



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leczenie przewlekłego
wirusowego zapalenia wątroby
typu B przy wykorzystaniu
substancji czynnej tenofowir**
Ocena świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-430-6/2011

Warszawa, czerwiec 2011

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDAKTED] oraz pracownik Działu Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń, Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej: [REDAKTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną raportu zadeklarowały brak konfliktu interesów lub wskazać, która z osób zadeklarowała konflikt interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDAKTED]

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT opinia wszystkich ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

W analizie wykorzystano też opinię **Prezesa NFZ** w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (zgodnie z art. 31c ust. 3 pkt. 2 Ustawy)

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

ADV – (ang. adefovir) adefowir

CC – (ang. compensated cirrhosis) wyrównana marskość wątroby

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

DC – (ang. decompensated cirrhosis) niewyrównana marskość wątroby

DDD – dzienna dawka dobowa

ETV – (ang. entecavir) entekawir

HCC – (ang. hepatocellular carcinom) rak wątrobowokomórkowy

LAM – (ang. lamivudine) lamiwudyna

TDF – (ang. tenofovir) tenofovir

TPZ – terapeutyczny program zdrowotny

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

WZW-B – wirusowe zapalenie wątroby typu B

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	5
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	11
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	12
2.2.1.	Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia wg priorytetów zdrowotnych.....	14
2.2.2.	Znaczenie dla zdrowia obywateli.....	15
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	15
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	16
2.3.1.	Interwencje	16
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	16
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	17
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski.....	17
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	17
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	17
2.3.2.	Komparatory	17
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach	17
2.3.2.2.	Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję	18
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce.....	18
2.3.2.4.	Najszybsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce.....	18
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce.....	19
3.	Opinie konsultantów krajowych i Prezesa NFZ	20
3.1.	Opinie konsultantów krajowych	20
3.2.	Opinia Prezesa NFZ.....	21
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	23
4.1.	Rekomendacje kliniczne	23
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	25
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	30
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	30
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	31
6.1.	Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo	31
6.1.1.	Kompletność dowodów naukowych	31
6.1.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	31
6.1.3.	Wyniki	32
6.1.3.1.	Efektywność kliniczna.....	32
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	32

6.1.3.1.2.	Informacje z innych źródeł	37
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	39
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	39
6.1.3.2.2.	Informacje z innych źródeł	41
6.2.	Efektywność ekonomiczna	44
6.2.1.	Kompletność dowodów naukowych	44
6.2.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	44
6.2.3.	Wyniki	46
6.2.3.1.	Informacje z raportu	46
6.2.3.2.	Informacje z innych źródeł	55
6.3.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	56
6.3.1.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	56
6.3.2.	Wyniki	57
6.3.2.1.	Informacje z raportu	57
6.3.2.2.	Informacje z innych źródeł	61
6.3.3.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	63
7.	Podsumowanie	65
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	65
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej	65
8.	Załączniki	69

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2011-03-04 MZ-PLE-460-8365-394/GB/11

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir

Typ zlecenia:

x o zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji – na podstawie art. 31a-c Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- x programów zdrowotnych
 - x w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Wnioskowana technologia medyczna:

tenofowir (Viread®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

leczenie przewlekłego WZW typu B

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Gilead Sciences Poland Sp z o. o.

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. GSK Pharmaceuticals S.A. - lamiwudyna (Zeffix®, Epivir®, 3 TC)
 2. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - lamiwudyna (Lamivudine Teva®, Lamivudine Teva Pharma B.V.)
 3. Gilead Sciences Poland Sp z o. o. - entekawir (Hepsera®)
 4. Bristol Myers Squibb - adefowir (Baraclude®)
-

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji, na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 4 marca 2011r., znak: MZ-PL-460-8365-394/GB/11, odnośnie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego. [AW-1]

Do zlecenia dołączono nazwę i opis świadczenia, opis choroby i stanu zdrowia, w których świadczenie jest udzielane, opis wpływu świadczenia na poprawę zdrowia obywateli, warunki wykonywania świadczenia oraz sposób i poziom finansowania świadczenia. Ponadto zlecenie zawiera projekt programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1). [AW-2]

Oprócz powyższych dokumentów, wraz ze zleceniem przekazano następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] „Analiza Problemu Decyzyjnego. Perspektywy finansowania tenofowiru w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B – Wersja 1.5”, 20.06.2010r.

- [REDAKTOWANE] „Analiza wpływu na budżet tenofowiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wersja 1.0”, Kraków –26. 07. 2010r.; [AW-3]

[REDAKTOWANE] „Analiza ekonomiczna tenofowiru w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w terapii przewlekłego WZW typu B. Wersja 1.0”, Kraków -27.07.2010r.; [AW-4]

- [REDAKTOWANE] „Przegląd systematyczny. Analiza kliniczna tenofowiru w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Wersja 1.0”, Kraków – 24.07.2010r.; [AW-5]

- [REDAKTOWANE] Aneks. Analiza kliniczna tenofowiru w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Wersja 1.0”, Kraków –24.07.2010r.

Pismem z dnia 08.03.2011 r. podmiot odpowiedzialny – firma Gilead Sciences Poland Sp. z o. o. poinformowała, że w związku z podpisaniem dn. 18.02.2011r. przez Ministra Zdrowia nowego rozporządzenia w sprawie nowego terapeutycznego programu zdrowotnego, zlecono nowelizację analiz farmakoekonomicznych z 2010r. oraz że będą one dostarczone do AOTM do końca marca 2011r. Z powyższego zobowiązania firma wywiązała się i dnia 31.03.2011r. przekazała następujące aktualizacje analiz:

- [REDAKTOWANE] „Analiza Problemu Decyzyjnego. Perspektywy finansowania tenofowiru w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B – Wersja 1.00”, 05.03.2011r. [AW-6]

- [REDAKTOWANE] „Przegląd systematyczny. Analiza kliniczna tenofowiru w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Wersja 1.00”, Kraków – 25.03.2011r.; [AW-7]

- [REDAKTOWANE] „Aneks. Analiza kliniczna tenofowiru w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Wersja 1.00”, Kraków – marzec 2011; [AW-8]

„Analiza ekonomiczna. Tenofowir w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Wersja 1.00”, Kraków –marzec 2011; [AW-9]

„Analiza wpływu na budżet. Tenofowir w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wersja 1.00”, Kraków – marzec 2011. [AW-10]

Dotychczasowe rekomendacje oraz stanowiska wydane przez Radę Konsultacyjną AOTM, dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW typu B, zestawiono poniżej.

Tabela 1.

Zestawienie stanowisk/rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących leków stosowanych w leczeniu przewlekłego WZW typu B. (<http://aotm.gov.pl/>).

Data i nr stanowiska /rekomendacji	Preparat	Rekomendacja i uzasadnienie
42/13/2010 z dnia 21 czerwca 2010r.	n/d „Leczenie przewlekłego WZW typu B”	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „Leczenie przewlekłego WZW typu B”, zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego. Rada uznała, że projekt wnioskowanego świadczenia obejmuje całokształt leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B), poprawia dostępność świadczeniobiorców do nowoczesnych terapii stosowanych w tym wskazaniu, co wiąże się z wysokim, ale akceptowalnym, prognozowanym wzrostem wydatków płatnika publicznego. Wnioskowane świadczenie zastępuje świadczenia: „Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C” oraz „Leczenie przewlekłego WZW typu B w oporności na lamiwudynę”.
41/13/2010 z dnia 21 czerwca 2010r.	n/d „Leczenie przewlekłego WZW typu B w oporności na lamiwudynę”	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne usunięcie świadczenia „Leczenie przewlekłego WZW typu B w oporności na lamiwudynę” z wykazu świadczeń gwarantowanych. Rada uznała, że wobec gotowego projektu nowego programu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B), obejmującego całokształt leczenia pacjentów z tym schorzeniem, wnioskowany program staje się bezprzedmiotowy i nie powinien być dalej finansowany ze środków publicznych.
40/13/2010 z dnia 21 czerwca 2010r.	n/d „Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C”	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne usunięcie świadczenia „Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C” z wykazu świadczeń gwarantowanych. Rada uznała, że obecnie finansowany program leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C jest przestarzały, nie odpowiada nowym standardom leczenia tych schorzeń, przez co nie zapewnia pacjentom optymalnej terapii. Ponadto, wobec gotowych projektów nowych programów leczenia przewlekłego WZW B lub C, wnioskowany program nie powinien być dalej finansowany ze środków publicznych.
Stanowisko nr 55/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.	Entekawir (Baraclude®) w leczeniu pierwszoliniowym WZW typu B u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwwirusowymi	RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego entekawir (Baraclude®) w leczeniu pierwszoliniowym przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwwirusowymi, pod warunkiem istotnego obniżenia kosztu leku, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Entekawir ma udowodnioną efektywność kliniczną w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwwirusowymi, jednocześnie zdecydowanie rzadziej niż lamiwudyna powoduje oporność wirusa na leczenie. Wobec braku wiarygodnego uzasadnienia w analizach ekonomicznych wysokiego kosztu terapii entekawirem, preparat może być finansowany w leczeniu pierwszoliniowym w

		terapeutycznym programie zdrowotnym, pod warunkiem istotnego obniżenia kosztu leku.
Stanowisko nr 62/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.	peginterferon alfa-2a (Pegasys®) w leczeniu zapalenia wątroby typu B	Rada Konsultacyjna 1 rekomenduje nieumieszczanie peginterferonu alfa-2a (Pegasys®) w leczeniu zapalenia wątroby typu B w wykazie leków refundowanych, natomiast rekomenduje utrzymanie dotychczasowej formy finansowania. Stosowanie peginterferonu alfa-2a wiąże się ze znaczącą częstością występowania działań niepożądanych, więc ze względu na bezpieczeństwo pacjentów powinno być ściśle monitorowane. Dotychczasowa forma finansowania zapewnia bezpieczeństwo leczonym chorym i umożliwia prowadzenie rejestru klinicznego oraz właściwą kwalifikację do leczenia II rzutu. Dlatego nie należy zmieniać zasad finansowania.
Uchwała nr 7/03/2008 z dnia 17 marca 2008 r.	Telbivudyna (Sebivo®) w leczeniu WZW typu B u pacjentów dorosłych, HbsAg(+) i HbsAg(-)	RK rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie telbivudyny (Sebivo®) w ramach programu terapeutycznego prowadzonego przez Narodowy Fundusz Zdrowia pod warunkiem, że cena będzie nie wyższa niż cena lamiwudyny. Rada uznała na podstawie badania GLOBE, że skuteczność telbivudyny nie jest niższa niż skuteczność lamiwudyny. Rada wzięła pod uwagę informację, iż oporność na telbivudynę występuje rzadziej niż na lamiwudynę i w związku z tym telbivudyna może stanowić alternatywną terapię przy oporności na lamiwudynę. Rada nie znalazła uzasadnienia dla wyższego kosztu leczenia telbivudyną, względem terapii lamiwudyną.
Uchwała nr 8/03/2008 z dnia 17 marca 2008 r.	Lamiwudyna (Zeffix®) w leczeniu zapalenia wątroby	RK rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych lamiwudyny (Zeffix®) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Lamiwudyna powinna być nadal finansowana ze środków publicznych w ramach monitorowanego programu terapeutycznego. Dostępne wyniki badań klinicznych wskazują, że skuteczność lamiwudyny stosowanej u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B nie różni się od skuteczności interferonu alfa 2a. Jest ona natomiast bezpieczniejsza i koszt terapii jest mniejszy. Wobec tego celowe jest finansowanie jej ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Konieczność przestrzegania określonych kryteriów stosowania poszczególnych leków oraz monitorowania terapii sprawiają, iż pożądane jest stosowanie lamiwudyny w ramach programu terapeutycznego.

2.1. Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez wirusy hepatotropowe. Duże znaczenie zarówno ze względów epidemiologicznych, jak i klinicznych mają zakażenia wirusowe wywoływane wirusami typu B i C. O przewlekłym zapaleniu wątroby mówi się wówczas, gdy w wątrobie chorego proces zapalny toczy się bez wyraźnej poprawy przez co najmniej 6 mies. Nie jest to jedna jednostka chorobowa, lecz zespół chorobowy. Chorzy mogą nie odczuwać bezpośrednio żadnych objawów klinicznych lub też mogą u nich wystąpić wszystkie objawy ciężkiej, przewlekłej choroby wątroby. W badaniach biochemicznych stwierdza się wzrost aktywności aminotransferaz, zauważalny jest również wzrost stężenia gamma-globulin w osoczu oraz niewielki bądź znaczny wzrost bilirubiny w surowicy. Wykonuje się również badania histologiczne biopunktatów wątroby, w których stwierdza się cechy przewlekłego zapalenia wątroby o różnej aktywności, z rozplemem komórkowym o różnym nasileniu. Wykazano jednak, że stopień zmian w badaniu histologicznym nie jest niezawodnym parametrem rokowniczym u chorych. W diagnostyce przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby – w celu określenia typu wirusa niszczącego wątrobę – konieczne są jeszcze badania immunologiczne lub wirusologiczne. [AW-11]

ICD - 10 B 18.1 - przewlekłe zapalenie wątroby typu B

Wirus zapalenia wątroby typu B (hepatitis B virus – HBV) należy do rodziny *Hepadnaviridae*, przenosi się przez krew i inne płyny ustrojowe, przez bezpośredni kontakt z zakażonym płynem, kontakty seksualne odbywane bez właściwego zabezpieczenia z osobami zakażonymi, dożylnie przyjmowanie substancji odurzających zakażonymi igłami lub strzykawkami. Do zakażenia dziecka może dojść podczas ciąży lub porodu. Zakażenie HBV może przebiegać w różnych postaciach klinicznych – od bezobjawowego, poprzez jawne ostre wirusowe zapalenie wątroby, do przewlekłego zapalenia, którego konsekwencją mogą być marskość wątroby i pierwotny rak wątroby. Zakażenie HBV jest związane z syntezą przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wirusa: anty-HBc w klasie IgM i IgG, anty-HBe oraz anty-HBs. Są to, obok HBV-DNA, HBsAg i HBeAg, markery zakażenia wykorzystywane w diagnostyce fazy zakażenia (HBcAg w postaci wolnej w surowicy nie występuje). W zakażeniu HBV wyróżnia się co najmniej trzy okresy: (1) okres tolerancji immunologicznej: brak lub niewielkie zmiany histopatologiczne w wątrobie, wysokie stężenie HBV-DNA, HBeAg(+), aktywność aminotrasferaz w granicach normy; (2) klirens: serokonwersja w anty-HBe, wzrost aktywności aminotrasferaz, nasilenie zmian martwiczozapalnych oraz włóknienia; u 50-60% chorych HBeAg(+) zmiany w wątrobie mierne-ciężkie, u 10-25% zmiany marskie; samoistny zanik HBeAg – u 8-12% chorych rocznie – wiąże się z korzystniejszym rokowaniem; (3) stabilizacja: niskie stężenia HBV-DNA, niska aktywność AlAT. [AW-12]

Objawy i rokowanie

Wykrycie zakażenia HBV może nastąpić w fazie ostrego zapalenia wątroby z typowymi objawami takimi jak: objawy grypopodobne z dominującym uczuciem zmęczenia, osłabieniem łaknienia, bólami brzucha, nudnościami, wymiotami, bólami stawów, żółtaczką. Przewlekłe zapalenie wątroby typu B charakteryzuje się zmianami martwiczo-zapalnymi stwierdzanymi w obrazie morfologicznym wątroby wywołanymi przetrwałym zakażeniem HBV. U 8-20% osób po 5 latach trwania przewlekłego zakażenia HBV rozwija się marskość wątroby i wiąże się ze zmniejszeniem 5-letniego przeżycia z 97% u chorych anty-HBeAg(+) bez marskości do 72% u chorych HBeAg(+) z wyrównaną marskością wątroby. Roczny wskaźnik progresji wyrównanej do niewyrównanej marskości wątroby wynosi 10%. 5-letnie przeżycie w niewyrównanej marskości wynosi 28% dla chorych anty-HBeAg(+), 100% chorych HBeAg(+) umiera w ciągu 4 lat. Ryzyko pierwotnego raka wątroby wynosi 0,2/100 nosicieli HBV nieaktywnych, 0,1/100 zakażonych bez marskości wątroby, 2,2/100 u osób z marskością wyrównaną i 10/100 u osób z marskością niewyrównaną. Ponadto wszyscy zakażeni HBV są narażeni na wysokie ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego, zarówno ci z marskością wątroby (2,2% chorych rocznie w marskości wyrównanej, do 10 % w niewyrównanej), jak i bez marskości (0,1% rocznie). Nowotwór ten częściej występuje u chorych powyżej 45 roku życia. Ogółem 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, a z niewyrównaną marskością wątroby nawet 80%. W ostrej fazie zakażenia organizm niszczy HBV, jak również zakażone hepatocyty, jeśli jednak odpowiedź immunologiczna jest zbyt słaba, rozwija się przewlekłe WZW B.

Leczenie

Celem przeciwwirusowego leczenia WZW B jest eradykacja zakażenia lub znaczna supresja replikacji HBV prowadząca do remisji schorzenia z zahamowaniem postępu do marskości i pierwotnego raka wątroby (hepatocellular carcinoma; HCC). Obniżenie replikacji HBV DNA poniżej progu 10^3 – 10^4 kopii wirionów/ml u większości zakażonych łączy się z normalizacją biochemiczną i histopatologiczną oraz zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju HCC. W przewlekłym zapaleniu wątroby HBe(+) serokonwersja w układzie HBe jest punktem docelowym leczenia, wiąże się z trwałą redukcją replikacji wirusa, utrzymującą się po zakończeniu terapii. W przewlekłym zapaleniu wątroby HBe(-) przerwanie terapii przeciwwirusowej, pomimo znacznego zahamowania replikacji HBV, może prowadzić do nawrotu schorzenia, szczególnie niebezpiecznego u chorych z marskością. Kryterium włączenia terapii przeciwwirusowej jest utrzymywanie się replikacji HBV powyżej 10^4 – 10^5 kopii wirionów/ml oraz aktywny biochemicznie i histologicznie proces chorobowy. W związku z przebiegiem naturalnym zakażenia HBV terapia przewlekłego WZW B rozwija się w dwóch kierunkach: stosowania leków o działaniu przeciwwirusowym (lamiwudyna, entekawir, adefowir) i leków o działaniu immunomodulującym (interferon alfa). Podawaniu lamiwudyny towarzyszy zjawisko lekoopornych mutantów wirusa zapalenia wątroby typu B. [AW-13]

Epidemiologia

Wirusowe zapalenie wątroby typu B jest chorobą zakaźną – najczęstszą z infekcyjnych chorób wątroby na świecie. Prawdopodobieństwo zakażenia wirusem HBV jest 100-krotnie wyższe niż wirusem HIV. WZW B to poważny problem globalny – ponad 2 miliardy ludzi na świecie (1 na 3 osoby) są zakażone wirusem HBV. Pomimo istnienia szczepionki około 300-400 mln osób choruje na przewlekłe WZW B, które jest dziesiątą przyczyną zgonów na świecie. W ciągu roku z powodu zakażenia HBV umiera prawie 1,2 mln osób. Polska należy obecnie do krajów o niskiej zapadalności na zakażenie HBV. Po wprowadzeniu szczepień i upowszechnieniu sprzętu jednorazowego użytku nastąpił znaczący spadek nowych zakażeń. Współczynnik zapadalności na WZW typu B w latach 80-tych wynosił 42-45/100 tys. mieszkańców, pod koniec lat 90-tych spadł do 12,5 /100 tys., a w 2006 roku wynosił 4,44/100 tys. mieszkańców (1693 przypadki). Według danych PZH i Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w populacji polskiej jest 1,5% zakażonych wirusem HBV. [AW-2]

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Istotność następstw choroby lub stanu zdrowotnego			
przedwczesny zgon	x	x	x
niezdolność do samodzielnej egzystencji		x	x
niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)	x	x	x
przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x	x
obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej	x	x	x

Uzasadnienie

„Przewlekłe zapalenie wątroby typu B nieleczone prowadzi do marskości wątroby i do zgonu” [AW-14]

„Przewlekła, postępująca choroba wątroby związana z zakażeniem HBV, w niektórych przypadkach zagrażająca życiu chorego jest powodem szeregu konsekwencji wymienionych powyżej mieszczących się w zakresie jakości życia zależnej od zdrowia.” [AW-15]

„Zakażenie wirusem typu B może spowodować przewlekłe zapalenie wątroby. Leczenie jest bardzo trudne z uwagi na szczególnie sposób namnażania wirusa i bytowania w komórkach wątrobowych. Na ogół musi być długie, żeby doprowadzić do wywołania stanu kontroli immunologicznej nad zakażeniem. Nieleczone lub źle leczone pzw typu B może doprowadzić w ciągu kilku(nastu) lat do marskości wątroby. Marskość wątroby i rak pierwotny wątroby prowadzą do przedwczesnej śmierci. Chory z marskością wątroby może być z powodu zaburzeń psychicznych (encefalopatia wątrobową) lub innych powikłań przejściowo lub trwale niezdolny do pracy i samodzielnej egzystencji. Absencja chorobowa osób z marskością wątroby jest bardzo duża. Osoby HBs-dodatnie nie mogą wykonywać niektórych zawodów. Objawy kliniczne marskości

wątroby są wielorakie, a większość bardzo dolegliwa (wodobrzusze, krwawienia, świąd skóry, wyniszczenie, złamania kości). Chory z przewlekłym zapaleniem wątroby skarży się na przewlekłe zmęczenie i zaburzenia gastryczne, i ma bez wątpienia gorszą jakość życia. Rak wątrobowokomórkowy jest jednym z najbardziej złośliwych nowotworów człowieka i wiąże się z dużym bólem zajętego narządu oraz bardzo wysoką śmiertelnością. Leczeniem z wyboru jest przeszczepienie wątroby, o ile chory spełnia dość restrykcyjne kryteria kwalifikacyjne.” [AW-16]

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Do zlecenia Ministra Zdrowia dołączono projekt programu terapeutycznego NFZ „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1) [AW- 2]

W projekcie programu w punkcie 6.1 (kolumna pierwsza) nie podano wśród analogów nukleozydowych (nukleotydocowych) tenofowiru, jako jednej z dostępnych opcji leczenia:

„ W ramach programu stosuje się następujące analogi nukleozydowe lub nukleotydocowe:

- 1) Entekawir lub adefowir – u pacjentów HBeAg(+) oraz HBeAg(-)
- 2) Lamiwudynę – u pacjentów HBeAg(-).”

