</b></p> <p>Analiza wykazała korzystny efekt terapii NA po leczeniu HCC związanym z HBV. ETV może być najlepszym wyborem leczenia przeciwwirusowego.</p>

<p>Kontroli Zapalenia Wątroby</p>	<p>Bazy danych PubMed, Web of science zostały przeszukane do 1 listopada 2014 r.</p> <p>Uwzględniono wszystkie badania porównujące analogi nukleozydów (NA) w z placebo lub bez leczenia. W sumie uwzględniono 15 badań z udziałem 7619 pacjentów.</p> <p><b>PICO (Populacja, Interwencja, Komparator, Punkty końcowe)</b></p> <p>Kryteria włączenia były następujące:</p> <p>i) Projekt badania: uwzględniono badania bez randomizacji i randomizowanych badań kontrolowanych (RCT);</p> <p>ii) badani pacjenci: zdiagnozowano HCC związane z HBV;</p> <p>iii) terapia HCC: resekcja lub ablacja;</p> <p>iv) leczenie przeciwwirusowe: stosowanie NA jako regularnej terapii w porównaniu z placebo lub brak leczenia w grupie kontrolnej po leczeniu HCC; oraz</p> <p>v) wyniki dostępne dla jednego z poniższych: 1-, 3- lub 5-letniego RFS lub OS po operacji z zastosowaniem terapii przeciwwirusowej, odsetka nawrotów HCC lub śmiertelności w dwóch grupach.</p> <p>Kryteria wykluczenia były następujące:</p> <p>i) Pierwotny HCC był leczony za pomocą terapii paliatywnej (przełukowa chemoembolizacja, radioterapia lub chemioterapia ogólnoustrojowa); oraz</p> <p>ii) próby obejmujące uczestników zakażonych jednocześnie innym wirusem, takim jak HCV lub ludzki wirus niedoboru odporności (HIV).</p> <p>Wybrano 15 badań (8–22) (13 kohort, 1 randomizowanych i 1 randomizowanych połączonych z kohortą), które spełniały kryteria włączenia.</p>	
<p><b>Chen 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Grant od Narodowego Programu Badań i Rozwoju (Chiny), Chińskiej Narodowej Fundacji Nauki, Narodowego Programu Badań i Rozwoju Zaawansowanych Technologii (Chiny) i</p>	<p><b>Typ badania: Przegląd systematyczny z metaanalizą</b></p> <p><b>Cel:</b> Ocena wpływu terapii antywirusowej analogami nukleozydów (NA) na długoterminowe przeżycie pacjentów po radykalnej resekcji raka wątrobowokomórkowego związanego z wirusowym zapaleniem wątroby.</p> <p><b>Metody:</b></p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach Medline, PubMed, Embase i Cochrane Library, bez ograniczeń co do daty początkowej i do sierpnia 2017 roku.</p> <p><b>PICO (Populacja, Interwencja, Komparator, Punkty końcowe)</b></p> <p>Uwzględniono badania raportujące przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od nawrotów (RFS) po radykalnej resekcji u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC)</p>	<p><b>Wyniki:</b></p> <p>W 26 badaniach, które zostały włączone lekiem najczęściej stosowanym była lamiwudyna, następnie entekawir i adefowir. Gdy nastąpiła oporność na lamiwudynę podano adefowir lub entekawir.</p> <p>Dla badań obejmujących jedynie ETV nie wykazano IS przewagi dla OS (HR=0,62; 95% CI: 0,38-1,02; p=0,06), jednak wykazano IS przewagę dla RFS – przeżycia bez nawrotu choroby (HR=0,51; 95% CI: 0,35-0,73; p=0,0002).</p> <p>Wyniki wyszczególnione dla ETV przedstawiono na rysunkach poniżej.</p>



