



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## **Wydział Oceny Technologii Medycznych**

# **Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”**

Opracowanie nr: OT.4320.22.2019

Data ukończenia: 4 grudnia 2019 r.

## 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. 2018 poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

**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 przedsiębiorców.

**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. 2018 poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

**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:** dane osobowe (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2018 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).

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>HBs antygen</b>	Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
<b>HBe antygen</b>	Antygen wydzielniczy wirusa zapalenia wątroby typu B
<b>HBV/HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B/C
<b>HIV</b>	Wirus niedoboru odporności
<b>KK</b>	Konsultant Krajowy
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ (OW NFZ)</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia (Oddział wojewódzki NFZ)
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>USG</b>	Badanie ultrasonograficzne
<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. 2019 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. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o opracowaniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1. Zakres oceny .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.1. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Opinie ekspertów.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Wpływ na wydatki płatnika publicznego .....</b>	<b>19</b>
<b>4.1. Dane wejściowe .....</b>	<b>19</b>
<b>4.2. Wyniki .....</b>	<b>20</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>21</b>
<b>6. Piśmiennictwo .....</b>	<b>22</b>

## 1. Podstawowe informacje o opracowaniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	11.09.2019
i znak pisma zlecającego	PLR.4606.929.2019.MN IK: 1748684

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*  
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”

*Typ zlecenia:* art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.)

*Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia):*

- 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

*Oceniane technologie medyczne:*

**Tabela 1. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. MZ z 2019 r., poz. 88)**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
<b>Adefowir</b>			
Hepsera, tabl., 10 mg	30 tabl.	05909990009596	Gilead Sciences Ireland UC Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irlandia
<b>Entekawir</b>			
Entecavir Accord, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05055565742532	Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Hiszpania
Entecavir Accord, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05055565742549	
Entecavir Alvogen, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05909991342319	Alvogen Malta Operations (ROW) Ltd. Malta Life Sciences Park, Building 1, Level 4 Sir Temi Zammit Buildings San Gwann Industrial Estate San Gwann SGN 3000 Malta
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	117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest Francja
Entecavir Polpharma, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05909991337957	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Entecavir Polpharma, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05909991337971	
Entecavir Sandoz, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05907626707946	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria
Entecavir Sandoz, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05907626707953	
Entecavir Stada, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05909991338022	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Niemcy
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. ul. Krakowiaków 65 02-255 Warszawa
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. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa
Entecavir Teva, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05909991337926	
Entecavir Zentiva, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05909991369576	Zentiva k.s. U kabelovny 130, Dolni Měcholupy 102 37 Praga 10 Republika Czeska
Entecavir Zentiva, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05909991369590	
Entekavir Adamed, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 tabl.	05906414003123	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów
Entekavir Adamed, tabletki powlekane, 1 mg	30 tabl.	05906414003130	
Baraclude, tabl. powl., 0,5 mg	30 tabl.	05909990619177	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia
Baraclude, tabl. powl., 1 mg	30 szt.	05909990619191	
Entecavir Glenmark, tabletki powlekane, 0,5 mg	30 szt.	05902020241553	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvězdova 1716/2b 140 78 Praga 4 Republika Czeska
Entecavir Glenmark, tabletki powlekane, 1 mg	30 szt.	05902020241560	
<b>Lamiwudyna</b>			
Zeffix, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990479610	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia
<b>Peginterferon alfa-2a</b>			
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 270 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990984718	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 360 µg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990984817	
Pegasys, roztwór do wstrzykiwań, 90 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml (+igła)	05902768001013	
<b>Tenofowir</b>			
Ictady, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05909991291457	Actavis Group PTC ehf.

			Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
Tenofovir disoproxil Stada, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05909991285883	STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Niemcy
Tenofovir disoproxil Zentiva, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05909991298708	Zentiva, k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska
Tenofovir disoproxil Accord, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05909991330026	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
Tenofovir disoproxil Mylan, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05902020926801	MYLAN S.A.S 117 Allée des Parcs 69800 Saint-Priest Francja
Tenofovir disoproxil Sandoz, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05907626707519	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria
Tenofovir Polpharma, tabletki powlekane, 245 mg	30 tabl.	05909991335533	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19 83-200 Starogard Gdański
Tenofovir Synoptis, tabletki powlekane, 245 mg	30 szt.	05909991374563	Synoptis Pharma Sp. z o.o. ul. Krakowiaków 65 02-255 Warszawa

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

- Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 11.09.2019 r., znak PLR.4604.929.2019.MN (data wpływu do AOTMiT: 11.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji przygotowanie opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”. Zgodnie ze zleceniem, opinia winna zawierać odniesienie się do zmiany populacji pacjentów po wprowadzeniu zmian w treści programu lekowego i do zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego. W załączeniu do zlecenia przekazana została proponowana treść programu lekowego.

W ramach opracowania przedstawiono i omówiono zakres proponowanych zmian w treści programu lekowego, a także oszacowano liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do otrzymania świadczenia oraz wpływ proponowanych zmian na budżet NFZ.

### 2.1. Zakres oceny

#### 2.1.1. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego

Poniższa tabela zawiera zestawienie obecnej i proponowanej treści programu lekowego B.1 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”. Główne zaproponowane zmiany dotyczą rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do leczenia i uporządkowania zapisów dotyczących leczenia pacjentów w ramach programu lekowego. Wszystkie proponowane zmiany zostały wyróżnione **pogrubioną czcionką**.