Tenofowir jest wymieniony natomiast w schemacie dawkowania leków w programie (kolumna druga).

Ponadto w projekcie programu zidentyfikowano różnice w zaleceniach odnośnie stosowania tenofowiru (analogów nukleozydowych lub nukleotydocowych) w porównaniu do treści ChPL dla produktu leczniczego tenofowir (Tabela).

Tabela. Różnice pomiędzy zaleceniami dot. stosowania analogów nukleozydowych (nukleotydocowych) a treścią ChPL dla produktu leczniczego tenofowir.

Projekt programu terapeutycznego NFZ	Charakterystyka produktu leczniczego
<p>Kryteria kwalifikacji</p> <p>4. Monitorowanie leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów:</p> <p>1) w dniu rozpoczęcia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi b) oznaczenie poziomu ALAT c) czas lub wskaźnik protrombinowy d) oznaczenie stężenia kreatyniny e) oznaczenie poziomu AFP <p>2) w 4, 12, 24, 48 tygodniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) oznaczenie stężenia kreatyniny b) morfologia krwi c) oznaczenie poziomu ALAT <p>3) w 12 tygodniu – poziom wirerii HBV DNA</p> <p>4) w 24 i następnie co 24 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) oznaczenie antygenu HBsAg b) oznaczenie antygenu HBeAg c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe d) poziom wirerii HBV DNA e) oznaczenie lekooporności przy jej podejrzeniu <p>5) w 48 tygodniu i następnie co 48 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> a) czas lub wskaźnik protrombinowy b) proteinogram c) oznaczenie poziomu AFP d) USG jamy brzusznej 	<p>(...) monitorowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i poziom fosforanów w surowicy), co cztery tygodnie podczas pierwszego roku, a następnie co trzy miesiące. U pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek, w tym pacjentów, u których uprzednio podczas otrzymywania adefowiru dipiwoksyłu wystąpiły objawy niepożądane ze strony nerek, należy rozważyć częstsze monitorowanie czynności nerek.</p>
<p>8. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>8.1. Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) serokonwersji w układzie „s” lub 2) dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach c najmniej 3 miesięcy 	<p>Optymalna długość leczenia jest nieznana.</p> <p>Przerwanie leczenia można rozważyć w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - U pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przez przynajmniej 6-12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana DNA HBV z wykryciem przeciwciał anti-HBe) lub do serokonwersji HBs lub utraty skuteczności (...) Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność ALAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego. - U pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przynajmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zalecana jest regularna ponowna ocena w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

2.2.1. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia wg priorytetów zdrowotnych

Zastosowanie wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza, jest związane z następującym priorytetem zdrowotnym			
Choroby układu krążenia			
Choroby nowotworowe		X	
Choroby układu oddechowego			
Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie ich skutków			
Choroby psychiczne			
Choroby układu kostno-stawowego			
Choroby zakaźne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	X
Leczenie uzależnień			
Zapobieganie otyłości i cukrzycy			
Choroby środowiskowe		X	
Opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3			
Choroby wieku rozwojowego			
Opieka długoterminowa			
Opieka geriatryczna			

Uzasadnienie

„Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B skutkuje rozwojem przewlekłej choroby wątroby z możliwością przemiany nowotworowej. Z uwagi na drogi szerzenia się zakażenia w populacji ludzi, tj. kontakt z zakażoną krwią, bezpośredni intymny kontakt seksualny oraz transmisję wertykalną zakażenie skutkujące chorobą dotyczyć może każdego człowieka niezależnie od jego wieku i płci.” [AW-15]

„Wirus HBV jest wysoce zakaźnym czynnikiem sprawczym zapalenia wątroby, który u 3-5% zakażonych osób w wieku dorosłym i 90% zakażonych niemowląt może spowodować zakażenie przewlekłe z ryzykiem przemiany marskiej i nowotworowej. Większość zakażeń w Polsce następuje bądź nastąpiła w placówkach opieki zdrowotnej. Liczba przewlekłych nosicieli wirusa w Polsce (1-2% populacji) czyni to zakażenie jednym z poważniejszych problemów zdrowotnych. Leczenie zakażenia HBV jest ponadto związane z kolejnym priorytetem zdrowotnym, jakim są choroby nowotworowe (w tym przypadku profilaktyka raka pierwotnego wątroby).” [AW-16]

2.2.2. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej			
ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		X	
ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	<input type="checkbox"/>	X	
zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X	X
poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		X	

Uzasadnienie

„u części pacjentów dochodzi do pełnego (nieczyt.) klinicznego” [AW-14]

„Wnioskowana technologia medyczna, której skutkiem jest zahamowanie replikacji wirusa HBV zapobiega rozwojowi marskości wątroby i całej palecie powikłań marskości wątroby oraz zapobiega rozwojowi raka wątrobowo-komórkowego. Zatem wprowadzenie nowej opcji leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B wprawdzie bardzo rzadko prowadzi do pełnego wyleczenia, ale skutkuje poprawą stanu zdrowia, zapobiega przedwczesnemu zgonowi i tym samym znacząco poprawia jakość życia chorych.” [AW-15]

„Wnioskowana terapia jest niekiedy terapią ratunkową, kiedy to chory z niewydolnością wątroby na tle marskości spowodowanej zakażeniem HBV wyczerpał wszystkie opcje terapeutyczne (wtedy aplikuje się opcja nr 2). Jednakże zasadniczym celem leczenia przewlekłego zakażenia HBV jest spowolnienie procesu chorobowego, niedopuszczenie do rozwoju marskości wątroby i innych powikłań, a tym samym przedłużenie życia chorego.” [AW-16]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

„Odsetek zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) w Polsce wynosi około 1%. Można zatem szacować, że liczba zakażonych HBV w naszym kraju wynosi około 400 tys. osób. Z uwagi na zróżnicowane konsekwencje kliniczne infekcji koniecznym jest przeprowadzenie postępowania diagnostycznego i wdrożenie odpowiedniej terapii przeciwwirusowej. Konsekwencje kliniczne przewlekłego zakażenia HBV to ujawnienie się przewlekłego zapalenia wątroby, marskości wątroby lub raka wątrobowo-komórkowego. Odstąpienie od terapii przeciwwirusowej skutkuje rozwojem marskości wątroby u około 30% zakażonych, spośród których ponad 10% zagrożonych jest rozwojem raka wątrobowo-komórkowego. Ta uwaga ma istotne znaczenie z uwagi na potwierdzone oddziaływanie onkogenne wirusa. Potwierdzeniem tego faktu jest, między innymi, znaczący wzrost liczby zachorowań na raka wątrobowo-komórkowego w Polsce.” [AW-15]

„Na podstawie materiału własnego (ośrodek szczeciński) liczbę chorych, którzy będą mieli wskazania do podania tenofowiru należy szacować na ok. 20 osób w skali roku, przy czym najwięcej będzie chorych z

opornością na lamiwudynę, u których zamiana na entekawir nie powinna być postępowaniem z wyboru.”
[AW-16]

NFZ

Prognozowaną przez NFZ liczebność populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Wariant	opis wariantu		II poł 2011r	2012r.	2013r.	2014r.	2015r.
	TDF % zastępowania w II rzucie	TDF % zastępowania w I rzucie					
I	■	■	■	■	■	■	■
II	■	■	■	■	■	■	■
III	■	■	■	■	■	■	■

[AW-17]

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Tenofowir

kod ATC: J05AF07 (nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)

Fumaran tenofowiru dizoproksyłu jest solą kwasu fumarowego – prekursora leku tenofowiru dizoproksyłu, który jest wchłaniany i ulega przemianie do substancji czynnej. Tenofowir jest analogiem monofosforanu nukleozydu (nukleotydu), który następnie ulega przemianie do czynnego metabolitu – difosforanu tenofowiru, obligatoryjnego terminatora łańcucha, z udziałem konstytutywnie ekspresjonowanych enzymów komórkowych. Wewnątrzkomórkowy okres półtrwania difosforanu tenofowiru wynosi 10 godzin w pobudzonych i 50 godzin w znajdujących się w stanie spoczynku jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (ang. peripheral blood mononuclear cells, PBMC). Difosforan tenofowiru hamuje odwrotną transkryptazę HIV-1 i polimerazę HBV poprzez bezpośrednie konkurowanie o miejsce wiązania z naturalnym substratem deoksyrybonukleotydydowym, a po wbudowaniu się do DNA, poprzez zakończenie łańcucha DNA. Difosforan tenofowiru jest słabym inhibitorem polimeraz komórkowych α , β oraz γ . 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.

Zalecana dawka do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B to 245 mg (jedna tabletką) przyjmowana raz na dobę z pokarmem.

Optymalna długość leczenia jest nieznana. Przerwanie leczenia można rozważyć w następujących sytuacjach:

- u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przez przynajmniej 6-12 miesięcy po potwierdzeniu serokonwersji HBe (zanik HBeAg i zanik miana DNA HBV z wykryciem przeciwciał anti-HBe) lub do serokonwersji HBs lub utraty skuteczności. Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AlAT i miana DNA HBV w surowicy w celu wykrycia późnego nawrotu wirusologicznego.
- u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HBeAg bez marskości wątroby lek należy podawać przynajmniej do serokonwersji HBs lub wystąpienia dowodów utraty skuteczności. W przypadku przedłużonego leczenia trwającego ponad 2 lata zalecana jest regularna ponowna ocena w celu potwierdzenia, że kontynuowanie wybranej terapii jest nadal odpowiednie dla danego pacjenta.

[AW- 18]

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Preparat Viread® (tenofowir) został zarejestrowany w procedurze centralnej w EMA dnia 05.02.2002 roku. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nr EU/1/01/200/001 (30 tabletek powlekanych) i EU/1/01/200/002 (3 x 30 tabletek powlekanych) są ważne na terenie Unii Europejskiej. [Źródło: <http://www.ema.europa.eu/>]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Viread® jest zarejestrowany w dwóch wskazaniach:

- 1) do leczenia dorosłych w wieku powyżej 18 lat, zakażonych HIV-1, do stosowania w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi;
- 2) do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych
 - z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) w surowicy i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia;
 - z niewyrównaną czynnością wątroby. [AW-18]

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniossek

Wniosek dotyczy leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B [AW-1; AW-2]

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

„Przewlekłe zapalenie wątroby typu B” [AW-14]

„Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B HBeAg(+) i HBeAg(-)

Marskość wątroby spowodowana zakażeniem HBV

Chorzy z koinfekcją HIV/HBV” [AW-15]

„Przewlekłe WZW typu B HBe(+) i HBe(-) u osób z wiremiami powyżej 10^3 IU/ml i zmianami zapalnymi lub zwłóknieniem w wątrobie oraz p/wskazaniem do interferonu jako terapia pierwszorazowa.

Marskość wątroby typu B skompensowana lub zdekompensowana bez powikłań nerkowych

Terapia ratunkowa u chorych z opornością na lamiwudynę” [AW-16]

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Preparat Viread® [tenofowir] nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTM, w chwili obecnej nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu „leczenie przewlekłego WZW typu B”.

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

[REDAKTOWANE]
„patrz program MZ leczenie przewlekłego WZW typu B” [AW-14]

[REDAKTOWANE]
„ (...) preparaty interferonu – alfa, lamiwudyna, adefowir, entekawir” [AW-15]

[REDAKTOWANE]
„Interferon rekombinowany alfa 2b, pegylowany interferon alfa 2a, lamiwudyna, adefowir, entekawir.”
[AW-16]

2.3.2.2. *Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję*

[REDAKTOWANE]
„nie istnieje” [AW-14]

[REDAKTOWANE]
„Nie ma takiej technologii, która na obecny stan wiedzy medycznej może zastąpić terapię tenofowirem”
[AW-15]

[REDAKTOWANE]
„Lamiwudyna; lamiwudyna w skojarzeniu z adefowirem; entekawir jako lek stosowany w lamiwudynoooporności” [AW-16]

2.3.2.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce*

[REDAKTOWANE]
„patrz program MZ leczenie przewlekłego WZW typu B” [AW-14]

[REDAKTOWANE]
„ (...) terapia lamiwudyną. Lek generuje w ciągu pierwszego roku terapii oporność u około 80% leczonych. Zastąpienie lamiwudyny innym preparatem farmakologicznym zwiększa koszty leczenia i opóźnia uzyskanie korzystnego efektu terapeutycznego” [AW-15]

[REDAKTOWANE]
„lamiwudyna” [AW-16]

2.3.2.4. *Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce*

„jak wyżej” [AW-14]

[REDACTED]

„Aktualnie, inną skuteczną formą leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B jest terapia entekawirem; w badaniach porównawczych – nie stwierdzono ujawnienia się lekooporności na tenofowir w ciągu czterech lat obserwacji chorych.” [AW-15]

[REDACTED]

„Pegylowany interferon alfa-2a w wyselekcjonowanej grupie chorych (ok. 20-30% leczonych); Entekawir w terapii pierwszorazowej” [AW-16]

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

[REDACTED]

„Tenofowir – jako lek najbardziej skuteczny” [AW-14]

[REDACTED]

„Rekomendowana terapia to preparat interferonu alfa, entekawir, adefowir (...)” [AW-15]

[REDACTED]

„Lekiem najbardziej rekomendowanym przez Polską grupę Ekspertów HV do leczenia pzw B jest pegylowany interferon alfa-2a, jednak wskazania do leczenia tym lekiem są ściśle określone, a spośród leczonych skutek terapeutyczny wykazuje jedynie 20-30% chorych. W niewielkiej grupie chorych może być to lek porównywalny, a nawet przewyższający tenofowir z uwagi na ściśle określony i zapewne krótszy czas leczenia oraz trwały efekt w postaci wyższego odsetka chorych, którzy wyeliminują HBsAg. Wg Polskiej Grupy Ekspertów HBV skuteczność najbardziej zbliżoną do tenofowiru spośród doustnych analogów ma entekawir zastosowany jako lek I rzutu (wg piśmiennictwa tenofowir jest lekiem jeszcze silniej działającym i na razie nie ma danych, aby wywoływał lekooporność).” [AW-16]

3. Opinie konsultantów krajowych i Prezesa NFZ

3.1. Opinie konsultantów krajowych

Argumenty przemawiające za finansowaniem ze środków publicznych:

[REDAKTOR]
„Lek skuteczny u 90% pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, stanowi lepszą alternatywę dla leków stosowanych do tej pory” [AW-14]

[REDAKTOR]
„Zasadniczym celem aktualnych możliwości leczenia p/wirusowego jest długotrwała supresja wirerii HBV-DNA wpływająca tym samym na poprawę jakości życia chorych i zapobiegająca rozwojowi marskości wątroby i komplikacji wynikających z tej nieodwracalnej fazy choroby. Leczenie jest długotrwałe wymagające systematycznych kontroli skuteczności leczenia w specjalistycznej jednostce medycznej. Aktualna paleta leków przeciwwirusowych hamujących replikację HBV to: interferon-alfa 2a i interferon-alfa 2b lub forma pegylowana interferonu alfa 2a, interferon naturalny oraz analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe takie jak: lamiwudyna, entekawir, adofowir, telbiwudyna i tenofowir. Większość chorych zakażonych HBV leczonych jest analogami nukleoz(t)ydowymi. Słabą stroną tej formy terapii jest generowanie lekooporności. Spośród wymienionych analogów jedynie tenofowir w okresie 4-letniej obserwacji nie generował lekooporności wśród leczonych pacjentów (...). Można zatem sformułować opinię, że z uwagi na korzystny efekt terapeutyczny, brak lekooporności w aktualnych badaniach, tenofowir powinien znaleźć się w paście leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B, koinfekcji HIV/HBV oraz w marskości wątroby typu B.” [AW-15]

[REDAKTOR]
„Preparat tenofowir w porównaniu z innymi analogami nukleoz(t)ydowymi wykazuje najsilniejsze działanie przeciwwirusowe w stosunku do wirusa HBV. Wg aktualnie dostępnych danych (4-letnia obserwacja) praktycznie nie wywołuje lekooporności. Nie wykazuje krzyżowej oporności z lekiem o nazwie lamiwudyna (powszechnie dotychczas stosowany), dlatego znakomicie nadaje się, w przeciwieństwie do entekawiru, na lek drugiego rzutu dla chorych leczonych lamiwudyną, którzy z powodu lekooporności wymagają konwersji na inny analog.

Również u chorych leczonych pierwszorazowo ma przewagę nad lamiwudyną i adefowirem, ponieważ jako lek znacznie silniejszy i nie dający oporności może wywołać pożądany efekt zdrowotny w krótszym czasie i w trwały sposób, przez co można uniknąć dłuższego, a w efekcie znacznie droższego, leczenia sekwencyjnego. Być może tenofowir działa w jakimś stopniu na przetrwałą postać wirusa (tzw. cccDNA), co daje nadzieję na wyeliminowanie HBsAg. Jest to w zakażeniu HBV efekt najbardziej zbliżony do „wyleczenia”. Po osiągnięciu tego efektu leczenie p/wirusowe można zakończyć.

Ma duży profil bezpieczeństwa, porównywalny z profilem bezpieczeństwa innych analogów nukleoz(t)ydowych.” [AW-16]

Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych:

„Przy założeniu, że leczenie tenofowirem będzie kilkuletnie, a w niektórych przypadkach dożywotnie (np. u chorych po przeszczepach narządowych lub z opornością na pozostałe dostępne leki), miesięczny koszt terapii jest bardzo wysoki.

U chorych z niedomogą nerek tenofowir może pogarszać funkcje nerek (np. nerki przeszczepionej) i dlatego nie powinien być w tej grupie rekomendowany.” [AW-16]

Stanowisko własne:

„jak powyżej. Stanowi lepszą alternatywę dla droższego adefowiru. Skutecznie nie dopuszcza do rozwoju oporności na stosowane analogi” [AW-14]

„Tenofowir jako relatywnie nowy lek hamujący replikację wirusa zapalenia wątroby typu B o wysokiej barierze oporności podawany w wielomiesięcznej terapii powinien być finansowany ze środków publicznych. Wysokie koszty terapii odgrywają istotną rolę w dostępności do niej”. [AW-15]

„Są trzy okoliczności, dla których uważam finansowanie preparatu Viread ze środków publicznych za zasadne:

1. Lek ostatniej szansy u chorych z pierwotną lub wtórną opornością na inne leki (oporność na lamiwudynę i entekawir, niewrażliwość na interferon, brak poprawy po adefowirze);
2. Oporność na lamiwudynę; znacznie efektywniejsze kosztowo jest zastosowanie tenofowiru, a nie entekawiru, ponieważ entekawir wykazuje krzyżową oporność z lamiwudyną, przez co działa słabiej, musi być zastosowany w podwójnej dawce, i daje w perspektywie gorsze efekty, bo szybciej generuje oporność; stosując tenofowir można uniknąć terapii sekwencyjnej lamiwudyna-entekawir-tenofowir.
3. Alternatywnie do entekawiru terapia pierwszorazowa u chorych zarówno HBe(+) jak i HBe(-) z przeciwwskazaniami do interferonu; lek może okazać się w perspektywie czasowej trwale skuteczny i pozwoli na uniknięcie kosztowniejszej i dłuższej terapii sekwencyjnej typu «lamiwudyna-entekawir-tenofowir» lub «lamiwudyna-tenofowir»”. [AW-16]

3.2. Opinia Prezesa NFZ

<Opinia prezesa NFZ w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych wg art. 31c ust. 3 pkt. 2 i art. 31a ust. 1 pkt. 7 Ustawy>

Opinię Prezesa NFZ przekazaną pismem z dnia 16.06.2011r., znak NFZ/CF/DGL/2011/073/0164/W/15919/BEW otrzymano dnia 17.06.2011r. [AW-opinia NFZ]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[AW-17]

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Polska Grupa Ekspertów HBV: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B - zalecenia terapeutyczne na rok 2010