Shanghai Hospital Development Center	<p>związanym z HBV, którzy nie korzystali z innych terapii przeciwnowotworowych przed resekcją.</p> <p>Uwzględniono wszystkie typy badań klinicznych w tym badania RCT, prospektywne i retrospektywne badania kohortowe. Włączano publikacje dostępne w pełnym tekście.</p> <p>Kryteria wykluczenia były następujące:</p> <p>i) stosowanie NA przed diagnozą HCC związanego z HBV;</p> <p>ii) badania obejmujące pacjentów z infekcją innymi typami wirusów zapalenia wątroby, nadużywających leki lub alkohol.</p> <p>Do ostatecznej analizy włączono 26 badań (2 RCT i 24 non-RCT). Uwzględniono 9 009 pacjentów (z czego 2546 podano terapię antywirusową, a 6463 nie otrzymało leczenia NA)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or subgroup</th> <th>Log (HR)</th> <th>Antiviral therapy SE</th> <th>Control Total</th> <th>Weight (%)</th> <th>HR IV, random, 95% CI</th> <th>HR IV, random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>Studies using entecavir as antiviral drug</b></td> </tr> <tr> <td>Ding et al (2014)<sup>30</sup></td> <td>-0.6733</td> <td>0.3638</td> <td>74</td> <td>39</td> <td>2.9</td> <td>0.51 (0.25–1.04)</td> </tr> <tr> <td>Zhang et al (2014)<sup>21</sup></td> <td>-0.2877</td> <td>0.3469</td> <td>40</td> <td>47</td> <td>3.2</td> <td>0.75 (0.38–1.48)</td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>114</b></td> <td><b>86</b></td> <td><b>6.1</b></td> <td><b>0.62 (0.38–1.02)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: <math>\tau^2=0.00</math>; <math>\chi^2=0.59</math>, <math>df=1</math> (<math>P=0.44</math>); <math>I^2=0\%</math></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: <math>Z=1.88</math> (<math>P=0.06</math>)</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Rysunek 1. Stratyfikowana metaanaliza OS według rodzaju NA (entekawir)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Studies using entecavir as antiviral drug</b></td> </tr> <tr> <td>Ding et al (2014)<sup>30</sup></td> <td>-0.5987</td> <td>0.3155</td> <td>74</td> <td>39</td> <td>1.7</td> <td>0.55 (0.30–1.02)</td> </tr> <tr> <td>Lin et al (2016)<sup>27</sup></td> <td>-1.1841</td> <td>0.3932</td> <td>35</td> <td>25</td> <td>1.1</td> <td>0.31 (0.14–0.66)</td> </tr> <tr> <td>Zhang et al (2014)<sup>21</sup></td> <td>-0.5108</td> <td>0.2606</td> <td>40</td> <td>47</td> <td>2.3</td> <td>0.60 (0.36–1.00)</td> </tr> <tr> <td><b>Subtotal (95% CI)</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>149</b></td> <td><b>111</b></td> <td><b>5.1</b></td> <td><b>0.51 (0.35–0.73)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: <math>\tau^2=0.01</math>; <math>\chi^2=2.13</math>, <math>df=2</math> (<math>P=0.34</math>); <math>I^2=6\%</math></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Test for overall effect: <math>Z=3.68</math> (<math>P=0.0002</math>)</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Rysunek 2. Stratyfikowana metaanaliza RFS według rodzaju NA (entekawir)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="7"> <p>Analiza zbiorcza 17 badań przedstawiających dane porównawcze wykazała, że stosowanie NA znacznie wpłynęło na poprawę przeżycia całkowitego (HR dla OS = 0,58; 95% CI: 0,51–0,67; <math>p=0,00001</math>) i przeżycia bez nawrotu choroby (HR dla RFS = 0,68; 95% CI: 0,63 –0,74; <math>p=0,00001</math>). Odnotowano umiarkowaną heterogeniczność (<math>I^2=40\%</math>), która zanikała po połączeniu badań z użyciem jednego rodzaju NA.</p> <p>Analiza podgrup wykazała stabilność wyników dla pacjentów z wysokim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>\geq 20,000</math> IU/mL) – HR dla OS = 0,69; 95% CI: 0,52-0,92; <math>p=0,01</math>), jednak dla podgrupy z niskim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>&lt; 20,000</math> IU/mL) nie wykazano istotności statystycznej – HR dla OS = 0,80; 95% CI: 0,38-1,68; <math>p=0,56</math>). Podobnie pod względem RFS wykazano przewagę IS dla pacjentów z wysokim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>\geq 20,000</math> IU/mL), jednak dla podgrupy z niskim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>&lt; 20,000</math> IU/mL) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi.</p> <p><b>Wnioski (ogólne):</b></p> <p>Analiza wykazała korzystny efekt terapii NA po leczeniu HCC związanym z HBV, szczególnie u pacjentów z wysokim poziomem HBV DNA (<math>\geq 20,000</math> IU/mL).</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Study or subgroup	Log (HR)	Antiviral therapy SE	Control Total	Weight (%)	HR IV, random, 95% CI	HR IV, random, 95% CI	<b>Studies using entecavir as antiviral drug</b>							Ding et al (2014) <sup>30</sup>	-0.6733	0.3638	74	39	2.9	0.51 (0.25–1.04)	Zhang et al (2014) <sup>21</sup>	-0.2877	0.3469	40	47	3.2	0.75 (0.38–1.48)	<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>114</b>	<b>86</b>	<b>6.1</b>	<b>0.62 (0.38–1.02)</b>	Heterogeneity: $\tau^2=0.00$ ; $\chi^2=0.59$ , $df=1$ ( $P=0.44$ ); $I^2=0\%$							Test for overall effect: $Z=1.88$ ( $P=0.06$ )							<b>Rysunek 1. Stratyfikowana metaanaliza OS według rodzaju NA (entekawir)</b>							<b>Studies using entecavir as antiviral drug</b>							Ding et al (2014) <sup>30</sup>	-0.5987	0.3155	74	39	1.7	0.55 (0.30–1.02)	Lin et al (2016) <sup>27</sup>	-1.1841	0.3932	35	25	1.1	0.31 (0.14–0.66)	Zhang et al (2014) <sup>21</sup>	-0.5108	0.2606	40	47	2.3	0.60 (0.36–1.00)	<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>149</b>	<b>111</b>	<b>5.1</b>	<b>0.51 (0.35–0.73)</b>	Heterogeneity: $\tau^2=0.01$ ; $\chi^2=2.13$ , $df=2$ ( $P=0.34$ ); $I^2=6\%$							Test for overall effect: $Z=3.68$ ( $P=0.0002$ )							<b>Rysunek 2. Stratyfikowana metaanaliza RFS według rodzaju NA (entekawir)</b>							<p>Analiza zbiorcza 17 badań przedstawiających dane porównawcze wykazała, że stosowanie NA znacznie wpłynęło na poprawę przeżycia całkowitego (HR dla OS = 0,58; 95% CI: 0,51–0,67; <math>p=0,00001</math>) i przeżycia bez nawrotu choroby (HR dla RFS = 0,68; 95% CI: 0,63 –0,74; <math>p=0,00001</math>). Odnotowano umiarkowaną heterogeniczność (<math>I^2=40\%</math>), która zanikała po połączeniu badań z użyciem jednego rodzaju NA.</p> <p>Analiza podgrup wykazała stabilność wyników dla pacjentów z wysokim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>\geq 20,000</math> IU/mL) – HR dla OS = 0,69; 95% CI: 0,52-0,92; <math>p=0,01</math>), jednak dla podgrupy z niskim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>&lt; 20,000</math> IU/mL) nie wykazano istotności statystycznej – HR dla OS = 0,80; 95% CI: 0,38-1,68; <math>p=0,56</math>). Podobnie pod względem RFS wykazano przewagę IS dla pacjentów z wysokim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>\geq 20,000</math> IU/mL), jednak dla podgrupy z niskim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>&lt; 20,000</math> IU/mL) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi.</p> <p><b>Wnioski (ogólne):</b></p> <p>Analiza wykazała korzystny efekt terapii NA po leczeniu HCC związanym z HBV, szczególnie u pacjentów z wysokim poziomem HBV DNA (<math>\geq 20,000</math> IU/mL).</p>						
Study or subgroup	Log (HR)	Antiviral therapy SE	Control Total	Weight (%)	HR IV, random, 95% CI	HR IV, random, 95% CI																																																																																																																			
<b>Studies using entecavir as antiviral drug</b>																																																																																																																									
Ding et al (2014) <sup>30</sup>	-0.6733	0.3638	74	39	2.9	0.51 (0.25–1.04)																																																																																																																			
Zhang et al (2014) <sup>21</sup>	-0.2877	0.3469	40	47	3.2	0.75 (0.38–1.48)																																																																																																																			
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>114</b>	<b>86</b>	<b>6.1</b>	<b>0.62 (0.38–1.02)</b>																																																																																																																			
Heterogeneity: $\tau^2=0.00$ ; $\chi^2=0.59$ , $df=1$ ( $P=0.44$ ); $I^2=0\%$																																																																																																																									
Test for overall effect: $Z=1.88$ ( $P=0.06$ )																																																																																																																									
<b>Rysunek 1. Stratyfikowana metaanaliza OS według rodzaju NA (entekawir)</b>																																																																																																																									
<b>Studies using entecavir as antiviral drug</b>																																																																																																																									
Ding et al (2014) <sup>30</sup>	-0.5987	0.3155	74	39	1.7	0.55 (0.30–1.02)																																																																																																																			
Lin et al (2016) <sup>27</sup>	-1.1841	0.3932	35	25	1.1	0.31 (0.14–0.66)																																																																																																																			
Zhang et al (2014) <sup>21</sup>	-0.5108	0.2606	40	47	2.3	0.60 (0.36–1.00)																																																																																																																			
<b>Subtotal (95% CI)</b>			<b>149</b>	<b>111</b>	<b>5.1</b>	<b>0.51 (0.35–0.73)</b>																																																																																																																			
Heterogeneity: $\tau^2=0.01$ ; $\chi^2=2.13$ , $df=2$ ( $P=0.34$ ); $I^2=6\%$																																																																																																																									
Test for overall effect: $Z=3.68$ ( $P=0.0002$ )																																																																																																																									
<b>Rysunek 2. Stratyfikowana metaanaliza RFS według rodzaju NA (entekawir)</b>																																																																																																																									
<p>Analiza zbiorcza 17 badań przedstawiających dane porównawcze wykazała, że stosowanie NA znacznie wpłynęło na poprawę przeżycia całkowitego (HR dla OS = 0,58; 95% CI: 0,51–0,67; <math>p=0,00001</math>) i przeżycia bez nawrotu choroby (HR dla RFS = 0,68; 95% CI: 0,63 –0,74; <math>p=0,00001</math>). Odnotowano umiarkowaną heterogeniczność (<math>I^2=40\%</math>), która zanikała po połączeniu badań z użyciem jednego rodzaju NA.</p> <p>Analiza podgrup wykazała stabilność wyników dla pacjentów z wysokim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>\geq 20,000</math> IU/mL) – HR dla OS = 0,69; 95% CI: 0,52-0,92; <math>p=0,01</math>), jednak dla podgrupy z niskim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>&lt; 20,000</math> IU/mL) nie wykazano istotności statystycznej – HR dla OS = 0,80; 95% CI: 0,38-1,68; <math>p=0,56</math>). Podobnie pod względem RFS wykazano przewagę IS dla pacjentów z wysokim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>\geq 20,000</math> IU/mL), jednak dla podgrupy z niskim wyjściowym poziomem HBV DNA (<math>&lt; 20,000</math> IU/mL) nie wykazano istotnej statystycznie przewagi.</p> <p><b>Wnioski (ogólne):</b></p> <p>Analiza wykazała korzystny efekt terapii NA po leczeniu HCC związanym z HBV, szczególnie u pacjentów z wysokim poziomem HBV DNA (<math>\geq 20,000</math> IU/mL).</p>																																																																																																																									