**Tabela 2. Zestawienie obecnej i proponowanej treści programu lekowego B.1 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”**

Obowiązująca treść	Proponowana treść	Komentarz
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>		
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA w surowicy oraz antygenu HBs przez czas dłuższy niż 6 miesięcy oraz spełniający <b>dwa spośród trzech poniższych kryteriów:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>poziom wirerii HBV DNA powyżej 2000 IU/mL dla osób HBe (-) i powyżej 20 000 IU/mL dla osób HBe (+);</b></li> <li>2) aktywność AIAT przekraczająca górną granicę normy w co najmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym niż trzy miesiące i nie dłuższym niż 12 miesięcy;</li> <li>3) zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby.</li> </ol> <p><b>W uzasadnionych przypadkach (marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizm, żylaki przelyku, naczyniakowatość, hemofilia i inne skazy krwotoczne) po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego, w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględnić badanie elastograficzne.</b></p> <p>1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy z marskością wątroby oraz z wykrywalnym HBV DNA niezależnie od poziomu transaminaz (świadczeniobiorcy z niewyrównaną marskością wątroby są leczeni w trybie pilnym, z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1).</p> <p>1.3. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy oczekujący na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu wirerii HBV DNA i stwierdzonego poziomu aktywności AIAT.</p>	<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA w surowicy oraz antygenu HBs przez czas dłuższy niż 6 miesięcy oraz <b>spełniający poniższe kryteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>poziom wirerii HBV DNA powyżej 2000 IU/mL</b></li> <li><b>oraz</b></li> <li>2) <b>potwierdzenie aktywnego zapalenia wątroby w postaci aktywności AIAT przekraczającej górną granicę normy w co najmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym niż trzy miesiące i nie dłuższym niż 12 miesięcy</b></li> <li><b>lub</b></li> <li>3) <b>zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby</b></li> <li><b>lub</b></li> <li>4) <b>szytywność tkanki wątrobowej wskazująca na znaczące włóknienie (&gt;7,0 kPa) w badaniu elastograficznym wątroby.</b></li> </ol> <p>1.2. Do programu są kwalifikowani przy stwierdzeniu wirerii HBV DNA (niezależnie od jego poziomu)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>świadczeniobiorcy z marskością wątroby (świadczeniobiorcy z niewyrównaną marskością wątroby są leczeni w trybie pilnym),</b></li> <li>2) <b>świadczeniobiorcy oczekujący na przeszczep wątroby,</b></li> <li>3) <b>świadczeniobiorcy z planowaną lub rozpoczętą terapią immunosupresyjną, w tym biologiczną, i lub chemioterapią przeciwnowotworową,</b></li> <li>4) <b>świadczeniobiorcy, u których rozpoczyna się planowane leczenie zakażenia HCV.</b></li> </ol> <p>1.3. Do programu mogą zostać zakwalifikowane kobiety w trzecim trymestrze ciąży z wiracją HBV DNA powyżej 200 000 IU/mL, jeśli lekarz uzna to za zasadne.</p>	<p>Zaproponowana zmiana polega na ujednoczeniu poziomu HBV DNA umożliwiającego kwalifikację do PL i uniezależnieniu go od obecności antygenu HBe.</p> <p>Ponadto zaproponowane zmiany dodają możliwość zakwalifikowania do programu przy stwierdzeniu wirerii HBV DNA (niezależnie od jej poziomu):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>świadczeniobiorców z planowaną lub rozpoczętą terapią immunosupresyjną, w tym biologiczną, i/lub chemioterapią przeciwnowotworową;</b></li> <li>• <b>świadczeniobiorców, u których rozpoczyna się planowane leczenie zakażenia HCV,</b></li> </ul> <p>oraz dodają możliwość zakwalifikowania kobiet w trzecim trymestrze ciąży z wiracją HBV DNA powyżej 200 000 IU/ml, jeśli lekarz uzna to za zasadne.</p> <p>Zaproponowane zmiany mogą wpłynąć na zwiększenie populacji docelowej i w konsekwencji na zwiększenie obciążenia budżetu płatnika publicznego.</p>
<p><b>2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 lat stosuje się wyłącznie interferon rekombinowany alfa-2b.</b></p> <p><b>3. Lekiem pierwszego rzutu w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nieleczonych są interferony stosowane w monoterapii, o ile nie ma przeciwwskazań do ich podania. Preferowanym interferonem ze względu na wyniki leczenia jest interferon pegylowany alfa-2a, a pozostałe interferony bierze się pod</b></p>	<p>2. Leczenie</p> <p><b>2.1. U pacjentów dotychczas nieleczonych stosuje się interferon pegylowany alfa-2a albo analog nukleozydowy – entekawir lub nukleotydurowy – tenofowir.</b></p>	<p>Zaproponowane zmiany porządkują zapisy dotyczące leczenia w ramach programu lekowego.</p> <p>Teoretycznie nowe zapisy PL nie precyzują, że leczenie należy rozpocząć od interferonu, jednak wynika to z zaleceń Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczących leczenia</p>

**uwagę tylko w szczególnych sytuacjach, podanych w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.**

4. Choroby lub stany wykluczające stosowanie interferonów

- 1) niewyrównana marskość wątroby;
- 2) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa;
- 3) niewyrównana cukrzyca insulinozależna;
- 4) choroby o podłożu autoimmunologicznym, z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1);
- 5) niewyrównana nadczynność tarczycy;
- 6) retinopatia (po konsultacji okulistyckiej);
- 7) padaczka (po konsultacji neurologicznej);
- 8) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;
- 9) ciąża lub karmienie piersią;
- 10) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej);
- 11) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej);
- 12) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

5. Kryteria wyłączenia z leczenia interferonem

- 1) brak odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii HBV DNA o co najmniej 1 log<sub>10</sub>;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą;
- 3) choroby lub stany wymienione w ust. 4 ujawnione w trakcie leczenia interferonem.