Głównym celem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B jest, niezależnie od stosowanego leku, doprowadzenie do spowolnienia, zahamowania lub – cofnięcia się zmian zapalnych, a także – choćby częściowo – włóknienia, a więc zapobieganie rozwojowi marskości wątroby i raka wątrobowo-komórkowego, poprawa jakości życia i jego przedłużenie oraz ograniczenie szerzenia zakażeń HBV. Celami pośrednimi, pozwalającymi na uzyskanie celów głównych, są: supresja HBV DNA, normalizacja aktywności aminotransferaz, zanik HBeAg i pojawienie się anty-HBe (u osób z dodatnim antygenem e w surowicy) oraz zanik HBsAg i wykrywalność anty-HBs. U pacjentów z marskością wyrównaną – celem terapii jest zahamowanie progresji do marskości niewyrównanej. U chorych z marskością niewyrównaną, u których istnieją przeciwwskazania do przeszczepienia wątroby, głównym celem leczenia przeciwwirusowego jest wydłużenie czasu przeżycia. Obecnie w leczeniu zakażeń HBV zarejestrowanymi lekami są: interferon alfa-2a i alfa-2b (IFN-alfa), interferon pegylowany – PegIFN-alfa-2a oraz analogi nukleoz(t)ydowe (AN): adefowir, entekawir, lamiwudyna, telbivudyna (obecnie w Polsce niedostępna), tenofowir. W leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nie leczonych – powinno się stosować w monoterapii PegIFN-alfa2a, spośród AN w pierwszym rzędzie **entekawir i tenofowir**. W planowaniu leczenia należy zawsze uwzględniać, w razie niepowodzenia terapii PegIFN-alfa2a, możliwość zastosowania AN, jak również postępowania odwrotnego. W przypadku podejrzenia lekooporności u pacjentów leczonych AN, dla jej potwierdzenia konieczne jest przeprowadzenie badania w kierunku swoistych mutacji. U pacjentów, którzy jako terapię pierwotną otrzymali PegIFN-alfa2a, w przypadku stwierdzenia jej nieskuteczności w 24 tygodnie po zakończeniu, należy jak najszybciej rozpocząć terapię z wykorzystaniem AN. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby, zaliczeni do kategorii A wg Child-Pugh, niezależnie od wartości wiremii, powinni być leczeni entekawirem lub tenofowirem w monoterapii. Możliwe jest też leczenie PegIFN-alfa-2a pod warunkiem bardzo uważnego monitorowania przebiegu leczenia. Pacjenci zaliczeni do klasy B i C wg Child-Pugh lub z wywiadem niewyrównania funkcji wątroby, a także chorzy przed i po przeszczepieniu wątroby, powinni być bezterminowo leczeni entekawirem lub tenofowirem w warunkach bardzo starannej kontroli biochemicznej, w celu wczesnego rozpoznania ewentualnych powikłań metabolicznych. Zaleca się USG jamy brzusznej co 24 tygodnie. U osób, u których planuje się lub rozpoczęto chemioterapię lub stosowanie innych leków immunosupresyjnych, z wykazaną obecnością HBsAg lub tylko anty-HBc konieczne jest rozpoczęcie leczenia AN. Żaden z leków przeciwwirusowych nie posiada kategorii A wg FDA do stosowania w ciąży. W bardzo wyjątkowych sytuacjach można stosować leki zakwalifikowane przez FDA do kategorii B lub C. Za pełną odpowiedź na leczenie uważa się nie stwierdzenie obecności HBV DNA w surowicy krwi w ocenie obecnie dostępną i najbardziej czułą metodą - PCR w czasie realnym po 48 tyg. leczenia analogami nukleoz(t)ydowymi i po 24 tygodniach od zakończenia leczenia preparatami IFN alfa. [AW- 19]

Inne kraje

American Association for the Study of Liver Diseases, 2009, przewlekłe WZW typu B

Chorzy HBeAg(+) z dużym ładunkiem HBV DNA i wysoką aktywnością ALT mogą rozpocząć leczenie m.in.: lamiwudyną; telbivudyną; tenofowirem jednak preferowane jest leczenie pegIFN, tenofowirem lub entekawirem z uwagi na niski potencjał indukowania oporności.

Chorzy HBeAg(-) z dużym ładunkiem HBV DNA i wysoką aktywnością ALT mogą rozpocząć leczenie m.in.: adefowirem, entekawirem; telbiwudyną; tenofowirem, jednak preferowane jest leczenie pegIFN, tenofowirem lub entekawirem z uwagi na niski potencjał indukowania oporności.

Terapia pacjentów z WZW typu B opornych na lamiwudynę lub telbiwudynę:

o przy zastosowaniu adefowiru, terapia lamiwudyną (lub telbiwudyną) powinna być kontynuowana aby obniżyć ryzyko zaostrzenia choroby podczas okresu przejściowego i zmniejszyć ryzyko wystąpienia oporności na adefowir.

o Przy zastosowaniu tenofowiru, zaleca się kontynuację terapii lamiwudyną (lub telbiwudyną) w celu obniżenia ryzyka wystąpienia kolejnej oporności.

o Z kolei przy zastosowaniu entekawiru, terapia lamiwudyną lub telbiwudyną powinna być przerwana gdyż obecność mutacji opornych na te terapie zwiększy ryzyko wystąpienia oporności na entekawir. Entekawir nie jest terapią optymalną z powodu wzrastającego ryzyka wystąpienia oporności na entekawir.

Terapia pacjentów z WZW typu B z opornością na adefowir:

o Jeśli u tych pacjentów nie stosowano wcześniej analogów nukleozydu, można dodać terapię lamiwudyną, telbiwudyną lub entekawirem. Alternatywnie, terapia adefowirem może być zatrzymana i można rozpocząć terapię tenofowirem z lamiwudyną lub z emtrycytabiną.

o U pacjentów, u których wcześniej stwierdzono oporność na lamiwudynę terapia adefowirem może być zatrzymana a rozpoczęta terapia za pomocą tenofowiru z lamiwudyną, emtrycytabiną lub entekawirem lecz trwałość odpowiedzi na taką kombinację nie jest znana.

U pacjentów z WZW typu B z opornością na entekawir można użyć adefowir lub tenofowir – skuteczność takiego postępowania udowodniono w badaniach in vitro, ale brak potwierdzenia w badaniach klinicznych. [AW- 20]

European Association for the Study of the Liver (EASL) 2009

U pacjentów HBeAg-dodatnich, odpowiedź po roku leczenia (niewykrywalny poziom HBV DNA) na podstawie badań RCT wynosiła odpowiednio 25%, 36–40%, 21%, 67%, 60% and 74% po zastosowaniu pegINF- α -2a/2b, lamiwudyny, adefowiru, entekawiru, telbiwudyny i tenofowiru, natomiast u pacjentów HBeAg-ujemnych odsetki te wyniosły kolejno 63%, 72%, 51%, 90%, 88% i 91%. Odsetki pacjentów z utratą HBsAg po 1 roku leczenia wyniosły odpowiednio u pacjentów HBeAg-dodatnich: 3–4% dla pegNF α , 1% dla lamiwudyny, 0% dla adefowiru, 2% dla entekawiru, 0% dla telbiwudyny, i 3% dla tenofowiru; u pacjentów HBeAg-ujemnych we wszystkich przypadkach wyniosły 0%.

Entekawir i tenofowir są silnymi inhibitorami HBV i mają wysoką barierę oporności, stąd powinny być stosowane jako monoterapia pierwszej linii. Adefowir jest droższy niż tenofowir, mniej skuteczny i powoduje większe odsetki oporności.

Dwie różne strategie leczenia są dostępne dla pacjentów HBeAg-dodatnich i HBeAg-ujemnych: terapia o ograniczonym czasie trwania za pomocą pegINF α (pacjenci HBeAg(+) i HBeAg(-)) lub AN (pacjenci HBeAg(-), u których w trakcie leczenia wystąpi serokonwersja HBe) (w celu osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej) i terapia długoterminowa za pomocą AN (pacjenci, którzy nie mogą osiągnąć stałej odpowiedzi i wymagają przedłużonego leczenia: HBeAg(+), którzy nie osiągnęli serokonwersji HBe i HBeAg(-)). Tenofowir i entekawir są zalecane jako leki pierwszego rzutu, bezpieczeństwo i tolerancja w długim okresie stosowania tych leków pozostają nieznane. [AW- 21]

Australian and New Zealand, Chronic Hepatitis B (CHB) Recommendations, 2008

AN zatwierdzone do stosowania w pierwszej i drugiej linii terapii w Australii i Nowej Zelandii to lamiwudyna, telbiwudyna, adefowir, entekawir i tenofowir. Tenofowir jest zalecany do stosowania u chorych:

- Australia: dorośli z objawami czynnej replikacji wirusa i aktywnym zapaleniem wątroby,

- Nowa Zelandia: dorośli pacjenci.

Terapia pacjentów HBeAg(±): terapia pierwszej linii: pegINF lub AN, przy wyborze należy wziąć pod uwagę wiek pacjenta, zaawansowanie choroby i tolerancję działań niepożądanych (preferowane są: tenofowir, entekawir i pegINF, lamiwudyna i telbivudyna nie są zalecane ze względu na duże ryzyko oporności)

Oporność na terapię tenofowirem nie została opisana u pacjentów z WZW-B, i nie są znane odsetki pacjentów, których to dotyczy. [AW- 22]

Canadian Consensus Guidelines, Management of chronic hepatitis B, czerwiec 2007

Terapia za pomocą INF-alfa jest zalecana u osób z HBeAg(+) przez okres 16-24 tygodni. Terapia PegIFN-alfa jest zalecana u osób z HBeAg(+) przez 24-48 tygodni, oraz u osób z HBeAg(-) przez 1 rok. Terapia lamiwudyną zalecana jest u pacjentów z małą ilością wirusów (poniżej 2x10⁶ IU/mL, w większości HBeAg(-)). Jeśli stężenie HBV DNA po 6 miesiącach leczenia jest większe niż 60 IU/mL zaleca się zmianę terapii na entekawir lub dodanie adefowiru. Terapia adefowirem jest zalecana jako terapia podstawowa w leczeniu osób z małą ilością wirusów (poniżej 2x10⁶ IU/mL), w większości HBeAg(-). Jeśli ich stężenie nie spada poniżej 200 IU/mL pod koniec pierwszego roku terapii, zaleca się zmianę na analog pirymidyny lub tenofowir. Entekawir jest skuteczną podstawową formą leczenia w terapii wszystkich pacjentów bez względu na liczbę wirusów, z uwagi na to, że jest najsilniejszym dostępnym lekiem i jest związany z niskim odsetkiem wystąpienia oporności. Telbivudyna jest zalecana jako terapia podstawowa u wszystkich pacjentów, również tych z wysoką liczbą wirusów powyżej 200 000 IU/mL; jednakże ze względu na ryzyko wystąpienia oporności, skuteczność terapii powinna być oceniana po 6 miesiącach. Jeśli po tym okresie stężenie HBV DNA jest większe niż 60 IU/mL, terapia powinna być zmieniona. Lamiwudyna nie powinna być stosowana w monoterapii pacjentów z HBeAg(+). [AW-23]

Prescrire, Management of chronic hepatitis B, 2007

Lamiwudyna lub adefowir są zalecane jako podstawowa terapia dla osób z HBeAg(-), jeśli działania niepożądane związane z zastosowaniem pegINF są dużym problemem dla pacjenta. Stosowanie lamiwudyny wiąże się z mniejszą skutecznością w porównaniu z adefowirem, z kolei nie wiadomo wiele o długofalowym wpływie terapii adefowirem oraz wystąpieniu możliwych działań niepożądanych. W przypadku niepowodzenia terapii adefowirem i lamiwudyną, zaleca się zastosowanie entekawiru (Baraclude), (badania kliniczne wskazują na jego większą skuteczność w porównaniu z lamiwudyną, stwierdzono także na podstawie badań na zwierzętach, że posiada właściwości kancerogenne), jednakże brak jest wystarczających danych na temat powodowanych przez niego działań niepożądanych. W przypadku telbivudyny (Sebivo, Novartis) według wytycznych nie oferuje ona korzyści w porównaniu z lamiwudyną, ponadto przeprowadzono tylko jedno badanie RCT, które nie uznano za wystarczający dowód, aby stwierdzić, że lamiwudyna powinna pozostać podstawową formą terapii. Tenofowir (Viread) okazał się bardziej skuteczny niż adefowir w zakresie redukcji wirusów, jednakże brak jest danych na temat jego długofalowego stosowania, jego stosowanie jest związane z licznymi działaniami niepożądanymi (zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, demineralizacją, bólem i złamaniami kości, nefrotoksycznością). PegINF-alfa 2a jest równie skuteczny jak INF-alfa 2a, jednak zwiększa ryzyko wystąpienia neutropenii. PegINF-alfa 2a jest skuteczniejszy od lamiwudyny w monoterapii trwającej 48 tygodni. [AW-24]

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francja: Haute Autorite de Sante (HAS) Transparency Committee – 8 lipca 2009

Na wniosek firmy Gilead Sciences dotyczący rozszerzenia finansowania leku Viread (tenofowir) o nowe wskazanie, tj. u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu (dotychczas lek ten finansowany był tylko w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi u dorosłych pacjentów zakażonych HIV), Transparency Committee wydał rekomendację pozytywną odnośnie włączenia preparatu

VIREAD 245 mg (tenofowir) na listę leków refundowanych w ramach Ubezpieczenia Narodowego oraz na listę leków zatwierdzonych do użytku w szpitalach w nowym wskazaniu, w dawce zarejestrowanej.

Poziom refundacji: 65% (w zapaleniu wątroby typu B)

1. Rzeczywista korzyść:

- 1) Zapalenie wątroby typu B jest pospolitą chorobą wirusową, która może zagrażać życiu.
- 2) Produkt jest przeznaczony do stosowania w ramach terapii leczniczej.
- 3) Stosunek skuteczności do efektów niepożądanych w odniesieniu do tego produktu jest wysoki.
- 4) Produkt może być stosowany w pierwszej lub w drugiej linii leczenia.
- 5) Istnieją alternatywne produkty lecznicze.
- 6) Korzyść dla zdrowia publicznego:

Zapalenie wątroby typu B stanowi niskie obciążenie dla zdrowia publicznego we Francji (< 3000 DALY utraconych/ rok zgodnie z szacunkami WHO). Walka z wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C jest priorytetem zdrowotnym, zaś poprawa jakości opieki zdrowotnej i jakości życia u osób z tymi chorobami stanowi jeden ze strategicznych celów Narodowego Planu walki z zapaleniem wątroby typu B na lata 2009-2012 „Plan National de Lutte contre les Hepatites B et C, 2009-2012”. W świetle dostępnych danych klinicznych oraz wytycznych klinicznych (wytyczne EASL z 2009 rekomendują stosowanie interferonu alfa, entekawiru i tenofowiru w I-liniowym leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B), można oczekiwać, że produkt leczniczy Viread może mieć niski wpływ na chorobowość i śmiertelność populacji.

2. Poprawa rzeczywistych korzyści

U dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem wątroby typu B oraz wyrównaną chorobą wątroby, tenofowir (VIREAD) charakteryzował się większą skutecznością w porównaniu z adefowirem, rzadszym występowaniem oporności wirusa oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa z wyjątkiem częstości występowania nudności, biegunki i bólów brzucha. W związku z powyższym Komitet uznał, że VIREAD wykazuje umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści (poziom III) w porównaniu z adefowirem.

3. Zastosowanie terapeutyczne

Celem leczenia przeciwwirusowego w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B jest osiągnięcie szybkiego i znacznego spadku wirerii i zatrzymanie namnażania wirusa, a następnie utrzymanie tej kontroli wirusologicznej w długim okresie czasu. Kontrolą wirusologiczną umożliwia redukcję poziomu aktywności martwiczo-zapalnej w wątrobie.

W ostatnim czasie, w roku 2009, European Association for the Study of the Liver (EASL) wydało rekomendacje kliniczne.

4. Populacja docelowa

Populację docelową, która odniesie największą korzyść z leczenia tenofowirem, stanowią osoby dorosłe, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia.

Rozpowszechnienie antygeny HBs, markera przewlekłego WZW B we Francji w 2004 roku szacuje się na poziomie 0,65% populacji ogólnej lub u 280 821 osób, z których tylko 44,8% jest świadomych tego statusu, jest to 126 000 osób skłonnych do podjęcia leczenia. Leczenie WZW B dotyczy tylko tych pacjentów, u których choroba jest aktywna (30% wszystkich pacjentów), tj. około 40 000 osób. [AW-25]

Wielka Brytania: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), “Tenofivir disoproxil for the treatment of chronic hepatitis B”, NICE technology appraisal guidance 173 – lipiec 2009

Niniejsze wytyczne opracowano przy zastosowaniu procedury oceny pojedynczych technologii, tzw. „single technology appraisal process”. Wytyczne nie mają zastosowania u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, u których także stwierdzono zapalenie wątroby typu C, typu D lub HIV.

Tenofowir, w zakresie w jakim jest dopuszczony do obrotu, jest rekomendowany jako opcja w leczeniu osób z przewlekłym, HBeAg- pozytywnym lub HBeAg - negatywnym zapaleniem wątroby typu B, u których wskazane jest leczenie przeciwwirusowe.

Komitet wziął pod uwagę dowody naukowe przekazane przez producenta tenofowiru oraz recenzję tego opracowania przygotowaną przez Evidence Review Group, jak również inne dostępne dane odnośnie skuteczności klinicznej oraz efektywności kosztowej tenofowiru, natury stanu zdrowia oraz opinii osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, osób je reprezentujących oraz ekspertów klinicznych. Brano również pod uwagę efektywne stosowanie środków NHS. Rozważano opcje terapeutyczne dostępne dla pacjentów z WZW B w UK oraz dyskutowano poprzednie wytyczne NICE na ten temat. Komitet ocenił, że tenofowir mógłby być alternatywą dla innych leków przeciwwirusowych jako I linia terapii, w przypadku gdy nie można zastosować leczenia interferonem (z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji) lub jako II linia terapii, gdy cykl leczenia interferonem nie spowodował serokonwersji, lub wystąpiła oporność na inne leczenie przeciwwirusowe.

Przedyskutowano efektywność kliniczną tenofowiru w leczeniu przewlekłego WZW B. Na podstawie badań typu RCT uznano, że tenofowir jest skuteczniejszy od adefowiru przy ocenie drugorzędowych punktów końcowych. Następnie Komitet rozważał wyniki porównania pośredniego wykonanego metodą mixed-treatment comparison, wykonanego przez producenta leku celem porównania tenofowiru z entekawirem, lamiwudyną i adefowirem u osób z pozytywnym wynikiem testu na HBeAg oraz z wynikiem negatywnym. Odnotowano rozbieżności pomiędzy przedstawionym porównaniem pośrednim a badaniami RCT. Odniesiono się również do wskazanych przez Evidence Review Group słabych punktów przedstawionej przez firmę analizy, niemniej uznano, iż niedociągnięcia te nie były na tyle istotne, aby uniemożliwić wydanie decyzji w tej sprawie.

Przedyskutowano ograniczenia oraz stopień niepewności w zaprezentowanym modelu ekonomicznym. ICER oszacowany zarówno przez producenta, jak i Evidence Review Group, dla tenofowiru stosowanego w I linii leczenia zarówno u pacjentów z HBeAg, jak i bez HBeAg, wyniósł mniej niż £20 000/ QALY. Zauważono wprawdzie, że w modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki wątpliwej jakości porównania pośredniego, jakkolwiek stwierdzono, że efektywność tenofowiru jest co najmniej porównywalna z tą, którą zaprezentowano wcześniej dla innych obecnie rekomendowanych opcji terapeutycznych, tj. entekawiru, a dodatkowo koszt nabycia tenofowiru jest niższy. Na tej podstawie stwierdzono, że tenofowir w leczeniu pacjentów z obecnością antygeny HBeAg, jak również bez HBeAg, jest opcją kosztowo-efektywną.

Na podstawie komentarzy Evidence Review Group oraz opinii ekspertów uznano, że tenofowir ma podobny lub korzystniejszy profil oporności w okresie 1 roku leczenia w porównaniu z innymi dostępnymi opcjami stosowanymi w WZW B. Niemniej, zgodzono się, iż na podstawie dostępnych danych, nie można założyć, że ten niski odsetek występowania oporności na leczenie utrzyma się w długim okresie obserwacji. Ponadto dyskutowano możliwość stosowania tenofowiru w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwwirusowymi w celu zmniejszenia oporności na leczenie. Stwierdzono, że dowody naukowe wspierające taką strategię leczenia są dość ograniczone, a wytyczne kliniczne wskazują monoterapię entekawirem lub tenofowirem w I linii leczenia. Nie istnieją badania RCT, w których oceniano by efektywność tenofowiru w skojarzeniu z innymi lekami w I linii terapii. Potrzebne są również badania na temat występowania oporności na tego typu leczenie skojarzone w długoterminowym okresie obserwacji. Takie dane w chwili obecnej nie są dostępne. Zgodzono się, że w chwili obecnej tenofowir powinien być stosowany w monoterapii, jakkolwiek akceptowalne jest również stosowanie tenofowiru w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwwirusowymi, jednak tylko w wyjątkowych okolicznościach. [AW- 26]

Australia: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document – lipiec 2009

W lipcu 2009 podmiot odpowiedzialny po raz drugi złożył wniosek o rozszerzenie finansowania leku tenofovir (Viread) we wskazaniu: leczenie pacjentów z przeciwciałami HBeAg oraz bez przeciwciał HBeAg, zarówno tych wcześniej nieleczonych, jak i po wcześniejszej terapii z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B.

Wcześniejsza rekomendacja PBAC z listopada 2008 roku była pozytywna w przypadku pacjentów z WZW B i z obecnością HBeAg oraz nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów oraz negatywna we wskazaniu: leczenie pacjentów z WZW B po wcześniejszej terapii analogami nukleozydów z powodu braku przekonujących danych klinicznych na ten temat. [AW- 28]

W Australii, tenofovir znajduje się na liście leków finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu: leczenie pacjentów z infekcją HIV od października 2002 roku.

Po kolejnym złożeniu wniosku przez podmiot odpowiedzialny w 2009 r., PBAC wydał pozytywną rekomendację odnośnie rozszerzenia finansowania tenofoviru o dodatkowe wskazania. Decyzję uzasadniono minimalizacją kosztów w stosunku do entekawiru w dawce 0,5 mg u pacjentów z WZW B wcześniej nieleczonych oraz w stosunku do adefowiru 10 mg, u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe okazało się nieskuteczne.