\* pacjenci u których wykrywa się **obecność HBsAg i/lub przeciwciał anti-HBc** przy wykrywalnym lub niewykrywalnym HBV DNA

\*\* pacjenci leczeni przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, chemioterapią systemową, glikokortykosteroidami w dużych dawkach ( $\geq 20$  mg dz. > 4 tygodnie) inhibitorami kinaz tyrozynowych, inhibitorami cytokin, inhibitorami immunofilin, inhibitorami TNF-alfa oraz inhibitorami proteasomów

### **Podsumowanie analizy klinicznej**

Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETV i TDF w celu profilaktyki reaktywacji HBV. Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych technologii analizowano w podziale na subpopulacje odpowiadające kryteriom włączenia do projektu programu lekowego.

W publikacjach: *Siyahian 2018, Zheng 2016, Gentile 2017, Cholongitasa 2013* analizowano stosowanie ETV i TDF w subpopulacji „**pacjentów poddanych transplantacji narządu/komórek krwiotwórczych**”. Autorzy badań zwracali uwagę, że pacjenci, u których planowane jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządów, powinni być poddani ocenie ryzyka reaktywacji HBV, a pacjenci wysokiego ryzyka powinni otrzymywać profilaktykę antyretrowirusową w okresie okołotransplantacyjnym, aby obniżyć poziom HBV DNA przed transplantacją i obniżyć ryzyko reaktywacji po transplantacji. Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że terapia ETV i TDF w porównaniu do LMV jest skuteczniejszą opcją do zastosowania w profilaktyce reaktywacji HBV u pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych oraz u pacjentów po transplantacji wątroby.

Stosowanie ETV i TDF w subpopulacji „**pacjentów zakwalifikowanych do leczenia biologicznego związanego z wysokim lub średnim ryzykiem reaktywacji HBV**” oceniano w publikacjach: *Yu 2016, Hwang 2014, Perez-Alvarez 2011, Cholongitas 2018, Yang 2016, Zhang 2016, Gentile 2017*. W odnalezionych przeglądach systematycznych podkreślano, że profilaktyka antyretrowirusowa jest zalecana, niezależnie od wyjściowego poziomu HBV DNA oraz statusu anty-HBs, u wszystkich pacjentów z chorobami hematologicznymi oraz przyjmujących rytuksymab, w przypadku zarażenia HBV w historii pacjenta. U pacjentów, którym podaje się immunosupresję lub chemioterapię, często dochodzi do reaktywacji wirusa HBV, dlatego profilaktyczne leczenie antywirusowe powinno być kontynuowane po zakończeniu terapii immunosupresyjnej. Dostępne dowody wskazują, że terapia profilaktyczna ETV i TDF może być najskuteczniejszą metodą zapobieganiu reaktywacji HBV oraz zmniejszania chorobowości i umieralności związanej z HBV u pacjentów poddawanych chemioterapii. Wykazano również, że ETV jest bardziej skuteczny niż LMV w ramach profilaktyki reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów, którzy są leczeni za pomocą chemioterapii lub terapii immunosupresyjnych.

Odnaleziono ponadto badania: *Liu 2016, Zhang 2015, Chen 2017*, w których analizowano skuteczność stosowania ETV w subpopulacji „**pacjentów leczonych z powodu raka wątrobowokomórkowego**”. Nie odnaleziono badań odnoszących się do stosowania TDF w tej subpopulacji pacjentów. W badaniach włączonych do przeglądu oceniano wpływ terapii przeciwwirusowej na poprawę prognozy przeżycia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym wywołanym wirusem HBV. Przeprowadzone metaanalizy badań wykazały przewagę ETV nad ADV i LMV w poprawie OS, jednak nie były to różnice istotne statystycznie. Z kolei w przypadku przeżycia bez nawrotu choroby wykazano istotną statystycznie przewagę dla ETV.

### **7.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

#### **Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL**

Entekawir – na podstawie ChPL Baraclude (lek oryginalny, refundowany w Polsce)

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

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

##### *Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych*

Ocena działań niepożądanych opiera się na wynikach z obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu i czterech badań klinicznych, z zastosowaniem podwójnej ślepej próby, w których 1720 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby otrzymywało entekawir (n = 862) lub lamiwudynę (n = 858) przez okres do 107 tygodni. Profile bezpieczeństwa entekawiru w dawce 0,5 mg na dobę (679 wcześniej nieleczonych analogami nukleozydów pacjentów, z dodatnim lub ujemnym wynikiem HBsAg i medianą leczenia wynoszącą 53 tygodnie), entekawiru w dawce 1 mg na dobę (183 nie odpowiadających na leczenie lamiwudyną pacjentów i medianą leczenia wynoszącą 69 tygodni) i lamiwudyny, obejmujące także wyniki badań laboratoryjnych, były porównywalne w tych badaniach.

Działania niepożądane, których możliwy związek z leczeniem entekawirem był co najmniej możliwy, zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono jako bardzo

często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

**Tabela 12. Działania niepożądane związane z leczeniem entekawirem zgodnie z ChPL Baraclude**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego:	rzadko: reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia psychiczne:	często: bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego:	często: bóle głowy, zawroty głowy, senność
Zaburzenia żołądka i jelit:	często: wymioty, biegunka, nudności, dyspepsja
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	często: zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	niezbyt często: wysypka, łysienie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	często: zmęczenie

Notowano przypadki kwasicy mleczanowej, często związane z dekompensacją czynności wątroby, innymi poważnymi stanami medycznymi lub narażeniem na lek.