**6.1. W przypadkach niemożności zastosowania interferonów lub ich nieskuteczności należy rozważyć stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych.**

**6.2. U pacjentów HBeAg (-) leczenie należy rozpocząć od entekawiru albo tenofowiru albo lamiwudyny, a u osób HBeAg (+) leczenie należy rozpocząć od adefowiru albo entekawiru albo tenofowiru.**

6.3. Po pierwszych 12 tygodniach leczenia analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi należy ocenić ich skuteczność. Dla kontynuacji leczenia określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym konieczne jest obniżenie początkowych wartości wirerii HBV DNA co najmniej o 1 log<sub>10</sub>.

6.4. W uzasadnionych przypadkach leczenie określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym może być kontynuowane do 24 tygodnia, do ponownej oceny skuteczności, zgodnie z ust. 6.5.

2.2. Choroby lub stany wykluczające stosowanie interferonu:

- 1) niewyrównana marskość wątroby;
- 2) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa;
- 3) niewyrównana cukrzyca insulinozależna;
- 4) choroby o podłożu autoimmunologicznym, z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1);
- 5) niewyrównana nadczynność tarczycy;
- 6) retinopatia (po konsultacji okulistyckiej);
- 7) padaczka (po konsultacji neurologicznej);
- 8) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;
- 9) ciąża lub karmienie piersią;
- 10) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej);
- 11) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej);
- 12) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

2.3. W przypadku rozpoczęcia leczenia interferonem należy je przerwać w przypadku:

- 1) braku odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii HBV DNA o co najmniej 1 log<sub>10</sub>;
- 2) wystąpienia objawów nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą;
- 3) choroby lub stany wymienione w ust. 4pkt. 2.2. ujawnione w trakcie leczenia interferonem.

**2.4. W przypadkach nieskuteczności interferonu należy stosować entekawir lub tenofowir.**

**2.5. Adefowir lub lamiwudyna może być stosowana tylko w przypadku niemożności zastosowania entekawiru lub tenofowiru.**

2.6. Po pierwszych 12 tygodniach leczenia analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi należy ocenić ich skuteczność. Dla kontynuacji leczenia określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym konieczne jest obniżenie początkowych wartości wirerii HBV DNA co najmniej o 1 log<sub>10</sub>.

2.7. W uzasadnionych przypadkach leczenie określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym może być kontynuowane do 24 tygodnia, do ponownej oceny skuteczności, zgodnie z ust. 6.5.

W innych przypadkach należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku lekooporności i

przewlekłego WZW B w 2018 roku.

Ponadto w aktualnie obowiązującej wersji PL istnieje zapis, że stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych należy rozważyć m.in. w przypadku niemożności zastosowania interferonów, co w praktyce umożliwia ich zastosowanie w pierwszej linii leczenia – analogicznie do zaproponowanej wersji PL.

Biorąc pod uwagę powyższe, zaproponowane zapisy nie powinny w istotny sposób wpłynąć na wzrost wydatków płatnika publicznego i populacji docelowej.

<p>W innych przypadkach należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku lekooporności i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia.</p> <p>6.5. Po 24 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wirerii HBV DNA. W wypadku niewykrywalnego HBV DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku należy rozważyć zmianę leku po uzyskaniu wyniku wirogramu i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia, stosując monoterapię jednym z leków opisanym w programie.</p> <p><b>6.6. U świadczeniobiorców HBeAg (-), uprzednio nieleczonych, poddanych terapii lamiwudyną, u których stwierdza się spadek wirerii HBV DNA w 24 tygodniu powyżej 1 log<sub>10</sub> można kontynuować podawanie leku do osiągnięcia niewykrywalnego HBV DNA w 48 tygodniu.</b></p> <p>7. W uzasadnionych przypadkach, zwłaszcza po wyczerpaniu opcji terapeutycznych lub nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć leczenie interferonem.</p> <p><b>Ponadto w przypadkach stwierdzenia oporności na leki stosowane w monoterapii, wyczerpaniu opcji terapeutycznych i nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć wdrożenie terapii skojarzonej analogiem nukleotydomowym i nukleozydomowym, po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego i krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.</b></p>	<p>sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia.</p> <p>2.8. Po 24 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wirerii HBV DNA. W wypadku niewykrywalnego HBV DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku należy rozważyć zmianę leku po uzyskaniu wyniku wirogramu i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia, stosując monoterapię jednym z leków opisanym w programie.</p> <p>2.9. W uzasadnionych przypadkach, zwłaszcza po wyczerpaniu opcji terapeutycznych lub nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć leczenie interferonem.</p>	
<p>8. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>8.1. Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) serokonwersji w układzie "s" lub</li> <li>2) dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy.</li> </ol> <p><b>Badania wykonuje się w medycznym laboratorium diagnostycznym posiadającym odpowiedni certyfikat jakości.</b></p> <p>8.2. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i po przeszczepach narządowych terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych.</p>	<p>3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>3.1. Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) serokonwersji w układzie "s" lub</li> <li>2) dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy.</li> </ol> <p>3.2. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i po przeszczepach narządowych terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych.</p>	<p>Zmiana nie wpływa na zmianę wielkości populacji docelowej i obciążenie budżetu płatn ka publicznego.</p>
<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>		
<p>1. Interferony:</p> <p>1) interferon pegylowany alfa-2a:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 90 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań,</li> <li>b) 135 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań,</li> <li>c) 180 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań;</li> </ol> <p>2) interferon rekombinowany alfa-2a:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) ampułkostrzykawki zawierające 3 mln j.m./0,5 ml,</li> <li>b) ampułkostrzykawki zawierające 6 mln j.m./0,5 ml,</li> </ol>	<p>1. Interferon:</p> <p>1) interferon pegylowany alfa-2a:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 90 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań,</li> <li>b) 135 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań,</li> <li>c) 180 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań;</li> </ol> <p>Interferon dawkuje się zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego. Redukcja dawki możliwa jest zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Czas leczenia interferonami nie może przekroczyć 48 tygodni.</p>	<p>Zmiana w proponowanej treści programu lekowego wynika z faktu, że zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 w sprawie wykazu leków refundowanych interferony inne niż pegylowany alfa-2a nie są refundowane.</p>