PBAC ocenił, że istnieje potrzeba kliniczna wprowadzenia dodatkowej skutecznej terapii WZW B, w szczególności dla pacjentów HBeAg- negatywnych oraz, leczonych wcześniej lekami przeciwwirusowymi oraz odnotowano, że tenofovir jest często wymieniany w wielu międzynarodowych wytycznych jako leczenie WZW B. W opinii klinicysty, dotąd nie odnotowano wystąpienia oporności na leczenie tenofowirem. PBAC w odpowiedzi przyznał, że zaprezentowane dane są ograniczone, zaś w chwili obecnej nie planuje się przeprowadzenia stosownych badań z odpowiednimi komparatorami.

Podstawę ponownego wniosku producenta o rozszerzenie finansowania tenofoviru o pacjentów bez antygeny HBeAg wcześniej nieleczonych, stanowi porównanie ramienia jednego z badań RCT (0102), w którym stosowano tenofovir 300 mg oraz jednego z ramion innego badania (Lai 2006), w którym stosowano entekawir 0,5 mg. W badaniach tych nie było wspólnego komparatora, w oparciu o który można by było wykonać porównanie pośrednie. W związku z tym niepewność co do przedstawionych danych jest nawet większa niż we wniosku przedstawionym poprzednio, niemniej, mając do dyspozycji dane dostępne w chwili obecnej, jest to jedyna możliwa do wykonania analiza.

PBAC poprzednio stwierdził, że status HBeAg jest istotny zarówno przy ocenie zmiany efektu, jak również jest czynnikiem predykcyjnym dla oceny punktu końcowego. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny ponownie zaprezentował analizę, której założenia PBAC już wcześniej uznał za błędne, a w której bezpośredniego porównania tenofoviru z adefowirem dokonano poprzez syntezę danych z dwóch różnych RCT, doprowadzając do utraty randomizacji, oczywistej dysproporcji pomiędzy pacjentami z antygenem HBeAg pomiędzy ramionami oraz zbyt niskiej liczebności populacji z antygenem HBeAg. Stąd należy uznać, że dane dowodzące, że tenofovir jest skuteczny w porównaniu z odpowiednimi komparatorami pozostają niepewne z powodu ograniczeń dostępnych danych. Zaprezentowane we wniosku wyniki metaanalizy typu „mixed treatment comparison” (Dakin 2008) sugerowały, iż tenofovir jest skuteczny w leczeniu WZW B. Zgodnie z tym opracowaniem jest bardziej prawdopodobne, że poziom DNA wirusa HBV spadnie < 300 kopii/ml przy leczeniu tenofowirem w porównaniu z zarówno entekawirem, jak i adefowirem, zaś wynik jest istotny statystycznie. Niemniej z powodu zbyt małej liczby danych dla pacjentów z brakiem antygeny HBeAg, wyniki tej analizy post hoc są prawdopodobnie zdominowane przez efekt leczenia wśród osób z obecnym HBeAg.

Niemniej jednak, pomimo wyżej wymienionych braków w danych, PBAC uznał, że tenofovir prawdopodobnie nie jest gorszy od entekawiru 0,5 mg u pacjentów wcześniej nieleczonych oraz od adefowiru 10 mg w leczeniu pacjentów wcześniej leczonych oraz że stanowi on ważną alternatywną opcję leczenia pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Tenofovir jest zarezerwowany do stosowania w ramach programu dla leków wysoko specjalistycznych („Section 100, Highly Specialised Drugs Program”). [AW-27]

Portugalia: INFARMED – luty 2009

Podobnie jak entekawir, tenofowir jest rekomendowany do stosowania w pierwszej linii leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych, u których preferowane jest leczenie analogami nukleozydów. Oceniono, że leczenie tenofowirem stanowi terapeutyczną wartość dodaną w stosunku do dotychczasowego schematu leczenia, ze względu na zbliżony do entekawiru efekt terapeutyczny przy ocenie zarówno pierwszorzędowych jak i drugorzędowych punktów końcowych, zarówno u pacjentów HBeAg+, jak i HBeAg -, w szczególności z niską szansą wystąpienia oporności, a także dlatego, że jest on lekiem szczególnie istotnym dla pacjentów z przewlekłą infekcją HBV (zwłaszcza tych z wcześniejszą opornością na lamiwudynę i entekawir), oraz z współistniejącym zakażeniem HIV. Koszt leczenia tenofowirem jest niższy od kosztu stosowania leku wskazanego jako komparator, tj. entekawiru. [AW-29]

Kanada: The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) – luty 2009

CEDAC rekomenduje finansowanie tenofowiru w leczeniu przewlekłego WZW typu B u pacjentów z marskością wątroby udokumentowaną radiologicznie lub na podstawie badań histologicznych, oraz u których stężenie DNA wirusa HBV przekracza 2000 IU/ml, następująco uzasadniając swoją decyzję:

1. W 2 badaniach z randomizacją, leczenie tenofowirem prowadziło do znamiennej statystycznie supresji wirusa u pacjentów HBeAg- oraz HBeAg+ w porównaniu z adefowirem. Odpowiedź na leczenie potwierdzona w badaniach histologicznych była podobna w obu grupach: tenofowiru i adefowiru.
2. W trakcie fazy z randomizacją w badaniach z tenofowirem, nie odnotowano przypadków wystąpienia oporności na tenofowir u pacjentów nieleczonych wcześniej analogami nukleozydów, jak również wśród osób wcześniej przyjmujących tego typu terapię, natomiast w czasie trwania 96-tygodniowej fazy badania, bez zaślepienia odnotowano tylko dwa przypadki wystąpienia oporności na leczenie.
3. Roczny koszt terapii tenofowirem w dawce 300 mg/dzień wynosi \$6,109 w porównaniu z \$1,865 w przypadku terapii lamiwudyną. Wnioskodawca przekazał analizę ekonomiczną opartą na metaanalizie typu „mixed treatment comparison”, w której oszacowany ICUR wyniósł \$48 700 u pacjentów nieleczonych wcześniej analogami nukleozydowymi, z marskością wątroby oraz w 10-letnim horyzoncie czasowym dla schematu leczenia w którym tenofowir stosowany jest po leczeniu lamiwudyną w porównaniu z lamiwudyną, po której następuje leczenie wspomagające. dla pacjentów bez marskości wątroby. Dla identycznego schematu leczenia, współczynnik ICUR wyniósł \$96 300. [AW-30]

Szkocja: Scottish Medicines Consortium (SMC) – czerwiec 2008

Tenofowir (Viread) został zaakceptowany do użytku w ramach NHS Scotland w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B u dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia.

Wykazano, że tenofowir jest znamienne bardziej skuteczny od innych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy przy ocenie całkowitej złożonej odpowiedzi na leczenie (wirologicznej i histologicznej) u pacjentów z WZW B HBeAg + i HBeAg-. [AW-31]

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W chwili obecnej tenofovir nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w wnioskowanym wskazaniu. Jest natomiast finansowany w leczeniu pacjentów z HIV w ramach programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” na lata 2010 – 2011. [AW-2]

Finansowane są natomiast 3 analogi nukleozydowe (adefowir, entekawir, lamiwudyna). Poniżej w tabeli przedstawiono ceny AN za analizą ekonomiczną podmiotu odpowiedzialnego.

Nazwa	Dawka dobową	Koszt [PLN] / dawka dobową
Tenofovir Disoproxil	245 mg	
Adefowir Dipivoxil	10 mg	79,21
Entekawir	1 mg	66,65
Lamivudinum	100 mg	9,80

[AW-9]

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Poniżej w tabeli zestawiono odnalezione informacje dotyczące finansowania tenofoviru w innych krajach (stan na dzień 25.05.2011r.)

Państwo	Poziom refundacji	Cena 300mg x 30	Źródło
Australia	97% (szpital publiczny i prywatny)	\$ 966,20 (szpital)	http://www.pbs.gov.au/medicine/item/6358P-9563H [AW-32]
Czechy	100% po nieudanej terapii peg-INF	8250,00 Kč	http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php [AW-33]
Dania	Brak informacji	4340,70 kr	http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx [AW-34]
Finlandia	Brak refundacji	566,96 €	http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en [AW-35]
Francja	100%	375,85 €	http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI [AW-36]
Grecja	refundowany	239,52 € (szpital)	http://www.eof.gr/web/guest/search [AW-37]
Nowa Zelandia	refundowany	\$ 531,00	http://www.pharmac.govt.nz/Schedule [AW-38]
Słowacja	100%	11857,29 SKK	http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-database-registrovaných-liekov [AW-39]
Szwecja	refundowany	~ 3909 kr	http://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen [AW-40]
Szwajcaria	refundowany	645,70CHF	http://www.kompendium.ch/Search.aspx?lang=fr [AW-41]

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport złożony wraz z wnioskiem o finansowanie ze środków publicznych, oraz dodatkowo wykonano wyszukiwania własne.

6.1.1. Kompletność dowodów naukowych

Na podstawie strategii wyszukiwania oraz listy tytułów i streszczeń przygotowanej przez analityka Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej [AW-42, 43, 44, 45, 46], dokonano wyszukiwania własnego oraz selekcji badań pierwotnych i wtórnych. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych pierwotnych badań klinicznych, które zgodnie z przedstawionymi kryteriami włączenia badań do analizy powinny być zostać uwzględnione w przekazanym przez podmiot odpowiedzialny opracowaniu. Odnaleziono natomiast jedno opracowanie wtórne – przegląd systematyczny, których włączenie do analizy należało rozważyć ww. analizie skuteczności (szczegółowy opis w rozdz. 6.1.3.1.2). Odnaleziono również dodatkowe opracowania wtórne (Khungar 2010; Prescrire 2008, 2010) na temat oceny bezpieczeństwa, które dokładniej omówiono w rozdziale 6.1.3.2.2.

6.1.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Ocena wiarygodności i ograniczenia analizy.

- Odnaleziono tylko dwa badania pierwotne, w których tenofowir bezpośrednio porównywano z adefowirem. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tenofowir z drugim z komparatorów – entekawirem;
- Z dostarczonej aktualizacji analizy usunięto dwa dodatkowe potencjalne komparatory dla tenofowiru: lamiwudynę oraz placebo;
- Przeprowadzone porównanie pośredniego tenofowiru z entekawirem, cechuje niższa wiarygodność w stosunku do porównań bezpośrednich, opartych na badaniach klinicznych z randomizacją.
- W obydwu badaniach klinicznych (tenofowir vs adefowir) pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy, obejmujący co najmniej 2-punktową redukcję nasilenia zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella, przy braku pogorszenia parametrów zwłóknienia wątroby w tej skali oraz przy jednoczesnej redukcji poziomu HBV DNA w osoczu poniżej 400 kopii/ml.
- Ocenie poddano także następujące punkty końcowe: serokonwersja HBeAg, utrata HBsAg, zanik HBV DNA, normalizacja ALT, poprawa histologiczna, niemniej nie przedstawiono definicji tych punktów;
- Zarówno porównanie bezpośrednie, jak i pośrednie oparto na drugorzędowych punktach końcowych, gdyż tylko takie oceniano we włączonych do analizy badaniach. Niemniej nie podjęto próby poszukiwania badań o niższej wiarygodności, w których oceniano istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak śmiertelność, rak wątrobowokomórkowy, marskość wątroby;
- Dodatkowym ograniczeniem porównania pośredniego jest włączanie badań o niskiej i bardzo niskiej jakości (1 i 2 punkty w skali Jadad);
- Okres obserwacji zarówno w porównaniu bezpośrednim, jak i porównaniach pośrednich nie przekraczał 48-52 tygodni, stąd na podstawie przedstawionej analizy nie można wyciągać wniosków odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa tenofowiru w dłuższych okresach obserwacji. Autorzy nie zdecydowali się na poszukiwanie badań obserwacyjnych o niższej wiarygodności, za to o dłuższych okresach obserwacji;

- nie dość jasno opisano metodę przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa dla porównania tenofowir vs adefowir, tj. nie podano czy uzyskane wyniki są efektem przeprowadzenia metaanalizy, czy też uzyskano je w inny sposób.

Przedstawiona analiza efektywności klinicznej nie jest zgodna z Wytycznymi AOTM w poniższym zakresie:

- w analizie nie porównywano efektywności eksperymentalnej z efektywnością praktyczną, nie podano również informacji czy poszukiwano danych na temat efektywności praktycznej;
- nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień;
- nie wykonano zestawienia zawierającego charakterystykę każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego zgodnie z pkt. 3.1.5 Wytycznych. Informacje wymagane w wytycznych umieszczono częściowo w Aneksie (można je odnaleźć w kilku różnych zestawieniach), niemniej również w tym miejscu, nie odnaleziono informacji na temat sponsorów badań oraz szczegółów stosowanych interwencji (np. nie podano dawkowania);
- nie wszystkie zestawienia umożliwiały porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego zgodnie z pkt. 3.2.1 Wytycznych. Brakuje wielkości prób dla każdej interwencji oraz liczb pacjentów, u których stwierdzono osiągnięcie punktu końcowego (takie zestawienia można znaleźć dopiero w aneksie).
- przedstawiona dyskusja dotycząca dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników nie jest zgodna z punktem 3.5.2 Wytycznych, gdyż nie omówiono wyników na tle rezultatów innych analiz. [AW-47]

6.1.3. Wyniki

6.1.3.1. Efektywność kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Celem dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa tenofowiru (TDF) w porównaniu z adefowirem (ADV) i entekawirem (ETV) u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B.

Populację badaną w analizie stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, którzy spełniali co najmniej 2 spośród następujących kryteriów kwalifikacji do leczenia przeciwwirusowego:

- poziom replikacji HBV DNA < 2 000 IU/ml (około 104 kopii/ml) u osób HBeAg(-) lub < 20 000 IU/ml u osób HBeAg(+),
- aktywność ALT powyżej górnej granicy normy w >3 oznaczeniach w okresie od 3 do 12 miesięcy,
- przewlekłe zmiany histologiczne w wątrobie, potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby.

Ocenianą interwencję stanowił tenofowir, zaś komparatorami były adefowir i entekawir. Wybór komparatorów uzasadniono faktem, iż kryteria włączenia do programu leczenia tenofowirem będą analogiczne, jak w przypadku entekawiru i adefowiru. Ponadto, w związku z planowanym porównaniem pośrednim oprócz badań bezpośrednio porównujących tenofowir z wyszczególnionymi powyżej komparatorami, poszukiwano również prób klinicznych, w których adefowir i entekawir porównywano z lamiwudyną, placebo lub z brakiem leczenia, badań oceniających te preparaty względem schematów złożonych oraz badań dotyczących porównania lamiwudyny z placebo, brakiem leczenia i z interwencjami złożonymi. Włączano badania równoległe z randomizacją oraz przeglądy systematyczne i metaanalizy.

Wśród kryteriów wykluczenia wymieniono: populację pacjentów po przeszczepach narządów oraz przyjmujących terapię immunosupresyjną, poddawanych chemioterapii, z koinfekcją HIV lub i HDV oraz bezobjawowych nosicieli HBV. Wyłączano badania, w których okres leczenia był krótszy niż 12 tygodni

oraz takie, w których nie podano definicji tzw. terapii standardowej, jeśli była ona stosowana w grupie kontrolnej.

W analizie streszczono wnioski czterech przeglądów systematycznych: Dakin 2010, Hynicka 2010, Jones 2009, Woo 2010. Dokładnej charakterystyki oraz założeń przyjętych w tych opracowaniach nie podano (W aneksie, do którego podano odwołanie przedstawiono wnioski z przeglądów systematycznych, do których nie włączono badań z tenofowirem). **Nie porównano i nie przedyskutowano również wyników wykonanej analizy z odnalezionymi przeglądami systematycznymi.**

Porównanie bezpośrednie: tenofovir vs adefowir

W wyniku przeglądu systematycznego badań odnaleziono 2 spełniające kryteria włączenia badania kliniczne z randomizacją. Charakterystykę tych prób klinicznych umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.

Charakterystyka opracowań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

RCT	Populacja	Interwencja badana	Interwencja kontrolna	Okres obserwacji	Jadad	Klasyfikacja badania	Sponsor
TDF-102 2008 [AW-48]	1) wiek: 18 – 69 r.ż. 2) HBsAg(+) ≥ 6 m-cy, HBeAg(-) z wyrównaną chorobą wątroby 3) zmiany martwiczo-zapalne ≥ 3 w skali Knodell 4) ALT > 1 x ULN ale < 10 x ULN 5) HBV DNA > 10 ⁵ kopii/ml 6) terapia jakimkolwiek AN < 12 tyg. albo terapia LAM lub FTC przynajmniej 12 tyg	Tenofovir (TDF) w dawce 300 mg (N=250)	Adefowir (ADV) w dacie 10 mg (N=125)	48 tyg.	4	IIA	nie podano w analizie
TDF-103 2008 [AW- 48]	1) wiek: 18 – 69 r.ż. 3) HBsAg(+) ≥ 6 m-cy, HBeAg(+) z wyrównaną chorobą wątroby 4) zmiany martwiczo-zapalne ≥ 3 w skali Knodell 5) ALT > 2 x ULN ale < 10 x ULN 6) HBV DNA > 10 ⁶ kopii/ml 7) terapia jakimkolwiek AN < 12 tyg.	Tenofovir w dawce 300 mg (N=176)	Adefowir w dacie 10 mg (N=90)	48 tyg.	4	IIA	nie podano w analizie

W obydwu badaniach klinicznych pierwszorzędowym punktem końcowym był punkt złożony, obejmujący poprawę histologiczną (co najmniej 2-punktowa redukcja nasilenia zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella, przy braku pogorszenia parametrów zwłóknienia wątroby w tej skali) oraz redukcję poziomu HBV DNA w osoczu poniżej 400 kopii/ml. Ponadto ocenie poddano następujące punkty końcowe: serokonwersja HBeAg, utrata HBsAg, zanik HBV DNA, normalizacja ALT, poprawa histologiczna.

Ponieważ w jednym z badań uczestniczyli pacjenci bez HBeAg, zaś do drugiego zakwalifikowano osoby z HBeAg, w niniejszej analizie wyniki obydwu badań przedstawiono oddzielnie. Niemniej na potrzeby porównania pośredniego w analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki metaanalizy łącznej liczbą pacjentów z obu badań.

Tabela 3.

Ocena skuteczności. Wyniki porównania bezpośredniego: tenofovir vs adefowir

Punkt końcowy	Badanie/ Populacja	N	TDF	ADV	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			odsetek	odsetek		
I-rzędowy punkt końcowy	TDF-102/ HBeAg (-)	375	71	49	2,54 (1,63; 3,97)	5 (4; 9)
	TDF-103/ HBeAg (+)	266	66	12	13,55 (6,72; 27,34)	2 (2; 3)
Serokonwersja HBsAg	TDF-102/ HBeAg (-)	375	0	0	ND	ND
	TDF-103/ HBeAg (+)	233	21	18	1,25 (0,65; 2,50)	ND
Utrata HBsAg	TDF-102/ HBeAg (-)	375	0	0	ND	ND
	TDF-103/ HBeAg (+)	240	3	0	5,91(0,32; 108,24)	ND
Zanik HBV DNA	TDF-102/ HBeAg (-)	375	93	63	7,98 (4,33; 14,72)	3 (2; 20)
	TDF-103/ HBeAg (+)	266	76	13	20,74 (10,30; 41,75)	1,6 (1,4; 1,9)
Normalizacja ALT	TDF-102/ HBeAg (-)	354	76	77	0,95 (0,56; 1,61)	ND
	TDF-103/ HBeAg (+)	259	68	54	1,78 (1,05; 3,02)	8 (4; 88)
Poprawa histologiczna	TDF-102/ HBeAg (-)	375	72	69	1,19 (0,74; 1,90)	ND
	TDF-103/ HBeAg (+)	266	74	68	1,38 (0,79; 2,42)	ND

Wykazano, iż szansa wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego, (którym była co najmniej 2-punktowa redukcja nasilenia zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella, przy braku pogorszenia parametrów zwłóknienia wątroby w tej skali, przy jednoczesnej redukcji poziomu HBV DNA w osoczu poniżej 400 kopii/ml) była znamienne większa w grupie tenofoviru w porównaniu z adefowirem, zarówno w populacji HBeAg-dodatniej: OR = 13,55 (95% CI: 6,72; 27,34), jak i HBeAg-ujemnej: OR = 2,54 (95% CI: 1,63; 3,97).

Znamienną przewagę tenofoviru nad adefowirem wykazano również w obydwu populacjach, przy ocenie zaniku HBV DNA. Iloraz szans wyniósł 20,74 (95% CI: 10,30; 41,75) w populacji HBeAg-dodatniej oraz OR = 7,98 (95% CI: 4,33; 14,72) u osób bez HBeAg. Wśród pacjentów z HBeAg (+) również szansa normalizacji ALT była istotnie większa w grupie tenofoviru w porównaniu z adefowirem: OR = 1,78 (95% CI: 1,05; 3,02). W tej grupie pacjentów u osób leczonych tenofowirem częściej w porównaniu z osobami leczonymi adefowirem odnotowywano występowanie zaniku antygeny HBs (p = 0,02). W populacji HBeAg-ujemnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic przy ocenie powyższych punktów końcowych. W żadnej z analizowanych populacji, nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy opcjami terapeutycznymi pod kątem oceny poprawy histologicznej.