Leczenie trwające ponad 48 tygodni: dalsze leczenie entekawirem przez okres, którego mediana wynosiła 96 tygodni, nie dostarczyła nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Tenofowir – na podstawie ChPL Ictady (lek generyczny, refundowany obecnie w Polsce) / ChPL Viread (lek oryginalny, nier refundowany)

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

**HIV-1 i wirusowe zapalenie wątroby typu B:** u pacjentów otrzymujących tenofowir dizoproksylu rzadko zgłaszano zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek i zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconiego), czasami prowadzące do zmian w obrębie kości (niekiedy przyczyniających się do złamań). U pacjentów otrzymujących tenofowir zaleca się monitorowanie czynności nerek.

**HIV-1:** Można spodziewać się, że u około jednej trzeciej pacjentów w następstwie leczenia tenofowirem dizoproksylu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi wystąpią działania niepożądane. Są to zazwyczaj łagodne lub umiarkowane zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Około 1% dorosłych pacjentów leczonych tenofowirem dizoproksylu przerwało leczenie ze względu na zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Nie zaleca się równoczesnego podawania tenofowiru i dydanozyny, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka działań niepożądanych. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej, czasem kończące się zgonem.

**Wirusowe zapalenie wątroby typu B:** można spodziewać się, że u około jednej czwartej pacjentów w następstwie leczenia tenofowirem dizoproksylu wystąpią działania niepożądane, z których większość ma nasilenie łagodne. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zakażeniem HBV najczęściej występującym działaniem niepożądanym tenofowiru dizoproksylu były nudności (5,4%).

Zaostrzenie zapalenia wątroby zgłaszano u pacjentów poddawanych leczeniu, jak również u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych tenofowiru dizoproksylu oparta jest na danych o bezpieczeństwie pochodzących z badań klinicznych i z doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Wszystkie działania niepożądane są przedstawione w tabeli poniżej.

**Badania kliniczne dotyczące HIV-1:** Ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HIV-1 oparta jest na doświadczeniach z dwóch badań z udziałem 653 uprzednio leczonych dorosłych pacjentów przyjmujących przez 24 tygodnie tenofowir dizoproksylu ( $n = 443$ ) lub placebo ( $n = 210$ ) w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwretrowirusowym, jak również na kontrolowanym badaniu porównawczym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 600 dotychczas nieleczonych dorosłych pacjentów poddawanych przez 144 tygodnie terapii z zastosowaniem tenofowiru dizoproksylu w dawce 245 mg ( $n = 299$ ) lub stawudyny ( $n = 301$ ) w skojarzeniu z lamiwudyną i efawirenzem.



**Badania kliniczne dotyczące wirusowego zapalenia wątroby typu B:** Ocena działań niepożądanych uzyskanych z danych z badań klinicznych HBV oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach z dwóch kontrolowanych badań porównawczych z podwójnie ślepą próbą z udziałem 641 dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i wyrównaną czynnością wątroby poddawanych przez 48 tygodni leczeniu z zastosowaniem tenofowiru dizoprosylu w dawce 245 mg na dobę (n = 426) lub adefowiru dipiwoksylu w dawce 10 mg na dobę (n = 215). Działania niepożądane obserwowane podczas ciągłego leczenia przez 384 tygodnie były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoprosylu.

**Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby:** Profil bezpieczeństwa stosowania tenofowiru dizoprosylu u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby oceniono w badaniu z podwójnie ślepą próbą i z zastosowaniem leku standardowego (GS-US-174-0108), w którym dorośli pacjenci byli leczeni tenofowirem dizoprosylu (n = 45) lub emtrycytabiną w skojarzeniu z tenofowirem dizoprosylu (n = 45) albo entekawirem (n = 22) przez 48 tygodni.

W 168. tygodniu, wśród pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby, częstość zgonów wynosiła 13% (6/45) w grupie leczonej tenofowirem dizoprosylu, 11% (5/45) w grupie leczonej emtrycytabiną w skojarzeniu z tenofowirem dizoprosylu oraz 14% (3/22) w grupie leczonej entekawirem. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego wynosiła 18% (8/45) w grupie leczonej tenofowirem dizoprosylu, 7% (3/45) w grupie leczonej emtrycytabiną w skojarzeniu z tenofowirem dizoprosylu oraz 9% (2/22) w grupie leczonej entekawirem.

**Pacjenci z opornym na lamiwudynę przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B:** nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych tenofowiru dizoprosylu w randomizowanym, przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą badaniu (GS-US-174-0121), w którym 280 opornych na lamiwudynę pacjentów otrzymywało tenofowir dizoprosylu (n = 141) lub emtrycytabinę w skojarzeniu z tenofowirem dizoprosylu (n = 139) przez 96 tygodni.

Działania niepożądane przypuszczalnie mające związek z leczeniem (co najmniej możliwy) zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabela 13. Tabelaaryczne podsumowanie działań niepożądanych związanych z tenofowirem dizoprosylu oparte na doświadczeniach z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane	
		ChPL Ictady	ChPL Viread
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	Bardzo często:	hipofosfatemia	hipofosfatemia
	Niezbyt często:	hipokaliemia	hipokaliemia
	Rzadko:	kwasica mleczanowa	kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu nerwowego:	Bardzo często:	zawroty głowy	zawroty głowy
	Często:	ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit:	Bardzo często:	biegunka, wymioty, nudności	biegunka, wymioty, nudności
	Często:	ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia	wzdęcia
	Niezbyt często:	zapalenie trzustki	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	Często:	zwiększenie aktywności aminotransferaz	zwiększona aktywność aminotransferaz
	Rzadko:	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	Bardzo często:	wysypka	wysypka
	Rzadko:	obrzęk naczynioruchowy	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	Niezbyt często:	rabdomioliza, osłabienie mięśni	rabdomioliza, osłabienie mięśni
	Rzadko:	osteomalacja (objawiająca się bólem kości i niekiedy przyczyniająca się do złamań), miopatia	rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i niekiedy przyczyniające się do złamań), miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	Niezbyt często:	zwiększone stężenie kreatyniny	zwiększone stężenie kreatyniny, zaburzenia czynności kanała ka bliższego nerki (w tym zespół Fanconi'ego)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane	
		ChPL Ictady	ChPL Viread
	Rzadko:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconiego), zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek), moczówka prosta pochodzenia nerkowego	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek), moczówka prosta pochodzenia nerkowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	Bardzo często:	astenia	astenia
	Często:	zmęczenie	

### **Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)**

#### **• URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)**

##### Entekawir

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji entekawir na stronach URPL.

##### Tenofowir

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji tenofowir na stronach URPL.