<p><b>c) ampułkostrzykawki zawierające 9 mln j.m./0,5 ml;</b>  <b>3) interferon rekombinowany alfa-2b - wielodawkowy automatyczny dozownik po 18 MIU, 30 MIU lub 60 MIU, zawierający 1,2 ml roztworu o stężeniu 15 mln j.m./ml (6 dawek po 3 mln j.m.) lub 25 mln j.m./ml (6 dawek po 5 mln j.m.), lub 50 mln j.m./ml (6 dawek po 10 mln j.m.);</b>  <b>4) naturalny interferon leukocyтары:</b>  <b>a) ampułki po 3 000 000 j.m.,</b>  <b>b) ampułki po 6 000 000 j.m.</b></p> <p>Interferony dawkuje się zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. Redukcja dawki możliwa jest zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Czas leczenia interferonami nie może przekroczyć 48 tygodni.</p>		
<p>2. Analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe</p> <p>1) lamiwudyna: - tabletki po 100 mg - raz dziennie 1 tabletką;</p> <p>2) entekawir: a) tabletki po 0,5 mg - raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio nieleczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi, b) tabletki po 1,0 mg - raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio leczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi;</p> <p>3) adefowir: - tabletki po 10,0 mg - raz dziennie 1 tabletką;</p> <p>4) tenofowir: - tabletki po 245 mg - raz dziennie 1 tabletką.</p> <p>W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek możliwa jest zmiana dawkowania entekawiru, adefowiru i tenofowiru zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p>	<p>2. Analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe</p> <p>1) lamiwudyna: - tabletki po 100 mg - raz dziennie 1 tabletką;</p> <p>2) entekawir: a) tabletki po 0,5 mg - raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio nieleczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi, b) tabletki po 1,0 mg - raz dziennie 1 tabletką u osób uprzednio leczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi;</p> <p>3) adefowir: - tabletki po 10,0 mg - raz dziennie 1 tabletką;</p> <p>4) tenofowir: - tabletki po 245 mg - raz dziennie 1 tabletką.</p> <p>W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek możliwa jest zmiana dawkowania entekawiru, adefowiru i tenofowiru zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p>	<p>-</p>
<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>		
<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonem</b></p> <p>1) poziom wirerii HBV DNA; 2) oznaczenie antygenu HBs; 3) oznaczenie antygenu HBe; 4) oznaczenie przeciwciał anti-HBe; 5) oznaczenie przeciwciał anti-HCV; 6) oznaczenie przeciwciał anti-HIV; 7) morfologia krwi; 8) oznaczenie poziomu ALT;</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonem i analogami nukleozydów lub nukleotydydów</b></p> <p>1) poziom wirerii HBV DNA; <b>2) oznaczenie antygenu HBs;</b> 3) oznaczenie antygenu HBe; 4) oznaczenie przeciwciał anti-HBe; <b>5) oznaczenie przeciwciał anti-HCV;</b> <b>6) oznaczenie przeciwciał anti-HIV;</b> 7) morfologia krwi; 8) oznaczenie poziomu ALT;</p>	<p>Ujednolicono badania przy kwalifikacji niezależnie od stosowanej substancji (interferon/analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe).</p> <p>Pogrubiłem zaznaczono badania, które dodano w przypadku kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydydów. Brak zmian w przypadku badań przy kwalifikacji do leczenia interferonem.</p> <p>Zaproponowane zmiany nie wpłyną na zmianę wielkości populacji docelowej, ale mogą spowodować nieznaczny wzrost kosztów na</p>

<p>9) proteinogram;          10) oznaczenie poziomu glukozy;          11) czas lub wskaźnik protrombinowy;          12) oznaczenie autoprzeciwciał;          13) oznaczenie poziomu TSH;          14) oznaczenie poziomu ft4 lub ft3;          15) oznaczenie stężenia mocznika i kreatyniny;          16) USG jamy brzusznej;          17) biopsja wątroby – w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji;          18) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.</p>	<p>9) proteinogram;          10) czas lub wskaźnik protrombinowy;          11) <b>oznaczenie stężenia mocznika</b> i kreatyniny;          12) USG jamy brzusznej;          13) biopsja wątroby – w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji;          14) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.          Przy kwalifikacji do leczenia interferonem dodatkowo:          1) oznaczenie poziomu glukozy;          2) oznaczenie przeciwciał;          3) oznaczenie poziomu TSH;          4) oznaczenie poziomu ft4 lub ft3.</p>	<p>diagnostykę w ramach PL.</p>
<p style="text-align: center;">2. Monitorowanie leczenia interferonem</p> <p>1) w dniu rozpoczęcia terapii:          a) morfologia krwi,          b) oznaczenie poziomu ALT,          c) czas lub wskaźnik protrombinowy,          d) oznaczenie stężenia kreatyniny,          e) oznaczenie poziomu AFP;</p> <p>2) w 2, 4, 6, 8, 12,16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu:          a) morfologia krwi,          b) oznaczenie poziomu ALT;</p> <p>3) w 4, 12, 24, 48 tygodniu - oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>4) w 12 tygodniu:          a) poziom wirerii HBV DNA,          b) oznaczenie antygenu HBsAg;</p> <p>5) w 24, 48 tygodniu:          a) oznaczenie antygenu HBsAg,          b) oznaczenie antygenu HBeAg,          c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe,          d) poziom wirerii HBV DNA;</p> <p>6) w 12, 24, 36, 48 tygodniu:          a) oznaczenie poziomu TSH,          b) oznaczenie poziomu ft4 lub ft3;</p> <p>7) w 48 tygodniu:          a) proteinogram,</p>	<p style="text-align: center;">2. Monitorowanie leczenia interferonem</p> <p>1) w dniu rozpoczęcia terapii:          a) morfologia krwi,          b) oznaczenie poziomu ALT,          c) czas lub wskaźnik protrombinowy,          d) oznaczenie stężenia kreatyniny,          e) oznaczenie poziomu AFP;  <b>f) oznaczenie antygenu HBsAg metodą ilościową;</b></p> <p>2) w 2, 4, 6, 8, 12,16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu:          a) morfologia krwi,          b) oznaczenie poziomu ALT;</p> <p>3) w 4, 12, 24, 48 tygodniu - oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>4) w 12 tygodniu:          a) poziom wirerii HBV DNA,          b) oznaczenie antygenu HBsAg;</p> <p>5) w 24, 48 tygodniu:          a) oznaczenie antygenu HBsAg,          b) oznaczenie antygenu HBeAg,          c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe,          d) poziom wirerii HBV DNA;</p> <p>6) w 12, 24, 36, 48 tygodniu:          a) oznaczenie poziomu TSH,          b) oznaczenie poziomu ft4 lub ft3;</p> <p>7) w 48 tygodniu:          a) proteinogram,</p>	<p>Dodano konieczność oznaczenia antygenu HBsAg metodą ilościową w dniu rozpoczęcia leczenia interferonem. Pozostałe badania bez zmian.</p> <p>Zaproponowane zmiany nie wpłyną na zmianę wielkości populacji docelowej, ale mogą spowodować nieznaczny wzrost kosztów na diagnostykę w ramach PL.</p>