W grupie z tenofowirem nie odnotowano mutacji warunkujących lekooporność na ten lek, zaś w grupie adefowiru stwierdzono łącznie 4 przypadki tego typu mutacji.

Zaobserwowane w wyniku analizy stosunkowo większe korzyści z leczenia tenofowirem u pacjentów HBeAg-dodatnich, można prawdopodobnie tłumaczyć niższą skutecznością adefowiru w tej populacji w porównaniu z populacją HBeAg-ujemną. Skuteczność tenofoviru wydaje się być porównywalna w obu podgrupach.

Porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań RCT, w których bezpośrednio porównywano tenofovir z entekawirem, zdecydowano się wykonać porównanie pośrednie metodą bayesowską, tzw. Mixed Treatment Comparison

(MTC), która pozwala na porównanie dwóch interwencji (A i C) poprzez wspólny komparator (B), jak również uwzględnia informacje pochodzące z badań porównujących interwencje A i C z innymi komparatorami niż B.

Poszukiwano badań RCT, w których zarówno ocenianą interwencją (tenofovir), jak i obydwa komparatory (adefowir i entekawir) porównywano z innymi analogami nukleozydowymi lub placebo. Dwa spośród tych badań, w których tenofovir porównywano z adefowirem, zostały uwzględnione również w porównaniu bezpośrednim, którego wyniki opisano powyżej. Odnaleziono 30 badań klinicznych z randomizacją (łącznie 54 publikacji), spośród których 28 były badaniami dwuramiennymi, a 2 badaniami trójramiennymi. Wyniki wyszukiwania badań dla poszczególnych porównań przedstawiono poniżej:

- tenofovir (TDF) vs adefowir (ADV) – 2 badania,
- adefowir (ADV) vs placebo (PLC) – 3 badania,
- adefowir (ADV) vs adefowir (ADV) + lamiwudyna (LAM) – 5 badań,
- adefowir (ADV) vs entekawir (ETV) – 1 badanie,
- adefowir (ADV) vs lamiwudyna (LAM) – 1 badanie,
- entekawir (ETV) vs placebo (PLC) – 1 badanie,
- entekawir (ETV) vs lamiwudyna (LAM) – 8 badań,
- lamiwudyna (LAM) vs PLC/brak terapii – 8 badań,
- lamiwudyna (LAM) vs lamiwudyna (LAM) + adefowir (ADV) – 3 badania.

Jakość większości włączonych badań oceniono na 4 lub 3 punkty w skali Jadad. Osiem prób klinicznych cechowało się niską jakością (2 punkty w skali Jadad), z których dwa dotyczyły porównania entekawiru z lamiwudyną, jedno adefowiru z entekawirem, jedno lamiwudyny z placebo. Cztery próby, ocenione na 1 punkt w skali Jadad dotyczyły porównania adefowiru z terapią skojarzoną adefowirem oraz lamiwudyną.

Na podstawie odnalezionych badań, autorom udało się przeprowadzić porównanie pośrednie metodą MTC zarówno w homogennej populacji z obecnością HBeAg, jak również w populacji łącznej (chorzy HBeAg(+) i HBeAg(-)). Ze względu na brak odpowiedniej ilości badań, nie powiodła się natomiast próba wykonania porównania pośredniego w populacji pacjentów HBeAg(-). Dodatkowo w każdej analizowanej populacji przeprowadzono odrębne porównania w podgrupach pacjentów bez lekooporności na lamiwudynę.

Przy ocenie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- serokonwersja w układzie HBeAg definiowana jako zanik HBeAg oraz wytworzenie przeciwciał anty-HBeAg),
- zanik HBV DNA w surowicy (próg detekcji 0 nie wyższy niż 1 000 kopii/ml),
- normalizacja aktywności ALT
- poprawa histologiczna w obrębie wątroby.

Okres obserwacji wyniósł 48-52 tygodnie. Wyniki zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 4.
Ocena skuteczności. Wyniki porównania pośredniego: tenofovir vs adefowir

Punkt końcowy	Ogólna liczba uwzględnionych badań	Populacja	OR (95% CI)
Serokonwersja HBsAg	14	HBeAg(+) ogółem	1,26 (0,64; 2,61)
		HBeAg(+) bez lekooporności	1,26 (0,64; 2,61)
Zanik HBV DNA	22	Populacja łączna	13,16 (3,21; 54,2)
		Populacja łączna bez lekooporności	13,00 (3,42; 51,94)
		HBeAg(+) ogółem	21,60 (1,67; 285,40)
		HBeAg(+) bez lekooporności	21,53 (2,82; 168,5)
Normalizacja ALT	19	Populacja łączna	1,30(0,28; 6,19)
		Populacja łączna bez lekooporności	1,30 (0,89; 1,88)
		HBeAg(+) ogółem	1,79 (0,15; 20,27)
		HBeAg(+) bez lekooporności	1,78 (1,05; 3,02)
Poprawa histologiczna	10	Populacja łączna	1,27(0,88; 1,81)
		Populacja łączna bez lekooporności	1,27 (0,88; 1,81)
		HBeAg(+) ogółem	1,39 (0,35; 5,50)
		HBeAg(+) bez lekooporności	1,38 (0,79; 2,40)

W porównaniu porównania pośrednim nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy tenofowirem oraz adefowirem w odniesieniu do serokonwersji w układzie HBeAg oraz poprawy histologicznej. W grupie z tenofowirem odnotowano znamienne większą w porównaniu z adefowirem szansę zaniku HBV DNA we wszystkich ocenianych populacjach. Iloraz szans wyniósł OR=13,15 (95% CI: 3,21; 54,2) w populacji łącznej, OR= 13,00 (95% CI: 3,42; 51,94) w populacji łącznej bez lekooporności na lamiwudynę, OR=21,60 (95% CI: 1,67; 285,40) wśród pacjentów z obecnością HBeAg oraz OR=21,53 (95% CI: 2,82; 168,50) w podgrupie pacjentów z HBeAg bez oporności na lamiwudynę. Przy ocenie normalizacji ALT istotną statystycznie różnicę, na korzyść tenofowiru odnotowano jedynie wśród pacjentów z HBeAg bez oporności na lamiwudynę: OR=1,78 (95% CI: 1,05; 3,02), zaś w pozostałych populacjach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 5.
Ocena skuteczności. Wyniki porównania pośredniego: tenofowir vs entekawir.

Punkt końcowy	Ogólna liczba uwzględnionych badań	Populacja	OR (95% CI)
Serokonwersja HBsAg	14	HBeAg(+) ogółem	1,80 (0,62; 5,29)
		HBeAg(+) bez lekooporności	1,68 (0,55; 5,17)
Zanik HBV DNA	22	Populacja łączna	9,55 (1,53; 76,98)
		Populacja łączna bez lekooporności	8,73 (1,22; 83,96)
		HBeAg(+) ogółem	11,24 (0,53; 324,57)
		HBeAg(+) bez lekooporności	9,22 (0,68; 164,64)
Normalizacja ALT	19	Populacja łączna	0,63 (0,08; 5,27)
		Populacja łączna bez lekooporności	0,65 (0,33; 1,29)
		HBeAg(+) ogółem	1,10 (0,06; 23,30)
		HBeAg(+) bez lekooporności	0,83 (0,37; 1,90)
Poprawa histologiczna	10	Populacja łączna	0,66 (0,33; 1,32)
		Populacja łączna bez lekooporności	0,75 (0,37; 1,51)
		HBeAg(+) ogółem	0,60 (0,06; 5,73)
		HBeAg(+) bez lekooporności	0,80 (0,32; 1,96)

W porównaniu pośrednim tenofowiru z entekawirem, nieistotne statystycznie wyniki odnotowano przy ocenie większości punktów końcowych, bez względu na to czy brano pod uwagę łączną populację z przewlekłym WZW B, czy też podgrupy pacjentów. Wyjątek stanowiła ocena zaniku HBV DNA, której szansa wystąpienia była znamienne większa w grupie z tenofowirem w porównaniu z entekawirem. Iloraz szans wyniósł 9,55 (95% CI: 1,53; 76,98) w łącznej populacji pacjentów oraz 8,73 (95% CI: 1,22; 83,96) w populacji pacjentów z opornością na lamiwudynę. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie odnotowano natomiast przy ocenie tego punktu końcowego w podgrupie pacjentów HBeAg(+) oraz osób z HBeAg i opornością na lamiwudynę. [AW-7]

6.1.3.1.2. Informacje z innych źródeł

W wyniku wyszukiwania własnego odnaleziono jeden dodatkowy przegląd systematyczny, którego nie uwzględniono w analizie dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny dla leku tenofowir: Zhao 2011. Nie odnaleziono żadnego dodatkowego badania pierwotnego, które powinno było zostać włączone do przedstawionej analizy, a które pominięto. Należy jednak przyjąć, że odnalezione opracowanie mogło być opublikowane po dacie ostatniego przeszukiwania podanej w dostarczonej analizie (1 czerwca 2010r.).

Do przeglądu oprócz badań włączonych także do przekazanej analizy efektywności klinicznej (TDF-102 2008; TDF 103 2008), włączono również 4 inne badania, które jednak nie spełniały kryteriów włączenia do analizy: 2 z nich przeprowadzono w populacji pacjentów, u których oprócz zakażenia HBV występowała również infekcja HIV (Lacombe 2008, Peters 2006), zaś w dwa pozostałe były próbami bez randomizacji. Do przeglądu włączono pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, definiowanym jako infekcja wirusowa przebiegająca z zapaleniem wątroby (aktywność ALT > 1,5 razy większa od górnej granicy normy) oraz replikacją wirusa (zdiagnozowaną metodą hybrydyzacji DNA lub PCR). We wszystkich próbach klinicznych tenofowir w dawce 300 mg/dzień bezpośrednio porównywano z adefowirem w dziennej dawce wynoszącej 10 mg. Ostatniego przeszukiwania baz danych dokonano w sierpniu 2010 r.

W opracowaniu Zhao 2011 nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą tenofowiru a adefowiru przy ocenie utraty HBsAg (ocenianej w wyniku metaanalizy łącznej liczby pacjentów z 2 badań), serokonwersji HBeAg (metaanaliza 3 badań) i normalizacji ALT (na podstawie 5 badań). Jedynie ocenione w metaanalizie łącznej liczby pacjentów z 3 badań, ryzyko supresji HBV DNA było 2,59 razy większe w grupie tenofowiru w porównaniu z adefowirem: RR= 2,59 (95% CI: 1,01; 6,67), a wynik był znamieny statystycznie. [AW-49]

Dodatkowo przeanalizowano starszą wersję analizy efektywności klinicznej, dostarczoną przez ówczesny podmiot odpowiedzialny, którym była firma Medagro. [AW-5] Istotną różnicą pomiędzy dostarczonymi analizami było uwzględnienie w starszej wersji dodatkowych komparatorów – lamiwudyny i placebo. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tenofowir z lamiwudyną lub placebo, porównań tych dokonano pośrednio, metodą MTC. Podsumowanie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.

Ocena skuteczności. Wyniki porównania pośredniego, na podstawie starszej wersji analizy podmiotu odpowiedzialnego: tenofowir vs lamiwudyna; tenofowir vs placebo.

Punkt końcowy	Populacja	TDF vs lamiwudyna	TDF vs placebo
		OR (95% CI)	
Serokonwersja HBeAg	HBsAg(+) ogółem	1,96 (0,68; 5,71)	3,38 (1,26; 9,39)
	HBsAg(+) bez lekooporności	1,72 (0,56; 5,26)	3,13 (1,16; 8,93)
Zanik HBV DNA	Populacja łączna	62,23 (9,81; 552,18)	572,41 (80,00; >10³)
	Populacja łączna bez lekooporności	42,11 (5,01; 563,70)	423,91 (58,86; >10³)
	HBsAg(+) ogółem	81,43 (3,12; 3047,85)	636,94 (21,42; >10³)
	HBsAg(+) bez lekooporności	41,41 (1,84; >10³)	349,77 (16,44; >10³)
Normalizacja ALT	Populacja łączna	2,15 (0,34; 15,96)	11,29 (1,72; 82,99)
	Populacja łączna bez lekooporności	1,05 (0,53; 2,05)	7,20 (4,22; 12,46)
	HBsAg(+) ogółem	3,22 (0,18; 64,72)	17,77 (0,95; 381,10)
	HBsAg(+) bez lekooporności	1,36 (0,61; 3,05)	9,20 (4,51; 18,82)
Poprawa histologiczna	Populacja łączna	1,17 (0,60; 2,25)	4,29 (2,54; 7,27)
	Populacja łączna bez lekooporności	1,17 (0,60; 2,26)	4,29 (2,54; 7,29)
	HBsAg(+) ogółem	1,26 (0,15; 10,39)	4,63 (0,67; 31,84)
	HBsAg(+) bez lekooporności	1,25 (0,54; 2,86)	4,60 (2,21; 9,53)

W porównaniu pośrednim tenofowiru z lamiwudyną nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie większości punktów końcowych. Jedynie szansa zaniku HBV-DNA w surowicy była istotnie większa w grupie tenofowiru w porównaniu z lamiwudyną we wszystkich ocenianych populacjach pacjentów. W populacji ocenianej łącznie (bez względu na status HBeAg oraz lekooporność) szansa zaniku HBV-DNA w grupie z tenofowirem była 62,23 razy większa od tej szansy w grupie lamiwudyny: OR = 62,23 (95% CI: 9,81; 552,18).

Tenofowir okazał się znamienne skuteczniejszy od placebo pod kątem wszystkich ocenianych punktów końcowych. Wyjątek stanowiła ocena normalizacji aktywności ALT oraz poprawy histologicznej w podgrupie pacjentów HBeAg (+), przy ocenie których wynik nie przekroczył progu statystycznej znamienności, choć szansa ich wystąpienia była wielokrotnie większa w grupie tenofowiru w porównaniu z placebo. [AW-5]

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

Wyniki porównania bezpośredniego: tenofovir vs adefowir

Oceny bezpieczeństwa tenofoviru w porównaniu z adefowirem dokonano na podstawie dwóch badań typu RCT, które włączono również do analizy skuteczności: TDF 102 2008 i TDF 103 2008. Wyniki za badaniem przedstawiono łącznie dla łącznej populacji pacjentów z obydwu prób klinicznych. Obliczone na tej podstawie przez autorów analizy ilorazy szans umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7.

Ocena bezpieczeństwa. Wyniki porównania bezpośredniego: tenofovir vs adefowir.

Punkt końcowy	Interwencja			Kontrola			OR (95% CI)
	N	n	odsetek	N	n	odsetek	
AE ogółem	426	317	74%	215	158	73%	1,05 (0,72; 1,52)
AE stopnia 2–4	426	128	30%	215	68	32%	0,93 (0,65; 1,32)
Ciężkie AE	426	27	6%	215	14	7%	0,97 (0,50; 1,89)
Ciężkie AE o potencjalnym związku z interwencją	426	7	2%	215	5	2%	0,70 (0,22; 2,24)
Wzrost aktywności ALT	426	6	1%	215	4	2%	0,75 (0,21; 2,70)
Małopłytkowość	426	1	0%	215	0	0%	1,52 (0,06; 37,45)
Toksyczna miopatia	426	0	0%	215	1	0%	0,17 (0,01; 4,13)
Utrata z badania z powodu AE	426	5	1%	215	3	1%	0,84 (0,20; 3,55)
Ból głowy	426	55	13%	215	30	14%	0,91 (0,57; 1,48)
Zapalenie nosogardzieli	426	42	10%	215	24	11%	0,87 (0,51; 1,48)
Nudności	426	40	9%	215	6	3%	3,61 (1,51; 8,65) NNH= 16 (10; 33)
Zmęczenie	426	36	8%	215	16	7%	1,15 (0,62; 2,12)
Ból górnej partii brzucha	426	30	7%	215	11	5%	1,40 (0,69; 2,86)
Ból pleców	426	30	7%	215	10	5%	1,55 (0,74; 3,24)
Biegunka	426	28	7%	215	11	5%	1,30 (0,64; 2,67)
Zawroty głowy	426	24	6%	215	7	3%	1,77 (0,75; 4,19)
Ból proceduralny	426	16	4%	215	12	6%	0,66 (0,31; 1,42)
Ból gardłowo-krtaniowy	426	15	4%	215	11	5%	0,68 (0,31; 1,50)
Infekcje górnych dróg oddechowych	426	13	3%	215	11	5%	0,58 (0,26; 1,33)
Zgon	426	0	0	215	0	0%	0,17 (0,01; 4,13)
Wzrost aktywności ALT stopnia 3*	426	13	3%	215	2	1%	3,35 (0,75; 14,99]
Wzrost aktywności ALT stopnia 4**	426	11	3%	215	4	2%	1,40 (0,44; 4,44)
Wzrost poziomu kreatyniny w surowicy o $\geq 0,5$ mg/dl	426	0	0%	215	1	0%	0,51 (0,01; 25,55)
Klirens kreatyniny < 50 ml/min	426	0	0%	215	0	0%	0,17 (0,01; 4,13)

* > 5 – 10 x ULN oraz 2 x wartość wyjściowa

** > 10 x ULN oraz 2 x wartość wyjściowa ALT

^wynik podany przez autorów analizy; wynik obliczony przez AOTM: OR= 3,35 (95% CI: 0,75; 30,83); NNH –statystycznie nieistotne

W analizie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą tenofowiru a adefowiru przy ocenie częstości występowania działań niepożądanych, ocenianych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz większości poszczególnych działań niepożądanych. Wyjątek stanowiła ocena nudności, które znamienne częściej występowały w grupie tenofowiru w porównaniu z adefowiem: OR=3,61 (95% CI: 1,51; 8,65); NNH = 16 (95% CI: 10; 33).

Wyniki porównania pośredniego: tenofowir vs adefowir

Tabela 8.

Ocena bezpieczeństwa. Wyniki porównania pośredniego: tenofowir vs adefowir.

Punkt końcowy	Ogólna liczba uwzględnionych badań	Populacja	OR (95% CI)
Działania niepożądane ogółem	10	Populacja łączna	1,05 [0,72; 1,52]
		Populacja łączna bez lekooporności	1,05 [0,72; 1,52]
Ciężkie działania niepożądane	11	Populacja łączna	0,98 [0,51; 1,97]
		Populacja łączna bez lekooporności	0,98 [0,51; 1,99]
Utrata pacjentów z powodu AE	13	Populacja łączna	0,88 [0,20; 4,57]
		Populacja łączna bez lekooporności	0,88 [0,06; 14,66]

W wyniku porównania pośredniego tenofowiru z adefowirem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi pod kątem częstości występowania działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, jak również utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 9.

Ocena bezpieczeństwa. Wyniki porównania pośredniego: tenofowir vs entekawir.

Punkt końcowy	Ogólna liczba uwzględnionych badań	Populacja	OR (95% CI)
Działania niepożądane ogółem	10	Populacja łączna	1,07 (0,46; 2,44)
		Populacja łączna bez lekooporności	1,11 (0,47; 2,61)
Ciężkie działania niepożądane	11	Populacja łączna	2,52 (0,57; 12,76)
		Populacja łączna bez lekooporności	1,65 (0,23; 13,10)
Utrata pacjentów z powodu AE	13	Populacja łączna	10,91 (0,88; 189,39)
		Populacja łączna bez lekooporności	30,34 (0,35; 3723,01)

Przy ocenie działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą tenofowiru a entekawiru. Niemniej jednak, należy zauważyć, że mimo iż wynik nie przekroczył progu statystycznej istotności, szansa wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych była wielokrotnie większa wśród pacjentów leczonych tenofowirem w porównaniu z osobami, które leczono entekawirem. Iloraz szans wyniósł 10,91 (95% CI: 0,88; 189,39) w populacji łącznej (bez względu na status HBeAg) oraz 30,34 (95% CI: 0,35; 3723,01). Również szansa wystąpienia ciężkich działań niepożądanych była 2,52 razy i 1,65 razy większa (odpowiednio w populacji łącznej i populacji bez stwierdzonej oporności na lamiwudynę) w grupie tenofowiru w porównaniu z szansą jaka istniała w grupie entekawiru. [AW-7]

6.1.3.2.2. Informacje z innych źródeł

Informacje z przeglądów systematycznych.

Odnaleziono jeden dodatkowy przegląd systematyczny (Khungar 2010), którego celem była ocena bezpieczeństwa analogów nukleoz(t)ydowych, w tym tenofowiru wśród pacjentów z przewlekłym WZW typu B.

Do przeglądu włączano badania oryginalne (bez względu na projekt, także te bez randomizacji), w których oceniano działania niepożądane analogów nukleoz(t)ydowych wśród pacjentów z WZW typu B (z lub bez koinfekcji HIV), z co najmniej 48-tygodniowym okresem obserwacji. W przypadku gdy dostępne było badanie fazy III, próby fazy II i I włączano tylko jeśli możliwe było uzyskanie z nich danych nie raportowanych w badaniach fazy III.

Odnaleziono 6 badań pierwotnych (Peters 2006, Bommel 2006, Santos 2006, Leemans 2008, Marcellin 2008, Tan 2009), z których dwa były badaniami z randomizacją (Marcellin 2008 i Peters 2006). Przy czym wyniki badania Marcellin 2008 zostały uwzględnione w analizach przekazanych przez podmiot odpowiedzialny dla tenofowiru, jako badania TDF-102 2008 i TDF-103 2008, zaś badanie Peters 2006 wykluczono ze względu na nieadekwatną populację (pacjenci z koinfekcją HIV). Pozostałe z włączonych opracowań stanowiły badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, zatem również nie były uwzględnione w analizach producenta.