#### **• FDA (U.S. Food and Drug Administration)**

##### Entekawir

Na stronie FDA odnaleziono raport dotyczący bezpieczeństwa klinicznego oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu w populacji pediatrycznej (Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance and Drug Utilization Review) z 2016 r. Baza danych Systemu Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (The Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) została przeszukana pod kątem wszystkich raportów o zdarzeniach niepożądanych od 29 marca 2005 r. do 29 lutego 2016 r. Przegląd FAERS skupił się na poważnych zdarzeniach raportowanych w populacji pediatrycznej zidentyfikowanych w tym okresie. Serię przypadków ustalono na podstawie identyfikacji wszystkich przypadków pediatrycznych zakończonych zgonem (n = 0) lub tych z poważnymi, nieznakowanymi (ang. unlabeled) zdarzeniami niepożądanymi (n = 4). Na podstawie tych danych nie ma dowodów na istnienie nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania entekawiru u dzieci i młodzieży. Dział nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (The Division of Pharmacovigilance, DPV) będzie kontynuował rutynowy nadzór po wprowadzeniu do obrotu wszystkich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem entekawiru u dzieci.

Źródło: Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance and Drug Utilization Review, Date: August 2, 2016.  
<https://www.fda.gov/media/100041/download>

##### Tenofowir

Na stronie EMA analitycy Agencji odnaleźli raport ze spotkania komitetu PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) (6-9 stycznia 2014 r.).

PRAC podkreślił, że tenofowir już wcześniej wykazywał związek z ostrą i przewlekłą niewydolnością nerek. Jego toksyczność nerkowa może być spowodowana przez uszkodzenie kanalika bliższego nerki, które może doprowadzić do różnych chorób, takich jak zespół Fanconiego, hipofosfatemia i glikozuria normoglikemiczna. Pomimo tego, że oczekuje się, że osoby przepisujące leki będą świadome nefrotoksyczności NLPZ oraz wyższego ryzyka toksyczności nerkowej w przypadku jednoczesnego podawania NLPZ z TDF, szczególne ostrzeżenie (ang. *specific warning*) przed jednoczesnym stosowaniem TDF i NLPZ w informacjach o produktach UE dotyczących danych produktów zostało poparte nowymi dowodami. PRAC zgodził się, że może to zwiększyć świadomość lekarzy przepisujących leki na potencjalnie szkodliwe skutki jednoczesnego podawania.

Źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-january-2014\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-january-2014_en.pdf)

#### **• EMA (European Medicines Agency)**

##### Entekawir

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa entekawiru na stronie EMA.

##### Tenofowir

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa substancji tenofowir na stronach FDA.

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.65) w ramach programu lekowego B.1. obecnie ze środków publicznych finansowanych jest 12 produktów leczniczych zawierających **entekawir** (po dwie prezentacje w przypadku każdego z produktów) w ramach grupy limitowej 1051.2, *analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna – entekawir* oraz 9 produktów leczniczych zawierających **tenofowir** w ramach grupy limitowej 1051.0, *analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna*.

Aktualnie leki te nie są finansowane w ramach ocenianego wskazania off-label (profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B).

Tabela 14. Refundacja produktów leczniczych zawierających entekawir lub tenofowir [PLN]

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
<b>entekawir</b>						
Entecavir Accord, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0,00
Entecavir Accord, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	864,00	907,20	907,20	bezpłatny	0,00
Entecavir Alvogen, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	513,00	538,65	538,65	bezpłatny	0,00
Entecavir Alvogen, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	1026,00	1077,30	1077,30	bezpłatny	0,00
Entecavir Mylan, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	313,20	328,86	328,86	bezpłatny	0,00
Entecavir Mylan, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	626,40	657,72	657,72	bezpłatny	0,00
Entecavir Polpharma, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0,00
Entecavir Polpharma, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	864,00	907,20	907,20	bezpłatny	0,00
Entecavir Sandoz, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	431,46	453,03	453,03	bezpłatny	0,00
Entecavir Sandoz, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	862,92	906,07	906,07	bezpłatny	0,00
Entecavir Stada, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	286,20	300,51	300,51	bezpłatny	0,00
Entecavir Stada, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	572,40	601,02	601,02	bezpłatny	0,00
Entecavir Synoptis, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 szt.	91,80	96,39	96,39	bezpłatny	0,00
Entecavir Synoptis, tabletki powlekane, 1 mg	30 szt.	183,60	192,78	192,78	bezpłatny	0,00
Entecavir Teva, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	513,00	538,65	538,65	bezpłatny	0,00
Entecavir Teva, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	1026,00	1077,30	1077,30	bezpłatny	0,00
Entecavir Zentiva, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	91,80	96,39	96,39	bezpłatny	0,00
Entecavir Zentiva, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	183,60	192,78	192,78	bezpłatny	0,00
Entekavir Adamed , tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0,00
Entekavir Adamed , tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	864,00	907,20	907,20	bezpłatny	0,00
Baraclude, tabl. powl., 0,5 mg	30 tabl.	1541,54	1618,62	538,65	bezpłatny	0,00
Baraclude, tabl. powl., 1 mg	30 szt.	1541,54	1618,62	1077,30	bezpłatny	0,00
Entecavir Glenmark, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 szt.	627,75	659,14	538,65	bezpłatny	0,00
Entecavir Glenmark, tabletki powlekane, 1 mg	30 szt.	1242,00	1304,10	1077,30	bezpłatny	0,00
<b>tenofowir</b>						
Ictady, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0,00
Tenofowir disoproxil Stada, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	734,40	771,12	771,12	bezpłatny	0,00
Tenofowir disoproxil Zentiva, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	0,00
Tenofowir disoproxil Accord, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	864,00	907,20	907,20	bezpłatny	0,00
Tenofowir disoproxil Mylan, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	945,00	992,25	992,25	bezpłatny	0,00

Tenofovir disoproxil Sandoz, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	993,60	1043,28	1043,28	bezpłatny	0,00
Tenofovir disoproxil Teva, tabl. powl., 245 mg	30 szt.	1053,00	1105,65	1105,65	bezpłatny	0,00
Tenofovir Polpharma, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	945,00	992,25	992,25	bezpłatny	0,00
Tenofovir Synoptis, tabletki powlekane, 245 mg	30 szt.	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0,00

**UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności; **WDS** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Z powodu braku danych dotyczących liczebności populacji docelowej oraz długości stosowania terapii poniżej przedstawiono jedynie koszty jednego dnia terapii dla jednego pacjenta leczonego entekawirem lub tenofowirem.

Dawkowanie przyjęto zgodnie z ocenianym programem lekowym (entekawir: 0,5 mg raz na dobę, tenofowir: 245 mg raz na dobę).

Koszty leków uwzględniono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. Entekawir i tenofowir aktualnie dostępne są w ramach programu lekowego, niniejsza ocena również dotyczy tej kategorii dostępności, zatem koszty z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) są tożsame kosztom z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Koszt jednego dnia terapii dla jednego pacjenta:

- entekawir: **od 3,21 PLN/doba** (Entecavir Synoptis, 0,5 mg lub Entecavir Zentiva, 0,5 mg) **do 17,96 PLN/doba** (Entecavir Alvogen, 0,5 mg, Entecavir Teva, 0,5 mg, Baraclude, 0,5 mg, Entecavir Glenmark, 0,5 mg).
- tenofowir: **od 4,16 PLN/doba** (Tenofovir Synoptis, 245 mg) **do 36,86 PLN/doba** (Tenofovir disoproxil Teva, 245 mg).