<p>b) czas lub wskaźnik protrombinowy, c) oznaczenie poziomu AFP, d) USG jamy brzusznej.</p>	<p>b) czas lub wskaźnik protrombinowy, c) oznaczenie poziomu AFP, d) USG jamy brzusznej.</p>	
<p><b>3. Badania przy kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów</b></p> <p>1) poziom wirerii HBV DNA; 2) oznaczenie antygenu HBe; 3) oznaczenie przeciwciał anty-HBe; <b>4) wirogram (lekooporność);</b> 5) morfologia krwi; 6) oznaczenie poziomu ALT; 7) proteinogram; 8) czas lub wskaźnik protrombinowy; 9) oznaczenie stężenia kreatyniny; 10) USG jamy brzusznej; 11) biopsja wątroby - w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji.</p>	<p>-</p>	<p>Ujednociono badania przy kwalifikacji niezależnie od stosowanej substancji (interferon/analogi nukleozydowe lub nukleotydowe).</p> <p>W konsekwencji podczas kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydowymi/ nukleotydowymi będą wykonywane dodatkowo (w porównaniu do obecnie funkcjonującej treści PL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oznaczenie antygenu HBs;</li> <li>• oznaczenie przeciwciał anty-HCV;</li> <li>• oznaczenie przeciwciał anty-HIV;</li> <li>• oznaczenie stężenia mocznika.</li> </ul> <p>Ponadto, zgodnie z zaproponowanymi zapisami PL, przy kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydowymi/nukleotydowymi nie będą wykonywane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wirogram (lekooporność).</li> </ul> <p>W opinii ekspertów klinicznych – prof. Pawłowskiej i prof. Flisiaka – zmiana zakresu badań przy kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydowymi/ nukleotydowymi jest zasadna za wyjątkiem wprowadzenia konieczności oznaczania stężenia mocznika.</p>
<p><b>4. Monitorowanie leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów</b></p> <p>1) w dniu rozpoczęcia terapii: a) morfologia krwi, b) oznaczenie poziomu ALT, c) czas lub wskaźnik protrombinowy, d) oznaczenie stężenia kreatyniny, e) oznaczenie poziomu AFP;</p> <p>2) w 4, 12, 24, 48 tygodniu: a) oznaczenie stężenia kreatyniny, b) morfologia krwi, c) oznaczenie poziomu ALT;</p> <p>3) w 12 tygodniu - poziom wirerii HBV DNA; 4) w 24 i następnie co 24 tygodnie:</p>	<p><b>4. Monitorowanie leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów</b></p> <p>1) w dniu rozpoczęcia terapii: a) morfologia krwi, b) oznaczenie poziomu ALT, c) czas lub wskaźnik protrombinowy, d) oznaczenie stężenia kreatyniny, e) oznaczenie poziomu AFP;</p> <p>2) w 4, 12, 24, 48 tygodniu: a) oznaczenie stężenia kreatyniny, b) morfologia krwi, c) oznaczenie poziomu ALT;</p> <p>3) w 12 tygodniu - poziom wirerii HBV DNA; 4) w 24 i następnie co 24 tygodnie:</p>	<p>-</p>

<p>a) oznaczenie antygenu HBsAg,  b) oznaczenie antygenu HBeAg,  c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe,  d) poziom wirerii HBV DNA,  e) oznaczenie lekooporności przy jej podejrzeniu;  5) w 48 tygodniu i następnie co 48 tygodni:  a) czas lub wskaźnik protrombinowy,  b) proteinogram,  c) oznaczenie poziomu AFP,  d) USG jamy brzusznej.</p>	<p>a) oznaczenie antygenu HBsAg,  b) oznaczenie antygenu HBeAg,  c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe,  d) poziom wirerii HBV DNA,  e) oznaczenie lekooporności przy jej podejrzeniu;  5) w 48 tygodniu i następnie co 48 tygodni:  a) czas lub wskaźnik protrombinowy,  b) proteinogram,  c) oznaczenie poziomu AFP,  d) USG jamy brzusznej.</p>	
<p><b>5. Monitorowanie programu:</b>  1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;  2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;  3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>	<p><b>5. Monitorowanie programu:</b>  1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;  2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;  3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>	<p>-</p>