W jednym z badań typu RCT (Peters 2006), do którego włączono 52 pacjentów z koinfekcją HBV i HIV, odnotowano dwa przypadki zgonów. Jedna osoba z grupy tenofowiru zmarła z nieznanych przyczyn w 57 tygodniu obserwacji podczas hospitalizacji, druga osoba, z grupy adefowiru zmarła w 48 tygodniu z powodu nowotworu wątroby. Toksyczny wpływ na parametry laboratoryjne odnotowano u 18 pacjentów z grupy tenofowiru i również u 18 osób z grupy adefowiru (u 3 osób z każdej grupy odnotowano hipofosfatemie), zaś u 3 osób leczonych tenofowirem wystąpiło zapalenie trzustki. Na podstawie drugiego z badań RCT (Marcellin 2008) stwierdzono częstsze występowanie nudności w grupie z tenofowirem w porównaniu z adefowirem. Odnotowano jeden przypadek wystąpienia raka wątrobowokomórkowego w grupie tenofowiru. W tej grupie nie odnotowano natomiast zaburzeń czynności nerek, czy też dysfunkcji kanalików nerkowych. Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obydwu porównywanych grupach (74% osób z grupy tenofowiru vs 73% w grupie adefowiru). Poważne działania niepożądane odnotowano u 6% osób leczonych tenofowirem i 7% osób z grupy adefowiru, zaś zwiększoną aktywność ALT obserwowano odpowiednio u 1% vs 2% osób. Tylko w jednym spośród włączonych badań obserwacyjnych (Tan 2009) o 260-tygodniowym okresie obserwacji odnotowano wystąpienie działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych tenofowirem: 3 pacjentów przerwało leczenie z powodu dysfunkcji nerek, odnotowano też redukcję eGFR o 22,19 ml/min/1,73 względem wartości wyjściowych ($p=0,023$). [AW-50]

Tenofowir wymieniany jest przez Prescrire wśród przeciwwirusowych leków nefrotoksycznych, takich jak: acyklowir, adefowir, cidfowir i walacyklowir. [AW-51]. Na podstawie dwóch badań porównujących tenofowir z adefowirem można stwierdzić, że działania niepożądane, wśród których przeważają zdarzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, biegunka, nudności), występują nieco częściej u osób z grupy tenofowiru (22,5%) w porównaniu z pacjentów z grupy adefowiru (18,1%). Z cytowanych badań wykluczano pacjentów u których klirens kreatyniny wynosił < 70 ml/min, a mimo to zaburzenia funkcjonowania nerek lub dróg moczowych (w tym hipofosfatemia) występowały u 6,5% pacjentów w grupie tenofowiru i 5,1% osób z grupy adefowiru. W związku z powyższym należy zachować szczególną ostrożność przy równoczesnym podawaniu innych leków nefrotoksycznych. Dodatkowo we wrześniu 2008 roku w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla tenofowiru pojawiła się informacja, że związane ze stosowaniem tenofowiru zaburzenia czynności kanalka bliższego nerki mogą prowadzić do zaburzeń funkcjonowania mięśni, w tym rabdomiolizy, hipokalemii oraz mogą mieć toksyczny wpływ na kości. Dodatkowo stwierdzono, że po początkowej redukcji replikacji wirusa, następował jej nawrót (1,6% w grupie tenofowiru vs 3,4% w grupie adefowiru). Chociaż nie stwierdzono występowania oporności na leczenie tenofowirem w wyniku mutacji wirusa, to należy mieć na uwadze ograniczone doświadczenie w stosowaniu tego leku. Nasilenia objawów zapalenia wątroby odnotowano u 2,6% pacjentów z grupy tenofowiru i 1,9% pacjentów leczonych adefowirem. Obserwowano także rzadkie przypadki występowania zapaleń trzustki oraz prowadzącej do zgonu kwasicy mleczanowej wśród pacjentów leczonych tenofowirem. W dalszym ciągu słabo udokumentowana jest kwestia związana z wpływem tenofowiru na kości w długim okresie obserwacji.

Niemniej, od września 2008 w CHPL znajduje się informacja, iż tenofowir może powodować bóle kości, osteomalację oraz złamania. Na podstawie powyższych danych Prescrire rekomenduje raczej stosowanie lamiwudyny lub adefowiru, w których stosowaniu lekarze mają większe doświadczenie, które mają korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż tenofowir. [AW-52]

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla tenofowiru podano szereg ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania tego preparatu:

- Należy zachować ostrożność podczas stosowania tenofowiru u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek;
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania tenofowiru u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy;
- Tenofowir może powodować niewydolność nerek, zaburzenie czynności nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconi'ego). Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania tenofowiru było badane tylko w bardzo ograniczonym stopniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$).
- U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia fumaranem tenofowiru dizoproksylu zaleca się obliczenie klirensu kreatyniny, monitorowanie czynności nerek (klirens kreatyniny i poziom fosforanów w surowicy), co cztery tygodnie podczas pierwszego roku, a następnie co trzy miesiące. U pacjentów z ryzykiem niewydolności nerek, w tym pacjentów, u których uprzednio podczas otrzymywania adefowiru dipiwoksylu wystąpiły objawy niepożądane ze strony nerek, należy rozważyć częstsze monitorowanie czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny $< 30 \text{ ml/min}$) stosowanie tenofowiru nie jest zalecane. Jeśli nie jest dostępne leczenie alternatywne, należy dostosować przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami i ściśle obserwować czynność nerek. Jeżeli u któregośkolwiek pacjenta otrzymującego fumaran tenofowiru dizoproksylu stężenie fosforanów w surowicy wynosi $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) lub, gdy klirens kreatyniny obniżył się do $< 50 \text{ ml/min}$, należy w ciągu jednego tygodnia powtórnie ocenić czynność nerek, w tym oznaczyć stężenie glukozy i potasu we krwi oraz stężenie glukozy w moczu. Jeśli u pacjenta klirens kreatyniny obniżył się do $< 50 \text{ ml/min}$ lub stężenie fosforanów w surowicy zmniejszyło się do $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$), należy również rozważyć przerwanie leczenia tenofowirem. Należy unikać podawania tenofowiru równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu (np. aminoglikozydy, amfoterycyna B, foskarnet, gancyklowir, pentamidyna, wankomycyna, cydofowir lub interleukina-2). Gdy nie można uniknąć równoczesnego stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu oraz środków o działaniu nefrotoksycznym, należy co tydzień kontrolować czynność nerek. O ile nie jest to wyraźnie konieczne, nie zaleca się równoczesnego stosowania białek nośnikowych hOAT 1 i 3 lub MRP 4, które są wydalane za pośrednictwem tej samej drogi nerkowej, jednak jeśli nie można tego uniknąć, należy co tydzień kontrolować czynność nerek.
- W przypadku podejrzewania lub stwierdzenia zmian w obrębie kości, należy przeprowadzić odpowiednią konsultację.
- Pacjenci z niewyrównaną czynnością wątroby i z > 9 punktami według klasyfikacji Childa-Pugha-Turcotte'a (CPT) mogą być bardziej narażeni na wystąpienie poważnych działań niepożądanych dotyczących wątroby lub nerek. Z tego względu w tej grupie pacjentów należy ściśle monitorować parametry dotyczące wątroby, dróg żółciowych oraz nerek.
- Po rozpoczęciu terapii przeciwwirusowej aktywność AlAT w surowicy może się zwiększyć u niektórych pacjentów. U pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby razem ze zwiększeniem aktywności AlAT w surowicy na ogół nie występuje zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy lub dekompensacja czynności wątroby. Pacjenci z marskością wątroby mogą być bardziej zagrożeni dekompensacją czynności wątroby wskutek zaostrzenia zapalenia wątroby i z tego powodu konieczne jest ich ściśle monitorowanie podczas leczenia. Zaostrzenia zapalenia wątroby zgłaszano również u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zaostrzenia

występujące po leczeniu są zazwyczaj związane ze zwiększeniem miana DNA HBV i w większości przypadków jak się wydaje, samoistnie ustępują. Zgłaszano jednak przypadki ciężkiego pogorszenia, w tym przypadki śmiertelne. Należy regularnie kontrolować czynność wątroby, zarówno pod względem stanu klinicznego, jak i wyników laboratoryjnych, przez przynajmniej 6 miesięcy po przerwaniu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. W razie konieczności może być uzasadnione wznowienie leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby lub marskością wątroby nie jest zalecane przerywanie leczenia, ponieważ zaostrzenie zapalenia wątroby po leczeniu może prowadzić do dekompensacji czynności wątroby. Zaostrzenia choroby wątroby są szczególnie poważne, a czasami śmiertelne, u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby.

- Podczas stosowania analogów nukleozydów zaobserwowano kwasicę mleczanową, zazwyczaj w połączeniu ze stłuszczeniem wątroby. Takiego ryzyka nie można również wykluczyć przy stosowaniu tenofoviru. Objawy wczesne (objawy nadmiar mleczanów) obejmują łagodne objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty oraz bóle brzucha), niespecyficzne pogorszenie samopoczucia, utratę łaknienia, utratę masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego [szybki i (lub) pogłębiony oddech] lub objawy neurologiczne (w tym osłabienie ruchowe). Kwasica mleczanowa ma wysoką śmiertelność i może występować razem z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek. Kwasica mleczanowa występowała zazwyczaj po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia. Jeśli pojawi się objawy nadmiar mleczanów oraz kwasica metaboliczna lub mleczanowa, postępujące powiększenie wątroby lub gwałtownie wzrastająca aktywność aminotransferaz, należy zaprzestać leczenia analogami nukleozydów. Należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów pacjentom (szczególnie otyłym kobietom) z powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia schorzeń wątroby i stłuszczenia wątroby (włączając w to przyjmowanie niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni interferonem alfa oraz rybawiryną mogą stanowić grupę szczególnego ryzyka. Pacjentów z grup podwyższonego ryzyka należy ściśle nadzorować.

Poniżej zestawiono działania niepożądane związanych z tenofowirem, na podstawie badań klinicznych oraz doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 10.

Podsumowanie informacji na temat działań niepożądanych na podstawie CHPL

Częstość występowania	Fumaran tenofoviru dizoproksylu
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	
Bardzo częste:	hipofosfatemia ¹
Niezbyt częste:	hipokaliemia ¹
Rzadkie:	kwasica mleczanowa ³
Zaburzenia układu nerwowego:	
Bardzo częste:	zawroty głowy
Częste:	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Bardzo częste:	biegunka, wymioty, nudności
Częste:	ból brzucha, rozdęcie brzucha, wzdęcia
Niezbyt częste:	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	
Częste:	zwiększona aktywność aminotransferaz
Rzadkie:	stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Bardzo częste:	wysypka
Rzadkie:	obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	
Niezbyt częste:	rabdomioliza, osłabienie mięśni
Rzadkie:	rozmiękanie kości (objawiające się bólem kości i rzadko przyczyniające się do złamań), miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:	
Niezbyt częste:	zwiększone stężenie kreatyniny
Rzadkie:	ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek, ostra martwica kanalików nerkowych, zaburzenia czynności kanalika bliższego (w tym zespół Fanconi'ego), zapalenie nerek (w tym ostre śródmiąższowe zapalenie nerek) ² , moczówka prosta pochodzenia nerkowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
Bardzo częste:	astenia
Częste:	zmęczenie

[AW-18]

6.2. Efektywność ekonomiczna

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono raport złożony wraz z wnioskiem o finansowanie ze środków publicznych, w tym wykonano wyszukiwania własne.

6.2.1. Kompletność dowodów naukowych

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych dowodów naukowych, które powinny być włączone do analizy ekonomicznej. Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, której założenia były częściowo podobne do założeń analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego (Dakin 2010), a której nie uwzględniono w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny.

6.2.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w zakresie następujących wymagań:

- nie przeprowadzono wielokierunkowej analizy wrażliwości. [AW-47]

Ograniczenia i poziom wiarygodności analizy:

- W modelu nie przedstawiono scenariuszy: optymistycznego, pesymistycznego i neutralnego (zgodnie z punktem 4.5 Wytycznych).
- Założony w modelu czas przerwania terapii po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie (1 rok – wspólny dla wszystkich preparatów) może być zbyt krótki w porównaniu z zaleceniami ChPL dla tenofoviru (patrz Tabela. Porównanie programu i zaleceń ChPL), a co za tym idzie – takie założenie mogło spowodować niedoszacowanie kosztów leczenia za pomocą tenofoviru.
- - ze względu na brak odpowiednich badań nie przeprowadzono porównania tenofoviru z entekawirem w populacji pacjentów HBeAg(-);

- nie przeprowadzono porównania tenofowiru z entekawirem i adefowirem w populacji pacjentów HBeAg(-) z opornością na lamiwudynę (założono na podstawie uzyskanych wyników, iż oporność na lamiwudynę ma niewielki wpływ na skuteczność leków antywirusowych, ponadto nie odnaleziono danych dot. punktów końcowych), parametr ten uwzględniono w analizie wrażliwości;

- nie wykonano przeglądu systematycznego badań obserwacyjnych, o dłuższych okresach obserwacji, stąd nie ma pewności, iż założenie o braku różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami odnośnie bezpieczeństwa oraz związane z tym założeniem nie uwzględnienie kosztów leczenia działań niepożądanych w analizie jest prawidłowe

Dodatkowo na wiarygodność przekazanej analizy miała wpływ cała lista czynników wymienionych przez samych autorów [AW-9, str. 141-144], z których najważniejsze to:

- „Badania włączone do analizy klinicznej, z których przyjęto dane dotyczące efektywności, obejmują populację pacjentów z WZW-B, w której średnio ok. 80% ma status HBeAg(+). Z tego względu w analizie głównej w populacji łącznej przyjęto założenie, że pacjenci z tej populacji leczeni są na podstawie zaleceń TPZ dotyczących populacji HBeAg(+). Jednak wyniki otrzymane dla populacji łącznej mogą się różnić od wyników otrzymanych w populacji HBeAg(+), ponieważ występują różnice w efektywnościach wyznaczonych na podstawie porównania pośredniego metodą MTC dla ocenianych populacji.”
- „Dane z badań włączonych do analizy klinicznej nie pozwoliły na uzyskanie efektywności poszczególnych interwencji z podziałem na pacjentów HBeAg(-) i HBeAg(+). Na podstawie przeprowadzonego porównania otrzymano efektywność leków w populacji łącznej pacjentów z WZW-B oraz pacjentów HBeAg(+). Brak efektywności leczenia dla populacji pacjentów HBeAg(-) pociąga za sobą wysoka niepewność uzyskanych wyników w populacji łącznej pacjentów z przewlekłym WZW-B z uwagi na to, że zostały one wygenerowane bez uwzględnienia wartości odsetka pacjentów HBeAg(-) w populacji łącznej.”
- Ze względu na ograniczoną liczbę badań włączonych do przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania metodą MTC, wyniki tego porównania charakteryzują się wysokim poziomem niepewności.
- „Odsetek pacjentów z lekoopornością na lamiwudynę w populacji docelowej ujęty pośrednio w analizie zależy ściśle od liczby badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z lekoopornością na lamiwudynę. Przepuszczalnie rzeczywisty odsetek pacjentów z lekoopornością na lamiwudynę jest różny od uwzględnionego pośrednio w niniejszej analizie” (przyp. analityka AOTM: wyższy). „Takie postępowanie nie powinno jednak wpływać na jakościowe wyniki analizy ze względu na to, że założenia odnośnie występowania lekooporności są spójne dla wszystkich komparatorów.”
- „Dane z badań dla tenofowiru nie pozwoliły na uzyskanie częstości występowania lekooporności w terapii tym lekiem dla pacjentów bez wcześniejszej lekooporności na lamiwudynę. W analizie zastosowano dla każdego z komparatorów parametry świadczące o częstości występowania lekooporności wyznaczone w populacji pacjentów bez wcześniejszej lekooporności na lamiwudynę.”
- „Dane odnośnie użyteczności stanów zdrowia, występowania powikłań, śmiertelności oraz kosztów leczenia powikłań zostały zgromadzone w wyniku przeszukania przeprowadzonego w sposób niesystematyczny”.
- „W przypadku zmiany terapii, w analizie dla drugiej linii terapii naliczane są jedynie koszty terapii i koszty ewentualnych powikłań, bez uwzględnienia efektywności interwencji. Takie postępowanie spowodowane jest brakiem odpowiednich danych o skuteczności stosowania poszczególnych leków w sekwencji.”
- „Dla entekawiru w dawce 0,5 mg nie odnaleziono katalogowego kosztu jednostkowego, gdyż dotychczas entekawir w dawce 0,5 mg nie był wyróżniony w terapeutycznym programie zdrowotnym (stan na dzień 28 marca 2011 roku). W analizie założono równy koszt dawki

entekawiru 1 mg i 0,5 mg.” (przyp. analityka AOTM: takie założenie może zawyżać koszt terapii entekawirem.)

- „Nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających wpływ terapii z zastosowaniem analizowanych interwencji na żaden z istotnych klinicznie punktów końcowych. Z tego względu występowanie powikłań oraz śmiertelność modelowano w analizie zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, określonym na podstawie danych z długoterminowych badań obserwacyjnych.”

6.2.3. Wyniki

6.2.3.1. Informacje z raportu

Celem analizy podmiotu odpowiedzialnego było porównanie opłacalności zastosowania tenofoviru w porównaniu do entekawiru, adefowiru i lamiwudyny w terapii WZW typu B.

Założenia analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), w modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Obliczono inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICER) dla QALY, oraz kosztów-efektywności dla LYG.

Analiza obejmuje leczenie dorosłych pacjentów (powyżej 18 roku życia) z przewlekłym WZW typu B. Dane dotyczące skuteczności analizowanych interwencji uzyskano na podstawie przeprowadzonego w analizie klinicznej porównania pośredniego metodą MTC. W analizie ekonomicznej wyodrębniono następujące subpopulacje pacjentów, dla których przeprowadzono odpowiednie porównania:

- pacjenci HBeAg łącznie (porównanie pośrednie: TDF vs ETV, TDF vs ADV);
- pacjenci HBeAg(+) (porównanie pośrednie: TDF vs ETV, TDF vs ADV);
- pacjenci HBeAg(+) (porównanie bezpośrednie TDF vs ADV);
- pacjenci HBeAg(-) (porównanie bezpośrednie TDF vs ADV).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano zmodyfikowany model Markowa z pamięcią, gdzie rozważano następujące efekty zdrowotne: zanik HBV_DNA w surowicy, występowanie powikłań choroby: marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy; lekooporność na zastosowane terapie, występowanie remisji choroby oraz możliwość nawrotu choroby po uzyskaniu remisji, śmiertelność. Wynikiem występowania w/w efektów zdrowotnych były zmiany w wartościach QALY oraz LYG, które przedstawiono w wynikach analizy. Przejścia do kolejnych stanów w modelu wyznaczano metodą symulacji Monte-Carlo. Czas trwania jednego cyklu w modelu ustalono na 3 miesiące. W modelu wyodrębniono następujące stany, w których może znaleźć się pacjent:

- Terapia: brak odpowiedzi na leczenie, brak lekooporności na stosowaną terapię, brak powikłań (CC - marskość wątroby, HCC - rak wątrobowokomórkowy), brak zgonu;
- Remisja: wystąpiła odpowiedź na leczenie, brak lekooporności na stosowaną terapię, brak powikłań (CC, HCC), brak zgonu;
- Przewlekłe WZW-B: wystąpiła lekooporność na ostatni lek w analizowanej sekwencji, brak odpowiedzi na leczenie, brak powikłań (CC, HCC), brak zgonu;
- Wyrównana marskość wątroby: wystąpiła CC, brak innych powikłań (niewyrównana marskość wątroby DC, HCC), brak zgonu;
- Niewyrównana marskość wątroby: wystąpiła DC (w następstwie CC), nie wystąpił HCC, nie nastąpił zgon;
- Rak wątrobowokomórkowy: wystąpił HCC (w następstwie przewlekłego WZW typu B, CC lub DC), nie nastąpił zgon;

- Zgon: nastąpił zgon (w następstwie powikłań lub w wyniku zakażenia HBV).

Terapia farmakologiczna mogła być przerywana w każdym cyklu w wyniku poniższych zdarzeń:

- uzyskania odpowiedzi na leczenie – dwukrotne, następujące w kolejnych cyklach uzyskanie poziomu HBV_DNA < 300 tys. kopii/ mL (ale nie wcześniej niż po roku leczenia danym lekiem),
- wykształcenia lekooporności na terapię określonym lekiem (badana co drugi cykl w modelu),
- wystąpienia raka wątrobowokomórkowego,
- zgonu.

Nie uwzględniono założonej w zapisach TPZ możliwości przerywania leczenia po pierwszych 3 miesiącach w przypadku braku redukcji poziomu HBV_DNA o 1 log 10 z uwagi na fakt, iż w odnalezionych badaniach dotyczących efektywności porównywanych terapii nie odnaleziono danych dotyczących odsetka pacjentów, u których zarejestrowano spadek HBV_DNA o 1 log 10 po pierwszych trzech miesiącach leczenia, ponadto według autorów analizy warunek ten mógłby znacznie zaniżyć koszty leczenia poprzez odrzucanie z terapii pacjentów, u których w pierwszych 3 miesiącach nie nastąpiła całkowita odpowiedź na leczenie.