Dodatkowo przedstawiono koszt jednego dnia terapii lamiwudyną (dawkowanie – 100 mg raz na dobę):

- lamiwudyna: **4,56 PLN/doba**.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 26 sierpnia 2019 r. znak PLR.4604.928.2019.MN (data wpływu do AOTMiT 28 sierpnia 2019 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną **entekawir lub tenofowir** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w **profilaktyce reaktywacji WZW B**.

### Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie typu B (WZW B) (ICD-10: B18.1) jest chorobą wywołaną przez wirusa HBV (Hepatitis B Virus). HBV może powodować ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby, które może doprowadzić do zwłóknienia, marskości wątroby, schyłkowej niewydolności wątroby lub raka wątrobowokomórkowego. Przewlekłe zapalenie wątroby rozwija się u 90% noworodków i niemowląt oraz u 2-5% dorosłych. Wirus HBV jest 100 razy bardziej zakaźny niż wirus HIV. Zakażenie HBV może zostać wyeliminowane lub przetrwać przez całe życie. Pacjenci z nowotworami złośliwymi poddawani chemioterapii i przeszczepieniu komórek macierzystych są bardzo narażeni na reaktywację wirusowego zapalenia wątroby.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, postępowanie w przypadku profilaktyki reaktywacji WZW B w subpopulacjach wskazanych w ocenianym programie lekowym opiera się o podanie NA (wymieniane są przede wszystkim: entekawir, dizoproksyl tenofowiru oraz także alafenamid tenofowiru). Wśród leków z grupy NA, wytyczne praktyki klinicznej wymieniają również lamiwudynę, jednak nie jest to preferowany wybór.

Alafenamid tenofowiru (produkt Vemlidy) nie jest zarejestrowany, ani refundowany w ocenianym wskazaniu (profilaktyka reaktywacji WZW typu B).

W ramach aktualnie finansowanego programu lekowego B.1. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” oprócz entekawiru i dizoproksylu tenofowiru refundowane są jeszcze dwa analogi nukleozydowe/nukleotydydowe: lamiwudyna i adefowir.

Ze względu na brak odniesień w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania adefowiru w profilaktyce reaktywacji WZW typu B, jako jedyną technologię alternatywną dla entekawiru i tenofowiru, należy przyjąć lamiwudynę.

### Analiza skuteczności

Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ETV i TDF w celu profilaktyki reaktywacji HBV. Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych technologii analizowano w podziale na subpopulacje odpowiadające kryteriom włączenia do projektu programu lekowego.

W publikacjach: Siyahian 2018, Zheng 2016, Gentile 2017, Cholongitasa 2013 analizowano stosowanie ETV i TDF w subpopulacji „pacjentów poddanych transplantacji narządu/komórek krwiotwórczych”. Autorzy badań zwracali uwagę, że pacjenci, u których planowane jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządów, powinni być poddani ocenie ryzyka reaktywacji HBV, a pacjenci wysokiego ryzyka powinni otrzymywać profilaktykę antyretrowirusową w okresie okołotransplantacyjnym, aby obniżyć poziom HBV DNA przed transplantacją i obniżyć ryzyko reaktywacji po transplantacji. Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że terapia ETV i TDF w porównaniu do LMV jest skuteczniejszą opcją do zastosowania w profilaktyce reaktywacji HBV u pacjentów poddawanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych oraz u pacjentów po transplantacji wątroby.

Stosowanie ETV i TDF w subpopulacji „pacjentów zakwalifikowanych do leczenia biologicznego związanego z wysokim lub średnim ryzykiem reaktywacji HBV” oceniano w publikacjach: Yu 2016, Hwang 2014, Perez-Alvarez 2011, Cholongitas 2018, Yang 2016, Zhang 2016, Gentile 2017. W odnalezionych przeglądach systematycznych podkreślano, że profilaktyka antyretrowirusowa jest zalecana, niezależnie od wyjściowego poziomu HBV DNA oraz statusu anty-HBs, u wszystkich pacjentów z chorobami hematologicznymi oraz przyjmujących rytuksymab, w przypadku zarażenia HBV w historii pacjenta. U pacjentów, którym podaje się immunosupresję



lub chemioterapię, często dochodzi do reaktywacji wirusa HBV, dlatego profilaktyczne leczenie antywirusowe powinno być kontynuowane po zakończeniu terapii immunosupresyjnej. Dostępne dowody wskazują, że terapia profilaktyczna ETV i TDF może być najskuteczniejszą metodą zapobieganiu reaktywacji HBV oraz zmniejszania chorobowości i umieralności związanej z HBV u pacjentów poddawanych chemioterapii. Wykazano również, że ETV jest bardziej skuteczny niż LMV w ramach profilaktyki reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów, którzy są leczeni za pomocą chemioterapii lub terapii immunosupresyjnych.

Odnaleziono ponadto badania: Liu 2016, Zhang 2015, Chen 2017, w których analizowano skuteczność stosowania ETV w subpopulacji „pacjentów leczonych z powodu raka wątrobowokomórkowego”. Nie odnaleziono badań odnoszących się do stosowania TDF w tej subpopulacji pacjentów. W badaniach włączonych do przeglądu oceniano wpływ terapii przeciwwirusowej na poprawę prognozy przeżycia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym wywołanym wirusem HBV. Przeprowadzone metaanalizy badań wykazały przewagę ETV nad ADV i LMV w poprawie OS, jednak nie były to różnice istotne statystycznie. Z kolei w przypadku przeżycia bez nawrotu choroby wykazano istotną statystycznie przewagę dla ETV.

### Analiza bezpieczeństwa

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

U ok. 25 % pacjentów leczonych tenofowirem z powodu WZW typu B wystąpiły działania niepożądane, z których większość miało nasilenie łagodne. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były nudności (5,4%).

### Rekomendacje kliniczne

Odnalezione wytyczne wskazują na stosowanie w ocenianych subpopulacjach entekawiru i tenofowiru w celu profilaktyki reaktywacji HBV:

- w subpopulacji „pacjentów poddanych transplantacji narządu/komórek krwiotwórczych”: ETV lub TDF są zalecane przez PASL 2018, EASL 2017, AASLD 2018 i WHO 2015,
- w subpopulacji „pacjentów zakwalifikowanych do leczenia biologicznego związanego z wysokim lub średnim ryzykiem reaktywacji HBV (m.in. leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20)”: ETV lub TDF są zalecane przez PASL 2018, EASL 2017 i AASLD 2018,
- w subpopulacji „pacjentów leczonych z powodu raka wątrobowokomórkowego”: ETV lub TDF są zalecane przez PASL 2018, skojarzenie NA (m.in. ETV i TDF) i HBIG jest zalecane przez EASL 2017, natomiast AASLD 2018 i WHO 2015 opisują konieczność monitorowania rozwoju HCC (bez odniesienia do leczenia już zdiagnozowanego HCC).

### Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania entekawiru i tenofowiru we wnioskowanym wskazaniu (profilaktyka reaktywacji WZW typu B).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących entekawiru oraz 13 rekomendacji dotyczących tenofowiru we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem zarejestrowanym, tj. leczeniem przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

### Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Entekawir i tenofowir finansowane są obecnie w ramach programu lekowego B.1. *Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)*. Aktualnie leki te nie są finansowane w ramach ocenianego wskazania off-label (profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B).