### 3. Opinie ekspertów

W poniższej tabeli przedstawiono zmiany w programie lekowym, które w opinii analityków Agencji mogą spowodować wzrost populacji leczonej w ramach programu lekowego „leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B” wraz z opiniami ekspertów klinicznych na temat zaproponowanych zmian i oszacowaniem potencjalnego wpływu na wielkość populacji docelowej. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zmian w treści programu lekowego wraz z oszacowaniem wpływu na wielkość populacji docelowej**

Proponowana zmiana	Ekspert	Przewidywany wzrost populacji docelowej [liczbowo lub procentowo]	Uwagi	Czy proponowana zmiana jest w Państwa opinii zasadna merytorycznie? Proszę o krótkie uzasadnienie odpowiedzi.
Zmiana kryterium kwalifikacji: <u>Proponowane brzmienie:</u> Poziom wirerii HBV DNA powyżej 2 000 IU/ml  <u>Zamiast:</u> Poziom wirerii HBV DNA powyżej 2 000 IU/ml dla osób HBe (-) i powyżej 20 000 IU/ml dla osób HBe (+)	<b>Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska</b> (Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego)	Ok. 1%	Obecnie populacja pacjentów z wykrywalnym HBeAg(+) i wysokim (pow. 20 000 IU/ml) stężeniem HBV DNA, wcześniej nieleczonych, stanowi mniej niż 5% (Świdarska M.: Clin. Exp. Hepatol 2015; 1:1-4)	Zmiana jest uzasadniona, ponieważ leczenie przeciwwirusowe chorych z HBV DNA pow. 2 000 IU/ml istotnie zmniejsza ryzyko marskości wątroby oraz pierwotnego raka wątroby.
	<b>Prof. dr hab. Robert Flisiak</b> (Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii, UM w Białymstoku)	<1% kwalifikowanej populacji	Aktualna populacja dotychczas nieleczonych HBeAg(+) nie przekracza 5% (Świdarska M.: Clin. Exp. Hepatol 2015; 1:1-4), a większość z nich, z racji wczesnej fazy zakażenia posiada i tak wysokie (>20 000 IU/ml) stężenie HBV DNA.	Zmiana jest jak najbardziej uzasadniona, gdyż wdrożenie leczenia u wszystkich chorych z wirerią >2 000 IU/ml w sposób istotny zmniejsza ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego.
Dodanie możliwości zakwalifikowania do programu przy stwierdzeniu wirerii HBV DNA (niezależnie od jego poziomu): świadczeniobiorców z planowaną lub rozpoczętą terapią immunosupresyjną, w tym biologiczną, i/lub chemioterapią	<b>Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska</b> (Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego)	Ok. 50-70 pacjentów rocznie	Obecność HBV DNA u chorych kwalifikowanych do terapii immunosupresyjnych, biologicznych czy chemioterapii stwarza ryzyko reaktywacji HBV u pacjentów otrzymujących leki o wysokim lub średnim ryzyku reaktywacji. Pacjenci otrzymujący leki o niskim ryzyku reaktywacji HBV wymagają monitorowania (Pawłowska M.: Clin. Exp. Hepatol 2019; 5,3:195-202).	Zmiana jest zdecydowanie uzasadniona, umożliwia zastosowanie równoległego leczenia lub profilaktyki reaktywacji zakażenia HBV, zapobiegając powikłaniom hepatologicznym reaktywacji (do ostrej niewydolności wątroby włącznie) a jednocześnie zapewniając możliwość kontynuacji terapii choroby zasadniczej wymagającej terapii immunosupresyjnej, biologicznej czy chemioterapii przeciwnowotworowej. Postępowanie jest zgodne z Rekomendacjami Grupy Roboczej Profilaktyki reaktywacji HBV (Pawłowska M.: Clin. Exp. Hepatol 2019; 5,3:195-202).