Całkowitą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako dwukrotne (w kolejnych cyklach) uzyskanie niewykrywalnego poziomu HBV_DNA (poniżej poziomu 300 kopii/mL). W wyniku wykształcenia lekooporności pacjent w przypadku wyczerpania wszystkich terapii (założonych w sekwencji) kończył leczenie farmakologiczne i przechodził w stan przewlekłego WZW-B, bez stosowania farmakoterapii. Lekooporność i odpowiedź na stosowaną terapię mogły wystąpić zarówno w trakcie terapii pacjenta bez powikłań, jak również w przypadku terapii pacjenta z marskością wątroby (wyrównaną bądź niewyrównaną). Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie mógł również nastąpić nawrót choroby, wówczas pacjent wracał do terapii, w której wcześniej nastąpiła odpowiedź. Rozwinięcie się DC możliwe było jedynie w następstwie CC. W wyniku wystąpienia w trakcie terapii marskości wątroby farmakoterapii nie przerywano, natomiast w przypadku wystąpienia HCC pacjent przerywał leczenie AN. Dane dotyczące lekooporności i odpowiedzi na leczenie ustalono na podstawie badań zebranych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej. Ze względu na brak możliwości ustalenia prognozy lekooporności dla TDF na podstawie odnalezionych badań, do analizy głównej przyjęto dla okresu, dla którego dostępne były dane (192 tygodnie) braku lekooporności a następnie trend wystąpienia lekooporności jak w przypadku terapii entekawirem. W obliczeniach analizy nie uwzględniono częściowej odpowiedzi na leczenie oraz innych rodzajów odpowiedzi uwzględnionych w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

W analizie porównywano poszczególne terapie bez uwzględnienia możliwości sekwencyjnego stosowania AN.

Według aktualnie obowiązującego TPZ leczenie LAM w pierwszej linii powinno być zastosowane jedynie u pacjentów w populacji HBeAg(-). Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania TDF z LAM w populacji pacjentów HBeAg(-), w analizie przeprowadzono porównanie TDF z LAM w populacji łącznej (HBeAg(+) i HBeAg(-)) pacjentów z przewlekłym WZW-B i w populacji pacjentów z HBeAg(+). Z uwagi na fakt, że LAM nie stanowi komparatora dla TDF w tak zdefiniowanych populacjach, wyniki tak przeprowadzonych porównań przedstawiono w analizie podmiotu odpowiedzialnego dodatkowo jedynie jako wyniki poglądowe i nie zostały one przedstawione w niniejszym Raporcie.

W analizie efektywność poszczególnych leków wyrażono w odniesieniu do następujących punktów końcowych: uzyskanie niewykrywalnego poziomu HBV_DNA i wykształcenie lekooporności. Przyjęto założenie, że w aspekcie występowania zgonów oraz odpowiednich powikłań, choroba u pacjentów przebiega w sposób naturalny - występowanie poszczególnych zdarzeń nie jest uzależnione od leczenia, ale od stanu zdrowia pacjenta.

Wartości prawdopodobieństw przejść do poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu oraz wartości użyteczności uzyskano z odnalezionych opublikowanych doniesień naukowych. W modelu założono, że przez całą długość cyklu pacjent znajduje się w jednym stanie, z tego względu uwzględniono korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów zdrowotnych. Przyjęto dyskontowanie na poziomie 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów. Zarówno efekty zdrowotne, jak i koszty, naliczono z dołu po każdym

cyklu w modelu. Dawkowanie leków przyjęto na podstawie wskazań rejestracyjnych poszczególnych preparatów.

Ze względu na uzyskanie wyników świadczących o tym, iż oporność na LAM ma niewielki wpływ na skuteczność leków antywirusowych, analizę przeprowadzono w każdej z rozważanych podgrup pacjentów na podstawie efektywności uzyskanych z porównania pośredniego w analizowanych populacjach pacjentów, bez względu na wcześniejsze występowanie u nich lekooporności na LAM. Występowanie powikłań, nawrotów choroby oraz śmiertelność modelowano na podstawie odnalezionych badań.

W ramach analizy kosztów wyodrębniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty leczenia powikłań (CC, HCC), koszty monitorowania terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na fakt, iż dotychczas ETV w dawce 0,5 mg nie był wyróżniony w TPZ; obliczenia w analizie głównej przeprowadzono przy założeniu wielkości dawki ETV na poziomie 1 mg. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych (z uwagi na to, iż w analizie efektywności klinicznej nie wykazano różnic w występowaniu działań niepożądanych w porównaniu TDF z pozostałymi analizowanymi interwencjami). Roczna liczbę hospitalizacji na jednego pacjenta wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby wykonanych świadczeń w odpowiednich programach terapeutycznych skompilowanych z danymi sprzedażowymi IMS. W analizie założono, że u pacjenta stosującego TDF roczna liczba hospitalizacji jest taka sama, jak u pacjenta stosującego ETV lub ADV. Koszty ustalono na podstawie danych z odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ dotyczących TPZ, danych uzyskanych od podmiotu odpowiedzialnego i wyników polskich badań kosztowych.

Tabela. Koszty stosowania AN uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Nazwa	Dawka dobową	Koszt [PLN] / dawka dobową
Tenofovir Disoproxil	245 mg	
Adefovir Dipivoxil	10 mg	79,21
Entekavir	1 mg	66,65
Lamivudinum	100 mg	9,80

Przeprowadzono probabilistyczną i jednokierunkową analizę wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych; 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- uwzględnienie możliwości wykształcenia lekooporności u pacjentów co 3 miesiące (w każdym cyklu),
- prawdopodobieństwa wykształcenia lekooporności dla ETV i ADV wyznaczone dla populacji pacjentów z wcześniejszą lekoopornością na LAM, w przypadku TDF zastosowano wyższą wartość spośród powyższych,
- początkowy odsetek pacjentów z marskością wątroby – wartość maksymalna (38,1%) lub wartość minimalna (0,74%) z uwzględnionych badań obserwacyjnych,
- uwzględnienie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników badania dla respondentów z Wielkiej Brytanii,
- cena dziennej dawki TDF obliczona: przy uwzględnieniu wartości marży hurtowej w wysokości 3% lub 10%, przy uwzględnieniu wartości podatku VAT w wysokości 8%,
- brak uwzględnienia powikłań choroby,
- uwzględnienie braku lekooporności (niezależnie od czasu terapii) dla TDF,
- założenie równych efektywności analizowanych interwencji,
- uwzględnienie pierwszej linii terapii LAM u pacjentów w populacji łącznej.

Dodatkowo w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej przy uwzględnieniu następujących sekwencji leczenia:

1. Populacja HBeAg(+):

- TDF > ETV > ADV vs ETV > TDF > ADV,
- TDF > ADV > ETV vs ETV > ADV > TDF,
- ADV > TDF > ETV vs ADV > ETV > TDF,

2. Populacja HBeAg łącznie:

- LAM > TDF > ETV > ADV vs LAM > ETV > TDF > ADV,
- LAM > TDF > ADV > ETV vs LAM > ETV > ADV > TDF,
- LAM > ADV > TDF > ETV vs LAM > ADV > ETV > TDF.

Przedstawiono także wyniki analizy deterministycznej dla porównania TDF z LAM (porównanie pośrednie w populacjach HBeAg(+) i HbeAg łącznie).

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu i konwergencji. W większości odnalezionych analiz ekonomicznych porównywane były interferony i LAM, rzadziej inne AN, z tego względu walidacja mogła być oparta jedynie na danych dla LAM i częściowo (3 publikacje) na innych AN. Wyniki przeprowadzonej analizy w zakresie QALY i LYG są spójne z wynikami większości odnalezionych analiz ekonomicznych. Jedynie wartości 3 odnalezionych analiz ekonomicznych przyjmują wartości QALY i LYG wyższe niż w analizie podmiotu odpowiedzialnego oraz przedstawione w pozostałych odnalezionych publikacjach; wśród możliwych powodów rozbieżności autorzy wymienili wyższe wartości użyteczności stanów zdrowia oraz przyjęte dyskontowanie na poziomie 1,5-3% dla efektów zdrowotnych.

Wyniki

- **Porównanie bezpośrednie tenofowiru z adefowirem**

1. Populacja HBeAg(-)

Efekty zdrowotne

Lek	QALY (95% CI)	Różnica wzgl. tenofowiru	LYG (95% CI)	Różnica wzgl. tenofowiru
Tenofowir	12,34 (8,81; 16,92)	-	16,06 (12,73; 20,32)	-
Adefowir	11,64 (8,22; 16,71)	0,70 (-3,24; 3,23)	14,88 (11,84; 19,74)	1,18 (-2,87; 3,04)

„Średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi:

- 12,34 QALY (95% CI [8,81; 16,92]) dla tenofowiru oraz
- 11,64 QALY (95% CI [8,22; 16,71]) dla adefowiru.

Oszacowana różnica w QALY między porównywanymi interwencjami, wynosząca 0,70 (95% CI [-3,24; 3,23]) (na korzyść tenofowiru), nie jest istotna statystycznie.”

„Uzyskane lata życia w dożywotnym horyzoncie czasowym wynoszą:

- 16,06 LYG (95% CI [12,73; 20,32]) dla tenofowiru oraz
- 14,88 LYG (95% CI [11,84; 19,74]) dla adefowiru.

Różnica w LYG względem tenofowiru wynosi 1,18 LYG (95% CI [-2,87; 3,04]) dla porównania z adefowirem (na korzyść tenofowiru). Oszacowane różnice w LYG nie są istotne statystycznie.”

Analiza kosztów

Koszt [PLN]	Koszt Tenofowir (95% CI)	Koszt Adefowir (95% CI)	
Koszty leku		262 327 (138 860; 405 729)	
Koszty monitorowania	15 649 (8 559; 25 621)	20 823 (10 707; 32 254)	
Koszty hospitalizacji	16 319 (9 122; 26 098)	21 714 (11 017; 33 949)	
Koszty CC	5 575 (539; 10 527)	6 260 (379; 11 902)	
Koszty DC	14 436 (1 462; 30 002)	15 937 (1 016; 33 505)	
Koszty HCC	18 085 (3 333; 34 087)	21 705 (2 399; 37 017)	Różnica (95% CI)
Koszty całkowite		348 766 (203 555; 496 106)	

„W dożywotnym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta tenofowirem w populacji pacjentów HBeAg(-) wynosi [redacted], natomiast adefowirem wynosi ~349 tys. zł (95% CI [203 555 zł; 498 106 zł]). Różnica kosztów względem tenofowiru wynosi: [redacted] dla porównania z adefowirem (na korzyść tenofowiru).”

„W dożywotnym horyzoncie czasowym tenofowir w porównaniu z adefowirem jest terapią tańszą. Terapia tenofowirem generuje wyższe efekty zdrowotne QALY, przy niższych kosztach i jest terapią dominującą.”

Krzywe opłacalności

„Krzywe opłacalności względem QALY (...) dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem w populacji pacjentów HBeAg(-) pokazują, że przy przyjęciu progu opłacalności od 0 zł do 500 000 zł tenofowir jest terapią bardziej opłacalną niż adefowir (z prawdopodobieństwem wynoszącym ok. 87% dla progu wynoszącego 0zł, oraz ok. 61% dla progu wynoszącego 500 000 zł.)”

„Wyznaczone krzywe opłacalności względem LYG (...) dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem w populacji pacjentów HBeAg(-) pokazują, że przy przyjęciu progu opłacalności od 0 zł do 500 000 zł tenofowir jest terapią bardziej opłacalną niż adefowir (z prawdopodobieństwem wynoszącym ok. 87% dla progu wynoszącego 0 zł, oraz ok. 76% dla progu wynoszącego 500 000 zł.)”

2. Populacja HBeAg(+)

Efekty zdrowotne

Lek	QALY (95% CI)	Różnica wzgl. tenofowiru	LYG (95% CI)	Różnica wzgl. tenofowiru
Tenofowir	12,32 (8,83; 16,89)	-	16,04 (12,74; 20,33)	-
Adefowir	11,55 (8,02; 16,66)	0,77 (-3,41; 3,34)	14,78 (11,75; 19,69)	1,25 (-2,95; 3,20)

„Średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi:

- 12,32 QALY (95% CI [8,83; 16,89]) dla tenofowiru oraz
- 11,55 QALY (95% CI [8,02; 16,66]) dla adefowiru.

Oszacowana różnica w QALY między porównywanymi interwencjami, wynosząca 0,77 (95% CI [-3,41; 3,34]) (na korzyść tenofowiru), nie jest istotna statystycznie.”

„Uzyskane lata życia w dożywotnym horyzoncie czasowym wynoszą:

- 16,04 LYG (95% CI [12,74; 20,33]) dla tenofowiru oraz
- 14,78 LYG (95% CI [11,75; 19,69]) dla adefowiru.

Różnica w LYG względem adefowiru wynosi 1,25 LYG (95% Ci [-2,95; 3,20]) (na korzyść tenofowiru). Oszacowane różnice w LYG nie są istotne statystycznie.”

Analiza kosztów

Koszt [PLN]	Koszt Tenofowir (95% CI)	Koszt Adefowir (95% CI)	
Koszty leku		269 285 (147 780; 417 602)	
Koszty monitorowania	15 662 (8 598; 25 514)	21 376 (11 481; 33 682)	
Koszty hospitalizacji	16 332 (9 163; 26 177)	22 290 (12 232; 34 873)	
Koszty CC	5 579 (588; 10 571)	6 334 (397; 12 102)	
Koszty DC	14 464 (1 371; 30 289)	16 264 (1 037; 33 797)	
Koszty HCC	18 010 (3 111; 34 147)	21 983 (2 045; 37 417)	Różnica (95% CI)
Koszty całkowite		357 533 (216 544; 502 716)	

„W dożywotnym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta tenofowirem w populacji pacjentów HBeAg(+) wynosi [redacted], natomiast adefowirem wynosi ~358 tys. zł (95% CI [216 544 zł; 502 716 zł]). Różnica kosztów wynosi: [redacted] (na korzyść tenofowiru) dla porównania terapii tenofowirem z terapią adefowirem.”

„W dożywotnym horyzoncie czasowym tenofowir w porównaniu z adefowirem jest terapią tańszą. Terapia tenofowirem generuje wyższe efekty zdrowotne QALY, przy niższych kosztach i jest terapią dominującą.”

Krzywe opłacalności

„Krzywe opłacalności względem QALY (...) dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem w populacji pacjentów HBeAg(-) pokazują, że przy przyjęciu progu opłacalności od 0 zł do 500 000 zł tenofowir jest terapią bardziej opłacalną niż adefowir (z prawdopodobieństwem wynoszącym ok. 67% dla progu wynoszącego 0 zł, oraz ok. 88% dla progu wynoszącego 500 000 zł.)”

„Krzywe opłacalności względem LYG (...) dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem w populacji pacjentów HBeAg(-) pokazują, że przy przyjęciu progu opłacalności od 0 zł do 500 000 zł tenofowir jest terapią bardziej opłacalną niż adefowir (z prawdopodobieństwem wynoszącym ok. 89% dla progu wynoszącego 0 zł, oraz ok. 75% dla progu wynoszącego 500 000 zł.)”

• Porównanie pośrednie interwencji metodą MTZ

3. Populacja HBeAg(+)

Efekty zdrowotne

Lek	QALY (95% CI)	Różnica wzgl. tenofowiru	LYG (95% CI)	Różnica wzgl. tenofowiru
Tenofowir	12,34 (8,90; 17,41)	-	16,05 (12,85; 20,59)	-
Entekawir	11,26 (7,88; 17,19)	1,08 (-2,81; 4,22)	14,97 (11,84; 19,62)	1,08 (-2,80; 3,38)
Adefowir	11,54 (8,10; 17,27)	0,79 (-3,47; 3,58)	14,78 (11,71; 19,45)	1,28 (-2,98; 3,35)

„Średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi:

- 12,34 QALY (95% CI [8,90; 17,41]) dla tenofowiru,
- 11,26 QALY (95% CI [7,88; 17,19]) dla entekawiru,
- 11,54 QALY (95% CI [8,10; 17,27]) dla adefowiru.

Oszacowane różnice w QALY między tenofowirem a komparatorem wynoszą: 1,08 QALY (95% CI [-2,81; 4,22]) dla porównania z entekawirem (na korzyść tenofowiru), 0,79 QALY (95% CI [-3,47; 3,58]) dla porównania z adefowirem (na korzyść tenofowiru). Powyższe różnice nie są istotne statystycznie.”

„Zyskane lata życia w dożywotnym horyzoncie czasowym wynoszą:

- 16,05 LYG (95% CI [12,85; 20,59]) dla tenofowiru,
- 14,97 LYG (95% CI [11,84; 19,62]) dla entekawiru,

-
- 14,78 LYG (95% CI [11,71; 19,45]) dla adefowiru.

Oszacowane różnice w LYG między tenofowirem a komparatorem wynoszą: 1,08 LYG (95% CI [-2,80; 3,38]) dla porównania z entekawirem (na korzyść tenofowiru), 1,28 LYG (95% CI [-2,98; 3,35]) dla porównania z adefowirem (na korzyść tenofowiru). Powyższe różnice nie są istotne statystycznie.”

Analiza kosztów

Koszt [PLN]	Koszt Tenofowir (95% CI)	Koszt Entekawir (95% CI)	Koszt Adefowir (95% CI)
Koszty leku		286 806 (157 550; 387 127)	269 385 (146 168; 412 198)
Koszty monitorowania	15 672 (9 228; 25 901)	25 358 (14 203; 36 021)	21 384 (11 868; 33 088)
Koszty hospitalizacji	16 342 (9 437; 26 131)	26 443 (15 363; 36 954)	22 299 (11 986; 34 429)
Koszty CC	5 586 (649; 10 186)	6 183 (481; 11 392)	6 344 (455; 11 666)
Koszty DC	14 507 (1 661; 29 974)	15 790 (1 108; 33 511)	16 209 (1 142; 33 552)
Koszty HCC	17 932 (2 899; 33 622)	21 549 (2 535; 38 066)	22 045 (2 651; 38 363)
Koszty całkowite		364 129 (225 941; 470 771)	357 665 (211 448; 498 954)
Różnica wzgl. tenofowiru			

„W dożywotnym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta tenofowirem w populacji pacjentów HBeAg(+) wynosi [redacted], entekawirem ~ 364 tys. zł (95% CI [225 941 zł; 470 771 zł]), adefowirem ~ 358 tys. zł (95% CI [211 448 zł; 498 954 zł]). Uzyskane różnice w kosztach między terapią tenofowirem a pozostałymi terapiami w populacji pacjentów HBeAg(+) wynoszą: [redacted] dla porównania z entekawirem (na korzyść tenofowiru), [redacted] dla porównania z adefowirem (na korzyść tenofowiru). Różnice dla porównania z entekawirem i adefowirem są nieistotne statystycznie.”

„Tenofowir w porównaniu z entekawirem i adefowirem jest terapią tańszą. Tenofowir w populacji pacjentów HBeAg(+) jest terapią dominującą dla porównania z entekawirem i adefowirem (względem QALY i względem LYG).”

Krzywe opłacalności

„Krzywe opłacalności względem QALY dla porównania pośredniego tenofowiru z pozostałymi AN w populacji pacjentów HBeAg(+) wykazują, że przy przyjęciu progu opłacalności od 0 zł do 500 000 zł prawdopodobieństwo opłacalności tenofowiru znajduje się w przedziale 96%-76% dla porównania z entekawirem i 90%-66% dla porównania z adefowirem.”

„Krzywe opłacalności względem LYG dla porównania pośredniego tenofowiru z pozostałymi AN w populacji pacjentów HBeAg(+) wykazują, że przy przyjęciu progu opłacalności od 0 zł do 500 000 zł prawdopodobieństwo opłacalności tenofowiru znajduje się w przedziale ok. 96%-77% dla porównania z entekawirem i ok. 91%-76% dla porównania z adefowirem.”

4. Populacja HBeAg – łącznie

Efekty zdrowotne

Lek	QALY (95% CI)	Różnica wzgl. tenofowiru 95% CI	LYG (95% CI)	Różnica wzgl. tenofowiru (95% CI)
Tenofowir	12,33 (8,92; 17,41)	-	16,05 (12,83; 20,60)	-
Entekawir	11,32 (8,11; 16,98)	1,00 (-2,46; 3,55)	15,05 (11,92; 19,88)	1,00 (-2,38; 2,77)
Adefowir	11,64 (8,22; 17,26)	0,69 (-3,13; 3,26)	14,88 (11,85; 19,48)	1,17 (-2,77; 3,08)

„Średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi:

- 12,33 QALY (95% CI [8,92; 17,41]) dla tenofowiru,
- 11,32 QALY (95% CI [8,11; 16,98]) dla entekawiru,

- 11,64 QALY (95% CI [8,22; 17,26]) dla adefowiru.

Oszacowane różnice w QALY między tenofowirem a komparatorem wynoszą: 1,00 QALY (95% CI [-2,46; 3,55]) dla porównania z entekawirem (na korzyść tenofowiru), 0,69 QALY (95% CI [-3,13; 3,26]) dla porównania z adefowirem (na korzyść tenofowiru). Powyższe różnice nie są istotne statystycznie.”

„Łącznie zyskane lata życia w dożywotnym horyzoncie czasowym wynoszą:

- 16,05 LYG (95% CI [12,83; 20,60]) dla tenofowiru,
- 15,05 LYG (95% CI [11,92; 19,88]) dla entekawiru,
- 14,88 LYG (95% CI [11,85; 19,48]) dla adefowiru.

Oszacowane różnice w LYG między pomiędzy tenofowirem a komparatorem wynoszą: 1,00 LYG (95% CI [-2,38; 2,77]) dla entekawiru (na korzyść tenofowiru), 1,17 LYG (95% CI [-2,77; 3,08]) dla adefowiru. Powyższe różnice nie są istotne statystycznie.”