Z powodu braku danych dotyczących liczebności populacji docelowej oraz długości stosowania terapii poniżej przedstawiono jedynie koszty jednego dnia terapii dla jednego pacjenta leczonego entekawirem lub tenofowirem.

Dawkowanie przyjęto zgodnie z ocenianym programem lekowym, natomiast koszty leków uwzględniono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r.



Koszt jednego dnia terapii dla jednego pacjenta:

- entekawir: **od 3,21 PLN/doba** (Entecavir Synoptis, 0,5 mg lub Entecavir Zentiva, 0,5 mg) **do 17,96 PLN/doba** (Entecavir Alvogen, 0,5 mg, Entecavir Teva, 0,5 mg, Baraclude, 0,5 mg, Entecavir Glenmark, 0,5 mg).
- tenofowir: **od 4,16 PLN/doba** (Tenofovir Synoptis, 245 mg) **do 36,86 PLN/doba** (Tenofovir disoproxil Teva, 245 mg).

#### **Opinia ekspertów klinicznych**

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

## 10. Źródła

Analiza kliniczna	
<b>Chen 2017</b>	Xu-Xiao Chen, Jian-Wen Cheng, Ao Huang, Xin Zhang, Jian Wang, Jia Fan, Jian Zhou, Xin-rong Yang, The effect of antiviral therapy on patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: a systematic review and meta-analysis; <i>OncoTargets and Therapy</i> 2017;10 5363–5375
<b>Cholongitas 2013</b>	Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. <i>Am J Transplant.</i> 2013 Feb;13(2):353-62.
<b>Cholongitas 2018</b>	Cholongitas,E., Haidich,A.B., postolidou-Kiouti,F., Chalevas,P., and Papatheodoridis,G.V. 2018. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. <i>Ann.Gastroenterol.</i> , 31(4): 480-490.
<b>Gentile 2017</b>	G. Gentile, M. Andreoni, G. Antonelli, L. Sarmati, Screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy for hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation: a systematic review; <i>Clinical Microbiology and Infection</i> 23 (2017) 916-923
<b>Hwang 2014</b>	Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. <i>Nat Rev Gastroenterol Hepatol.</i> 2014 Apr;11(4):209-19.
<b>Liu 2016</b>	Liu GM, Huang XY, Shen SL, Hu WJ, Peng BG; Adjuvant antiviral therapy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: A systematic review and meta-analysis; <i>Hepatol Res.</i> 2016 Jan;46(1):100-10. doi: 10.1111/hepr.12584. Epub 2015 Oct 6
<b>Pérez-Alvarez 2011</b>	Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2011 Nov;90(6):359-71.
<b>Siyahian 2018</b>	Siyahian,A., Malik,S.U., Mushtaq,A., Howe,C.L., Majeed,A., Zangeneh,T., Iftikhar,S., Hab b,S., Zahid,U., Riaz,I.B., Warraich,Z., Faridi,W., and Anwer,F. 2018. Prophylaxis for Hepatitis B Virus Reactivation after Allogeneic Stem Cell Transplantation in the Era of Drug Resistance and Newer Antivirals: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Biol.Blood Marrow Transplant.</i> , 24(7): 1483-1489.
<b>Yang 2016</b>	Yang C, Qin B, Yuan Z, Chen L, Zhou HY; Meta-analysis of prophylactic entecavir or lamivudine against hepatitis B virus reactivation; <i>Ann Hepatol.</i> 2016 Jul-Aug;15(4):501-11
<b>Yu 2016</b>	Yu S, Luo H, Pan M, Luis AP, Xiong Z, Shuai P, Zhang Z; Comparison of entecavir and lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis; <i>Int J Clin Pharm.</i> 2016 Oct;38(5):1035-43. doi: 10.1007/s11096-016-0358-6. Epub 2016 Jul 23
<b>Zhang 2015</b>	Hao Zhang et al. Antiviral therapy improves the survival rate and decreases recurrences and fatalities in liver cancer patients following curative resection: A meta-analysis. <i>MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY</i> 3: 1239-1247, 2015;
<b>Zhang 2016</b>	Min-Yue Zhang et al. Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. <i>Oncotarget</i> , Vol. 7, No. 21;
<b>Zheng 2016</b>	Ji-Na Zheng et al. Comparative efficacy of oral nucleotide analogues for the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a network metaanalysis. <i>Expert Review of Anti-infective Therapy</i>
Problem zdrowotny	
<b>Szczeklik 2018</b>	Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
<b>Zahorska-Markiewicz 2014</b>	Patofizjologia kliniczna - Podręcznik dla studentów medycyny. Edra Urban & Partner, Wrocław 2014
Wytyczne kliniczne	
<b>AASLD 2018</b>	Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. <i>Hepatology.</i> 2018 Apr;67(4):1560-1599.
<b>EASL 2017</b>	European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. <i>J Hepatol.</i> 2017 Aug;67(2):370-398.
<b>PASL 2018</b>	Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J, Juszczyk J, Małkowski P, Pawłowska M, Piekarska A, Simon K, Tomaszewicz K, Wawrzynowicz-Syczewska M. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku. <i>HEPATOLOGIA</i> 2018; 18: 10–21
<b>WHO 2015</b>	World Health Organization; Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection; World Health Organization; 2015 Mar. ISBN-13: 978-92-4-154905-9.
Rekomendacje refundacyjne – entekawir	
<b>SMC 2006</b>	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1627/entecavir_baraclude_320_06.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1627/entecavir_baraclude_320_06.pdf</a>

SMC 2011	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1626/entecavir_baraclude_final_december_2011_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1626/entecavir_baraclude_final_december_2011_for_website.pdf</a>
SMC 2015	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1625/entecavir_baraclude_abbreviated_final_april_2015_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1625/entecavir_baraclude_abbreviated_final_april_2015_for_website.pdf</a>
AWMSG 2007	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/126">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/126</a>
AWMSG 2015	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2546">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2546</a>
CADTH 2007	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Baracude_November-28-2007.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Baracude_November-28-2007.pdf</a>
NICE2008	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta153/resources/entecavir-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-b-pdf-82598313063877">https://www.nice.org.uk/guidance/ta153/resources/entecavir-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-b-pdf-82598313063877</a>
<b>Rekomendacje refundacyjne – tenofowir</b>	
CADTH 2018	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0537_Vemlidy_complete_Mar-28-18.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0537_Vemlidy_complete_Mar-28-18.pdf</a>
CADTH 2009	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Viread-HBV_March-18-2009.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Viread-HBV_March-18-2009.pdf</a>
SMC 2017	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tenofovir-alafenamide-vemlidy-nonsubmission-123817/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tenofovir-alafenamide-vemlidy-nonsubmission-123817/</a>
SMC 2011	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tenofovir-disoproxil-viread-fullsubmission-72011/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tenofovir-disoproxil-viread-fullsubmission-72011/</a>
SMC 2008	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tenofovir-viread-fullsubmission-47908/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tenofovir-viread-fullsubmission-47908/</a>
GMMMG 2011	<a href="http://gmmmg.nhs.uk/docs/nts/NTS%20Tenofovir%20for%20hepatitis%20B.pdf#search=%22tenofovir%22">http://gmmmg.nhs.uk/docs/nts/NTS%20Tenofovir%20for%20hepatitis%20B.pdf#search=%22tenofovir%22</a>
NICE 2017	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta435/resources/tenofovir-alafenamide-for-treating-chronic-hepatitis-b-terminated-appraisal-pdf-82604725837765">https://www.nice.org.uk/guidance/ta435/resources/tenofovir-alafenamide-for-treating-chronic-hepatitis-b-terminated-appraisal-pdf-82604725837765</a>
NICE 2009	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta173/resources/tenofovir-disoproxil-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-b-pdf-82598433996229">https://www.nice.org.uk/guidance/ta173/resources/tenofovir-disoproxil-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-b-pdf-82598433996229</a>
AWSMG 2019	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3563">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3563</a>
AWSMG 2017	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2567">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2567</a>
AWSMG 2014	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2006">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2006</a>
AWSMG 2013	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1880">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1880</a>
AWSMG 2011	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/821">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/821</a>