Proponowana zmiana	Ekspert	Przewidywany wzrost populacji docelowej [liczbowo lub procentowo]	Uwagi	Czy proponowana zmiana jest w Państwa opinii zasadna merytorycznie? Proszę o krótkie uzasadnienie odpowiedzi.
przeciwnowotworową	<p><b>Prof. dr hab. Robert Flisiak</b> (Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii, UM w Białymstoku)</p>	30-60 chorych rocznie	<p>Ryzyko reaktywacji zależy od wielu czynników, ale de facto dotyczy wąskiej grupy osób, które mają otrzymać leki z grupy wysokiego lub średniego ryzyka reaktywacji HBV i mają wykrywalne HBV DNA lub anty-HBc. Osoby planowane do terapii o niskim ryzyku wywołania reaktywacji HBV wymagają w większości przypadków tyko monitorowania. Szczegóły w rekomendacjach Grupy Roboczej Profilaktyki reaktywacji HBV (Pawłowska M.: Clin. Exp. Hepatol 2019; 5,3:195-202).</p>	<p>Wdrożenie leczenia lub profilaktyki HBV (zgodnie z rekomendacjami Pawłowska M.: Clin. Exp. Hepatol 2019; 5,3:195-202), u chorych z planowaną terapią immunomodulacyjną niosącą za sobą ryzyko reaktywacji ukrytego zakażenia HBV zapobiega groźnej dla życia tych pacjentów niewydolności wątroby. Nawet jeżeli reaktywacja HBV nie zagrazi życiu bezpośrednio, to spowoduje konieczność przerwania terapii zasadniczej niwecząc kosztowną diagnostykę i leczenie. W efekcie nieskutecznej (bo przerwanej) terapii choroby podstawowej może dojść do przyspieszonej śmierci lub pogorszenia jakości życia.</p>
<p>Dodanie możliwości zakwalifikowania do programu przy stwierdzeniu wirerii HBV DNA (niezależnie od jego poziomu): świadczeniobiorców, u których rozpoczyna się planowane leczenie zakażenia HCV</p>	<p><b>Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska</b> (Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego)</p>	Ok. 20-30 pacjentów rocznie	<p>Wśród kwalifikowanych do leczenia zakażenia HCV w latach 2015-2018, obecność HBV DNA wykryto u 52 wśród 10 152 chorych (Flisiak R. J.Hepatol 2019, 70 Suppl.1: E222-E223).</p>	<p>Zmiana zasadna merytorycznie, umożliwi zastosowanie równoległego leczenia lub profilaktyki reaktywacji zakażenia HBV, zapobiegając powikłaniom hepatologicznym reaktywacji (do ostrej niewydolności wątroby włącznie) a jednocześnie zapewniając możliwość kontynuacji terapii bezinterferonowej zakażenia HCV. Postępowanie jest zgodne z Rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HBV (Flisiak R. Terapia 2018, 12: 54-63).</p>
	<p><b>Prof. dr hab. Robert Flisiak</b> (Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii, UM w Białymstoku)</p>	Ok. 0,5% chorych kwalifikowanych do terapii HCV (25 osób) rocznie	<p>Zgodnie z wynkami badania EpiTer-2 w populacji 10 152 zakażonych kwalifikowanych do terapii przeciw HCV w latach 2015-2018, obecność HBV DNA stwierdzono u 52, co oznacza wartości podane obok (Flisiak R. J.Hepatol 2019, 70 Suppl.1: E222-E223).</p>	<p>Zapewnienie profilaktyki reaktywacji HBV bezpośrednio przed i w trakcie leczenia zakażenia HCV zgodnie z rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HBV (Flisiak R. Terapia 2018, 12: 54-63) eliminuje ryzyko reaktywacji HBV, która w niektórych przypadkach może zagrażać życiu. Jednak częściej umożliwia po prostu dokończenie kosztownej terapii zakażenia HCV. Wymuszone przerwanie tej terapii niesie ryzyko nieskuteczności i konieczności powtarzania kosztownego procesu kwalifikacji i leczenia zakażenia HCV. Ponadto, jeśli dotyczy chorych z marskością, dodatkowo zwiększa zagrożenie życia wynikające z opóźnienia leczenia zakażenia HCV.</p>

Proponowana zmiana	Ekspert	Przewidywany wzrost populacji docelowej [liczbowo lub procentowo]	Uwagi	Czy proponowana zmiana jest w Państwa opinii zasadna merytorycznie? Proszę o krótkie uzasadnienie odpowiedzi.
Dodanie możliwości zakwalifikowania: kobiet w trzecim trymestrze ciąży z wiremią HBV DNA powyżej 200 000 IU/ml, jeśli lekarz uzna to za zasadne.	<p><b>Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska</b> (Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego)</p>	Ok. 20 kobiet rocznie	Częstość zakażeń HBV z wysoką wiremią (HBV pow. 200 000 IU/ml) u kobiet w wieku rozrodczym jest niska, rejestruje się pojedyncze zakażenia wertykalne HBV.	Zmiana zasadna merytorycznie, umożliwia zmniejszenie ryzyka transmisji wertykalnej zakażenia HBV u kobiet z wysoką wiremią (HBV DNA pow. 200 000 IU/ml), poprzez istotne obniżenie stężenia wirerii HBV na okres okołoporodowy. Postępowanie jest zgodne z Rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HBV (Flisiak R. Terapia 2018, 12: 54-63).
	<p><b>Prof. dr hab. Robert Flisiak</b> (Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii, UM w Białymstoku)</p>	<20 kobiet rocznie	Ze względu na realizowany od wielu lat program szczepień przeciw HBV, częstość zakażeń stwierdzanych u osób poniżej 30 roku życia, a w tym kobiet w wieku rozrodczym, jest znikoma. Liczba ta może być jeszcze pomniejszana wymogiem stwierdzenia stosunkowo wysokiego stężenia HBV DNA i dowolnością podejmowania decyzji przez lekarza.	Włączenie do leczenia u kobiety w ciąży tenofowiru, zgodnie z rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HBV (Flisiak R. Terapia 2018, 12: 54-63) zmniejsza znacząco ryzyko przeniesienia zakażenia na płód i/lub na noworodka.

## 4. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

### 4.1. Dane wejściowe

#### Scenariusze analizy

Istniejący – założono, że zaproponowane przez MZ zmiany w opisie PL nie zostaną wprowadzone, tj. kształt obecnego PL B.1 pozostanie bez zmian.

Nowy – założono, że zaproponowane i omówione szczegółowo w powyższych rozdziałach zmiany w opisie PL B.1 zostaną wprowadzone rozpoczynając od stycznia 2020 roku.

Obliczenia przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim (lata 2020-2021).

#### Populacja

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę osób (unikalne numery ID) leczonych w latach 2016-2018 w ramach programu lekowego B.1. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” na podstawie danych NFZ. Na podstawie poniższych danych obliczono, że średni roczny wzrost populacji docelowej wynosi 4,89%.