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE – data wyszukiwania: 05.09.2019 r.

ID	Kwerendy	Trafienia
#1	Tenofovir[Title/Abstract] OR 9-PMPA[Title/Abstract] OR Viread[Title/Abstract] OR "Tenofovir"[Mesh] OR "entecavir" [Supplementary Concept] OR Baraclude[Title/Abstract] OR entecavir[Title/Abstract]	8492
#2	Hepatitis B[Title/Abstract] OR "Hepatitis B"[Mesh]	89591
#3	"Transplants"[Mesh] OR "Transplantation"[Mesh] OR Transplan*[Title/Abstract] OR Graft*[Title/Abstract]	831559
#4	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR Hepatocellular Carcinomas[Title/Abstract] OR Carcinomas, Hepatocellular[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract] AND Liver Cell[Title/Abstract] OR Hepatoma*[Title/Abstract]	126887
#5	"Hepatitis B virus"[Mesh] OR Hepatitis[Title/Abstract] AND B virus[Title/Abstract] OR B viruses[Title/Abstract]	50027
#6	#1 AND #2	3325
#7	(systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR "Systematic Review" [Publication Type]	206710
#8	Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]	159236
#9	#7 OR #8	291275
#10	renewal OR restoration OR reactivation	182566
#11	#3 OR #4	946491
#12	#5 AND #10	1981
#13	#12 OR #11	947805
#14	#6 AND #13	946
#15	#9 AND #14	38

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – 05.09.2019 r.

ID	Kwerendy	Trafienia
#1	exp tenofovir/	17091
#2	tenofovir.ab,kw,ti.	11323
#3	9-PMPA.ab,kw,ti.	0
#4	Viread.ab,kw,ti.	91
#5	2 or 3 or 4	11341
#6	1 or 5	21332
#7	entecavir/	8205
#8	entecavir.ab,kw,ti.	5155
#9	baraclude.ab,kw,ti.	43
#10	bms 200475.ab,kw,ti.	16
#11	bms200475.ab,kw,ti.	0
#12	enteone.ab,kw,ti.	0
#13	sq 34676.ab,kw,ti.	0
#14	sq34676.ab,kw,ti.	0
#15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	5172
#16	7 or 15	8439

ID	Kwerendy	Trafienia
#17	6 or 16	26324
#18	exp hepatitis B/	89904
#19	hepatitis B.ab,kw,ti.	97277
#20	18 or 19	120557
#21	17 and 20	10784
#22	exp Hepatitis B virus/	46358
#23	Hepatitis B virus.ab,kw,ti.	50605
#24	hbv.ab,kw,ti.	63450
#25	23 or 24	77269
#26	22 or 25	85697
#27	21 and 26	8410
#28	exp "systematic review"/	216868
#29	"systemat*".ab,kw,ti.	509590
#30	review.ab,kw,ti.	1769726
#31	29 and 30	223570
#32	28 or 31	302363
#33	exp meta analysis/	170470
#34	meta analysis.ab,kw,ti.	177584
#35	metaanalysis.ab,kw,ti.	8110
#36	34 or 35	180771
#37	33 or 36	230134
#38	exp transplantation/	926101
#39	"Transplan*".ab,kw,ti.	626272
#40	"Graft*".ab,kw,ti.	391609
#41	38 or 39 or 40	1139391
#42	exp liver cell carcinoma/	136304
#43	carcinoma, hepatocellular.ab,kw,ti.	834
#44	hepatocellular carcinoma.ab,kw,ti.	116991
#45	"Hepatoma*".ab,kw,ti.	24832
#46	Liver Cell.ab,kw,ti.	8643
#47	"Carcinoma*".ab,kw,ti.	751002
#48	"cancer*".ab,kw,ti.	2266365
#49	47 or 48	2638046
#50	46 and 49	2022
#51	43 or 44 or 45 or 50	138185
#52	42 or 51	168351
#53	reactivation.af.	42568
#54	renewal.af.	39783
#55	restoration.af.	112474
#56	53 or 54 or 55	193648
#57	26 and 56	4285
#58	21 and 57	1141
#59	21 and 52	2258

ID	Kwerendy	Trafienia
#60	21 and 41	1826
#61	58 or 59 or 60	4104
#62	32 or 37	413806
#63	61 and 62	129

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – 05.09.2019 r.

ID	Kwerendy	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Tenofovir] explode all trees	876
#2	(Tenofovir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2921
#3	(Viread):ti,ab,kw OR (PMPA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	94
#4	#3 OR #2	2926
#5	#4 OR #1	2926
#6	(entecavir):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	830
#7	(Baraclude):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#8	#6 OR #7	831
#9	#8 OR #5	3526
#10	MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees	2462
#11	(Hepatitis B):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12530
#12	#10 OR #11	12530
#13	#9 AND #12	1359
#14	MeSH descriptor: [Organ Transplantation] explode all trees	5526
#15	(Transplantat*):ti,ab,kw OR (Grafti*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36884
#16	(Organ*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72021
#17	#15 AND #16	4207
#18	#17 OR #14	9023
#19	MeSH descriptor: [Hepatitis B virus] explode all trees	746
#20	(Hepatitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34821
#21	(B virus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7680
#22	(B viruses):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7678
#23	#21 OR #22	7680
#24	#23 AND #20	4698
#25	#24 OR #19	4698
#26	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1594
#27	(Hepatocellular Carcinomas):ti,ab,kw OR (Carcinomas, Hepatocellular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4718
#28	(cancer*):ti,ab,kw OR (Carcinoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	163216
#29	(Liver Cell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9149
#30	#29 AND #28	5041
#31	(Hepatoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	145
#32	#31 OR #30 OR #27	7718
#33	#26 OR #32	7718
#34	#33 OR #25 OR #18	20665
#35	#34 AND #13	868
#36	Filtr: Cochrane Reviews	2



## 11.2. Diagram metodologii włączenia badań