**Tabela 4. Liczba osób leczonych w latach 2016-2018 w ramach programu lekowego B.1. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” na podstawie danych NFZ**

Program lekowy (kod świadczenia)	2016	2017	2018
	Liczba pacjentów*		
Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1) - B.1. (03.0000.301.02)	6 933	7 165	7 626

\*Liczba wartości odrębnych id\_osoby

Roczny przyrost populacji pacjentów wynikający z wprowadzenia zaproponowanych zmian oszacowano na podstawie opinii ekspertów przedstawionych w rozdziale 3 opracowania. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Roczny wzrost populacji docelowej wynikający z wprowadzenia zaproponowanych zmian oszacowany przez ekspertów klinicznych**

Zaproponowana zmiana	Roczny przyrost populacji oszacowany przez ekspertów*
1) Ujednoczenie progu HBV DNA	76**
2) Dodanie możliwości zakwalifikowania (niezależnie od poziomu wirerii) świadczeniobiorców z planowaną terapią immunosupresyjną	53
3) Dodanie możliwości zakwalifikowania (niezależnie od poziomu wirerii) świadczeniobiorców rozpoczynających planowane leczenie HCV	25
4) Dodanie możliwości zakwalifikowania kobiet w trzecim trymestrze ciąży z wirerią HBV DNA powyżej 200 000 IU/ml, jeśli lekarz uzna to za zasadne	20
<b>Suma</b>	<b>174</b>

\*Obliczony jako średnia z oszacowań ekspertów przedstawionych w rozdziale 3

\*\*Eksperti oszacowali, że wprowadzenie zmiany nr 1 spowoduje wzrost populacji nie większy niż 1% populacji kwalifikowanej obecnie do programu. Obliczono zatem 1% od populacji leczonej w 2018 roku, ponieważ są to najnowsze dostępne dane NFZ.

Uwzględniając dane NFZ, średni roczny wzrost populacji docelowej i wzrost populacji docelowej wynikający z wprowadzenia zmian w opisie programu lekowego, oszacowano wielkość populacji docelowej w scenariuszu nowym i istniejącym. Wprowadzenie zaproponowanych zmian spowoduje wzrost populacji leczonej w ramach PL B.1 o 174 osoby w pierwszym roku i o 183 osoby w drugim roku refundacji.

**Tabela 6. Prognozowana wielkość populacji docelowej**

Prognozowana wielkość populacji docelowej	2019	2020	2021
Scenariusz istniejący	7 999	8 390	8 800
Scenariusz nowy	7 999	8 564	8 983
<b>Wzrost wielkości populacji docelowej</b>	-	<b>174</b>	<b>183</b>

#### Koszty

W tabeli poniżej przedstawiono informację o łącznych kosztach poniesionych na finansowanie programu lekowego B.1. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” w latach 2016-2018 na podstawie danych NFZ.

Na podstawie średniego rocznego kosztu poniesionego przez NFZ w latach 2016-2018 (20 164 540 zł) i średniej rocznej liczby pacjentów w PL B.1 (7 241 osób) obliczono średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta w ramach PL B.1 na 2 785 zł.

**Tabela 7. Łączne koszty poniesione na finansowanie programu lekowego B.1. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)” w latach 2016-2018 na podstawie danych NFZ**

Program lekowy (kod świadczenia)	2016	2017	2018
	Suma opłata [zł]		
Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1) (03.0000.301.02)	19 440 215	19 713 653	21 339 753

## 4.2. Wyniki

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku wprowadzenia zaproponowanych zmian w opisie programu lekowego B.1 inkrementalne wydatki NFZ wzrosną o ok. 485 tys. zł w pierwszym roku i o ok. 508 tys. zł w drugim roku.

**Tabela 8. Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet**

Kategoria kosztu	I rok [zł]	II rok [zł]
Scenariusz istniejący	23 363 413	24 505 927
Scenariusz nowy	23 847 941	25 014 149
<b>Koszty inkrementalne</b>	<b>484 528</b>	<b>508 222</b>

## 5. Podsumowanie

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie zaproponowanych zmian spowoduje wzrost populacji leczonej w ramach PL B.1 o 174 osoby w pierwszym roku i o 183 osoby w drugim roku refundacji. Spowoduje to inkrementalny wzrost wydatków NFZ o ok. 485 tys. zł w pierwszym roku i o ok. 508 tys. zł w drugim roku.

W poniższej tabeli podsumowano wpływ zaproponowanych zmian na wielkość populacji docelowej i na wydatki płatnika publicznego.

**Tabela 9. Podsumowanie oceny proponowanych zmian w programie lekowym, które mogą wpłynąć na wzrost wielkości populacji docelowej i wydatków płatnika publicznego.**

Numer zmiany	Proponowana zmiana w programie lekowym	Roczny przyrost populacji oszacowany przez ekspertów*	Wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach [zł]
1	Ujednoczenie progu HBV DNA	76**	I rok – ok. 485 tys. II rok – ok. 508 tys.
2	Dodanie możliwości zakwalifikowania (niezależnie od poziomu wirerii) świadczeniobiorców z planowaną terapią immunosupresyjną	53	
3	Dodanie możliwości zakwalifikowania (niezależnie od poziomu wirerii) świadczeniobiorców rozpoczynających planowane leczenie HCV	25	
4	Dodanie możliwości zakwalifikowania kobiet w trzecim trymestrze ciąży z wiracją HBV DNA powyżej 200 000 IU/ml, jeśli lekarz uzna to za zasadne	20	

\*Obliczony jako średnia z oszacowań ekspertów przedstawionych w rozdziale 3

\*\*Eksperti oszacowali, że wprowadzenie zmiany nr 1 spowoduje wzrost populacji nie większy niż 1% populacji kwalifikowanej obecnie do programu. Obliczono zatem 1% od populacji leczonej w 2018 roku, ponieważ są to najnowsze dostępne dane NFZ.

---

## 6. Piśmiennictwo

### Pozostałe publikacje

Flisiak 2018	Flisiak R., Halota W., Jaroszewicz J., Juszczyk J., i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku, <i>Hepatologia</i> 2018; 18:10-21
Pawłowska 2019	Pawłowska M, Flisiak R, Gil L, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation – recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation. <i>Clinical and Experimental Hepatology</i> . 2019;5(3):195-202. doi:10.5114/ceh.2019.87631.
Swiderska 2015	Świderska M., Distribution of HBV genotypes in Poland, <i>Clin. Exp. Hepatol</i> 2015;1:1-4