Analiza kosztów

Koszt [PLN]	Koszt Tenofowir (95% CI)	Koszt Entekawir (95% CI)	Koszt Adefowir (95% CI)
Koszty leku	██████████	264 314 (133 598; 360 598)	262 914 (135 714; 399 286)
Koszty monitorowania	15 639 (9 229; 25 987)	24 934 (12 836; 34 397)	20 870 (10 899; 32 101)
Koszty hospitalizacji	16 308 (9 534; 26 272)	26 001 (13 411; 36 488)	21 763 (11 484; 33 232)
Koszty CC	5 566 (659; 10 168)	6 123 (550; 11 165)	6 290 (481; 11 459)
Koszty DC	14 508 (1 525; 30 039)	15 949 (1 221; 32 115)	16 024 (1 078; 32 995)
Koszty HCC	18 116 (2 966; 33 317)	21 243 (2 850; 38 014)	21 674 (2 754; 37 986)
Koszty całkowite	██████████	358 565 (200 607; 447 083)	349 535 (193 537; 479 692)
Różnica wzgl. tenofowiru		██████████	██████████

„Średni koszt terapii jednego pacjenta tenofowirem w populacji pacjentów HBeAg łącznie wynosi ██████████ ██████████, entekawirem ~ 359 tys. zł (95% CI [200 607 zł; 447 083 zł]), adefowirem ~ 350 tys. (95% CI [193 537 zł; 479 692]). Uzyskane różnice w kosztach między terapią tenofowirem a pozostałymi terapiami w populacji pacjentów HBeAg łącznie wynoszą ██████████ ██████████ dla porównania z entekawirem (na korzyść tenofowiru), ██████████ ██████████ dla porównania z adefowirem.”

„W dożywotnym horyzoncie czasowym w populacji HBeAg łącznie tenofowir w porównaniu z entekawirem i adefowirem jest terapią tańszą. Tenofowir w populacji pacjentów HBeAg łącznie jest terapią dominującą dla porównania z entekawirem i adefowirem (względem QALY i względem LYG).”

Krzywe opłacalności

„Krzywe opłacalności względem QALY dla porównania pośredniego tenofowiru z pozostałymi AN w populacji pacjentów HBeAg łącznie wykazują, że przy przyjęciu progu opłacalności od 0 zł do 500 000 zł prawdopodobieństwo opłacalności tenofowiru znajduje się w przedziale 94%-75% dla porównania z entekawirem i 87%-64% dla porównania z adefowirem.”

- **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

„Analizy deterministyczne zostały przeprowadzone w populacjach HBeAg + oraz łącznej na 500 000 pacjentów, dla wszystkich terapii porównywanych z tenofowirem.” W przypadku wszystkich założonych

scenariuszy analiza wrażliwości wykazała, iż tenofovir jest terapią dominującą, jedynie w przypadku jednego ze scenariuszy (założenie równych efektywności analizowanych interwencji dla porównania tenofoviru z entekawirem): dla populacji HBeAg(+) i łącznej (porównanie pośrednie tenofoviru z entekawirem) entekawirem nie odnotowano różnic w obliczonych wartościach QALY i LYG przy niższych kosztach dla tenofoviru. Z kolei w przypadku analizy uwzględniającej leczenie sekwencyjne uzyskane wyniki wskazują, że wcześniejsze umieszczenie tenofoviru w sekwencji leczenia powoduje lepsze efekty zdrowotne i niższe koszty leczenia w porównaniu z analogiczną sekwencją uwzględniającą późniejsze rozpoczęcie terapii tenofowirem.

- **Dodatkowe probabilistyczne analizy wrażliwości**

„(...) W celu identyfikacji czynników mających największy wpływ na niepewność otrzymanych wyników, przeprowadzono szereg dodatkowych probabilistycznych analiz wrażliwości. W dodatkowych probabilistycznych analizach wrażliwości testowano wpływ danych dotyczących niepewności poszczególnych parametrów analizy na rozrzut wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej. W dodatkowych analizach wrażliwości testowano zmianę odchyłeń standardowych dla następujących parametrów” (dla populacji łącznej):

- „parametry efektywności (odpowiedź na leczenie, lekooporność),
- parametry użyteczności,
- parametry krzywych czasu występowania powikłań, nawrotu choroby i zgonu.”

„Stwierdzono, że największy wpływ na szerokość uzyskanych przedziałów ufności ma niepewność parametrów związanych z efektywnościami i użytecznościami oraz wspólnym występowaniem powikłań, nawrotów i zgonów.” [AW-9]

Źródło: AE, kalkulator AE

6.2.3.2. Informacje z innych źródeł

Podmiot odpowiedzialny dostarczył do AOTM również starszą wersję analizy ekonomicznej, która różni się od wersji aktualnej, opisanej powyżej. W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (wersja starsza) opracowano drzewo decyzyjne, gdzie rozważano następujące efekty zdrowotne: serokonwersja w układzie HBeAg; zanik HBV DNA w surowicy, wykształcenie lekooporności, śmiertelność i uniknięcie wystąpienia powikłania choroby. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, dodatkowo obliczono inkrementalny współczynnik kosztów efektywności dla następujących efektów zdrowotnych: uniknięcia powikłań WZW-B, zaniku HBV DNA w surowicy, uzyskania serokonwersji w układzie HBe (w przypadku populacji pacjentów HBeAg(+)). Pozostałe założenia, m.in. dotyczące uwzględnionej populacji i przeprowadzonych porównań są zbieżne z aktualną wersją analizy. Uzyskane wyniki analizy wskazują, iż tenofovir jest terapią dominującą i tańszą we wszystkich uwzględnionych porównaniach. W analizie dodatkowo obliczono ceny graniczne AN, przy których zmieniają się wyniki analizy dla dawki entekawiru 0,5 mg: tenofovir przestaje być terapią dominującą w zestawieniu z entekawirem, gdy cena dawki entekawiru nie przekroczy 61,66 zł. Dodatkowo przeprowadzona została analiza minimalizacji kosztów dla porównania tenofoviru z entekawirem: tenofovir okazał się tańszą opcją przy przyjętych wyjściowo założeniach analizy. [AW-4, AW-9]

Dakin 2010

Celem analizy była ocena kosztów-efektywności terapii tenofowirem w leczeniu przewlekłego WZW-B versus inne AN (entekawir, lamiwudyna, telbiwudyna, adefowir) w Wielkiej Brytanii, z perspektywy National Health Service Opracowano model Markowa (uwzględniający 18 stadiów choroby), w celu identyfikacji najbardziej kosztowo-efektywnej terapii pierwszej linii za pomocą AN oraz leku, który powinni dostać pacjenci z opornością na leczenie pierwszej lub drugiej linii. Populację stanowili dorośli pacjenci z przewlekłym WZW-B (powyżej 18 lat). Założono, że 5,3% pacjentów miało marskość wątroby, ponadto 50% osób z marskością wątroby i 55,5% osób bez marskości wątroby byli to pacjenci z HBeAg(-). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (42-letni przy założeniu, że średnia wieku wyniosła 38 lat). Model zakładał możliwość zmiany AN na inny (do 3 AN lub ich kombinacji), w przypadku wystąpienia oporności (łącznie

211 możliwych kombinacji). Nie uwzględniono telbivudyny (rzadko stosowana i niezalecana przez NICE) oraz interferonów. Przy liczeniu kosztów nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. **Wyniki:** Stwierdzono, iż strategie leczenia uwzględniające zastosowanie w pierwszej linii leczenia TDF generują większą liczbę QALY oraz mniejsze koszty niż inne (przy założeniu zdolności do płacenia wynoszącej 19 084 funtów/QALY). Tańszą, (ale mniej skuteczną) opcją jest jedynie zastosowanie LAM. [AW-53]

6.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport złożony wraz z wnioskiem o finansowanie ze środków publicznych, w tym wykonano wyszukiwania własne.

6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w zakresie poniższych wymagań:

- w populacji uwzględnionej w analizie nie wzięto pod uwagę pacjentów z HIV-1 (wskazanie wg ChPL); jednakże ze względu na charakter problemu (kontrola preskrypcji leku w ramach TPZ) nie jest to istotna niezgodność.
- wyniki analizy dla scenariusza minimalnego i maksymalnego przedstawiono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. [AW-47]

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityka AOTM

- W analizie nie uwzględniono (przy szacowaniu udziałów preparatów i populacji) sprzedaży szpitalnej AN.
- Z uwagi na założenie jednakowej ceny 0,5 mg i 1 mg entekawiru, koszt terapii entekawirem może być zawyżony;
- Cena TDF przyjęta w analizie wynosi ██████████, jednakże przyjmując dane wyjściowe do obliczenia ceny (tab. 19, str. 41 analiza BIA, marzec 2011) wynosi ona ██████████. Różnica może wynikać z przyjętych zaokrągleń.

Ograniczenia analizy podane przez Autorów

- AN nie są lekami stosowanymi przez pacjentów do końca życia/czasu trwania choroby stąd oszacowana w ten sposób liczebność populacji docelowej może być zaniżona (nie wszyscy pacjenci stosują dany lek przez cały rok).
- Liczebność populacji docelowej przyjęta w analizie może być niedoszacowana ze względu na fakt, że obliczona jest przy założeniu maksymalnego stopnia zgodności z zaleceniami lekarskimi, braku faktu przerywania terapii AN z powodu wystąpienia HCC oraz śmiertelności pacjentów z WZW-B. Takie podejście może prowadzić do zaniżenia wielkości całkowitych kosztów związanych z hospitalizacjami, monitorowaniem terapii oraz leczeniem powikłań przewlekłego WZW-B.
- W szacowaniu rozpowszechnienia poszczególnych AN w populacji docelowej pod uwagę wzięto jedynie występowanie lekooporności na LAM. Ze względu na fakt, że ETV i ADV charakteryzują się o wiele rzadszym występowaniem lekooporności niż LAM, brak uwzględnienia występowania lekooporności na ETV i ADV w opinii autorów prawdopodobnie nie prowadzi do znacznego niedoszacowania wyników.
- Liczebność populacji docelowej i udziały AN w populacji docelowej oszacowano na podstawie danych sprzedażowych IMS z okresu 1 stycznia 2007 – 31 marca 2010.
- „W założonej liczebności populacji nie są uwzględnieni pacjenci, u których wykryto HCC, gdyż w tym przypadku terapia AN jest przerywana.(...) Zaniżenie liczebności populacji w wyniku braku

uwzględnienia pacjentów z HCC może być pośrednio zrekompensowana uwzględnieniem kosztów HCC w kosztach powikłań wyznaczanych dla populacji docelowej.”

- „Dane dotyczące odsetka pacjentów HBeAg(-) w populacji chorych na WZW-B zastosowane w analizie wrażliwości zostały wyszukane niesystematycznie.”
- „Rzeczywiste rozpowszechnienie TDF może odbiegać od rozpowszechnienia przyjętego w niniejszej analizie.”
- „Z powodu konstrukcji analizy (analiza oparta na danych sprzedażowych) efektywność leków została uwzględniona w analizie jedynie w sposób pośredni (efektywność leków wpływa na ich rozpowszechnienie w rynku).”
- „Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych leków oraz procedur medycznych uzyskano z odpowiednich rozporządzeń Ministra Zdrowia, obowiązujących od lutego 2011 roku.”
- „Koszty powikłań (CC, DC, HCC) uwzględnione w analizie są średnimi kosztami rocznymi na pacjenta z WZW-B, oszacowanymi na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Nie uwzględniają one momentu wystąpienia powikłania w sposób bezpośredni.”
- „W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.”
- „Pięcioletni horyzont czasowy jest na tyle długi, że wszelkie szacunki odnoszące się do 4 i 5 roku mogą być obciążone błędem wynikającym z różnych zdarzeń, które mogą nastąpić w najbliższych latach w tej grupie leków.” [AW-10]

6.3.2. Wyniki

6.3.2.1. Informacje z raportu

Celem analizy „jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tenofowiru w leczeniu dorosłych z WZW-B.”

Założenia analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 5-letnim horyzoncie czasowym. Opracowano ją przy założeniu, że tenofowir będzie finansowany ze środków publicznych od 1.01.2011 r. Z uwagi na małą sprzedaż apteczną AN nie przeprowadzono analizy z poszerzonej perspektywy płatnika.

Populację docelową analizy zdefiniowano jako dorosłych (powyżej 18 roku życia) z przewlekłym WZW-B, kwalifikujących się do leczenia antywirusowego. W celu oszacowania liczebności populacji docelowej oraz udziałów AN skorzystano z polskich danych sprzedażowych (sprzedaż szpitalna) uzyskanych od IMS, obejmujących okres od 1 stycznia 2007 do 31 marca 2010 roku, dotyczących sprzedaży ETV, ADV i LAM w przewlekłym WZW-B oraz zapisów rozporządzenia MZ z dnia 18.02.2011r. dot. leczenia przewlekłego WZW-B. Dane sprzedażowe ekstrapolowano przy użyciu regresji liniowej na kolejne lata analizy przy założeniu, że każdy pacjent stosuje leczenie przez cały rok w dawce równej przyjętej dawce dobowej i w ten sposób obliczono liczebność populacji docelowej w latach 2011-2015. Przyjęto dawkowanie leków zgodne z ich wskazaniami rejestracyjnymi.

Tabela. Prognozowana liczebność populacji docelowej.

Preparat	2011	2012	2013	2014	2015
Podstawowy	4 071	4 606	5 141	5 675	6 210
Minimalny	3 843	4 306	4 767	5 227	5 688
Maksymalny	4 299	4 906	5 515	6 123	6 733

W analizie uwzględniono wydatki płatnika związane ze stosowaniem AN w populacji docelowej (nie uwzględniono wydatków związanych ze stosowaniem interferonów w leczeniu przewlekłego WZW-B). Zgodnie z informacjami z pisma Ministerstwa Zdrowia z przekazanego podmiotowi odpowiedzialnemu (AOTM nie otrzymała tego pisma), TDF miałyby być finansowany w ramach TPZ na zasadach

obowiązujących dla ETV i ADV, jako lek z tej samej grupy terapeutycznej; na podstawie danych z tego pisma założono wartość odsetka pacjentów z określonym statusem serologicznym kwalifikujących się do leczenia AN. Roczną częstość występowania lekooporności na LAM obliczono w oparciu o dane sprzedażowe IMS. Dodatkowo uwzględniono również dane dotyczące rocznego odsetka pacjentów przerywających terapię z powodów innych niż wystąpienie lekooporności, oszacowane na podstawie danych z analizy efektywności klinicznej (na podstawie punktu końcowego: utrata z badania z powodu występowania działań niepożądanych).

Obowiązujący TPZ zakłada stosowanie LAM jako leku pierwszej linii u pacjentów z WZW-B z markerem HBeAg(-). Pozostali pacjenci (HBeAg(+)), jako terapię pierwszej linii zaleconą mają terapię ETV lub ADV.

W analizie (scenariusz aktualny) założono, że zmiana leczenia u pacjentów **dotychczas leczonych LAM** następuje w poniższych przypadkach:

- u pacjentów HBeAg(+) - zmiana na inny AN stosowany w monoterapii - ETV w dawce 1 mg na dobę lub ADV (w dawce 10 mg),
- u pacjentów niezależnie od statusu HBe, u których wystąpiła lekooporność na LAM oraz z powodów innych niż występowanie lekooporności - zmiana na inny AN stosowany w monoterapii – ETV w dawce 1 mg na dobę lub ADV (w dawce 10 mg) w sposób proporcjonalny do ich udziałów w rynku.

W przypadku pacjentów **nowo zakwalifikowanych do TPZ** (pacjentów rozpoczynających leczenie AN w 2011 roku lub później), założono, że wszyscy pacjenci o profilu serologicznym HBeAg(-) będą rozpoczynać leczenie LAM, zaś w przypadku pacjentów HBeAg(+) leczenie rozpocznie się od ETV w dawce 0,5 mg. Zgodnie z zapisami TPZ, ETV w dawce 0,5 mg stosowany ma być u pacjentów nieleczonych wcześniej innymi AN, zaś ETV w dawce 1 mg stosowany będzie u pacjentów z wykrytą lekoopornością na LAM. Z uwagi na to, że ETV jest lekiem tańszym i bardziej skutecznym niż ADV oraz biorąc pod uwagę wzrastający stosunek udziałów w rynku ETV do ADV w populacji docelowej (wyznaczony na podstawie danych sprzedażowych IMS), w analizie nie założono rozpoczynania leczenia przez pacjentów HBeAg(+) od ADV.

W scenariuszu nowym przyjęto, że TDF uzyska status terapii inicjującej w stosunku do ETV i ADV. W tym przypadku wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie ADV lub ETV w danym roku w scenariuszu aktualnym, będą rozpoczynać terapię TDF w scenariuszu prognozowanym. Pacjenci, którzy leczeni byli przed 2011 rokiem ETV lub ADV, będą kontynuować terapię tymi lekami. Rozpoczęcie terapii TDF jest rozważane u pacjentów:

- nowo zdiagnozowanych o statusie serologicznym HBeAg(+),
- HBeAg(+), którzy dotychczasowo leczeni byli LAM i ze względu na zmiany w zapisach TPZ zmieniają leczenie na inny AN,
- u których wystąpiła lekooporność na LAM (bez względu na status HBeAg),
- którzy przerwali leczenie ETV, ADV lub LAM z powodów innych niż występowanie lekooporności (dotyczy pacjentów rozpoczynających leczenie przed 2011 rokiem).

Pacjenci, którzy przerywają leczenie TDF, zmieniają leczenie na ETV w dawce 1 mg lub adefowir. Pacjenci, którzy przerywają leczenie ADV, przechodzą następnie na leczenie ETV w dawce 1 mg, zaś pacjenci, którzy przerywają leczenie ETV w dawce 1 mg, przechodzą na leczenie ADV. Pacjenci ci (przerywający leczenie ETV w dawce 1 mg i ADV) nie zmieniają leczenia na TDF ze względu na fakt, że byli oni leczeni TDF we wcześniejszym rzucie.

W analizie w obu scenariuszach uwzględniono sekwencyjne stosowanie AN w leczeniu przewlekłego WZW-B. Przerwanie leczenia LAM i zmiana leczenia na inny AN możliwe jest w przypadku wystąpienia lekooporności na LAM. W analizie nie założono występowania lekooporności na pozostałe AN (ETV, ADV i TDF). W przypadku wszystkich AN, w analizie uwzględniono przerwanie leczenia z powodów innych niż występowanie lekooporności, które oszacowano na podstawie danych z analizy efektywności klinicznej. W analizie nie uwzględniono możliwości stosowania terapii skojarzonej dwoma lub więcej AN.

Przyjęta metodyka analizy w oparciu o dane sprzedażowe w opinii autorów uniemożliwia uwzględnienie w szacowaniu rozpowszechnienia AN w populacji docelowej występowania lekooporności na ETV i ADV. Ze

względu na fakt, że ETV i ADV charakteryzują się o wiele rzadszym występowaniem lekooporności niż LAM, prawdopodobnie w niewielkim stopniu wpływa to na wyniki analizy, szczególnie inkrementalne. W przypadku TDF w analizie efektywności klinicznej wykazano, że w prawie 4-letnim horyzoncie czasowym nie występuje lekooporność. W konsekwencji w analizie przy szacowaniu rozpowszechnienia ETV, ADV i TDF nie uwzględniono występowania lekooporności na te leki.

W analizie uwzględniono koszty leków (TDF, ETV, ADV, LAM), koszty monitorowania terapii oraz koszty hospitalizacji. Dodatkowo uwzględniono koszty związane z leczeniem powikłań WZW-B: marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego (średnie roczne koszty oszacowane na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu częstości występowania tych powikłań w populacji docelowej). W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, z uwagi na wyniki analizy efektywności klinicznej świadczące o braku różnic w częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu TDF z opcjonalnymi interwencjami. Dane dotyczące kosztów uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego, z aktualnie obowiązującego zarządzenia Prezesa NFZ (Nr 4/2011/DGL z dnia 1 lutego 2011 roku), dotyczącego udzielania świadczeń w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne i wyników analizy ekonomicznej. Ze względu na sposób przeprowadzenia analizy i obliczenia dotyczące prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych powikłań, wygenerowane koszty dotyczą szacunkowych średnich kosztów rocznych. Tak wyznaczone koszty są średnimi kosztami powikłań występujących w ciągu całego życia pacjenta z WZW-B. Nie było możliwe wyznaczenie kosztów powikłań występujących podczas stosowania analizowanych interwencji, ze względu na to, że w wyniku wystąpienia HCC terapia AN jest przerywana. Ponieważ LAM jest stosowana również w przypadku zakażenia wirusem HIV jako preparat Epivir® w dawce 300 mg, w ramach analizy nie uwzględniono wielkości sprzedaży tego preparatu. W analizie założono, że u pacjenta stosującego TDF roczna liczba hospitalizacji jest taka sama, jak u pacjenta stosującego ETV lub ADV.

Tabela. Średnie roczne koszty leczenia powikłań.

Parametr	Koszt roczny / pacjenta [PLN]			
	Tenofowir	Entekawir	Adefowir	Lamiwudyna
Wyrównana marskość wątroby (CC)	574	640	666	692
Niewyrównana marskość wątroby (DC)	4 844	5 206	5 471	5 692
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)	1 710	2 001	2 084	2 170
Razem	7 128	7 848	8 221	8 554

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością:

- liczebność populacji docelowej (wartość minimalna i maksymalna prognozy);
- odsetek pacjentów HBeAg(-) w populacji docelowej (dane europejskie i światowe);
- rozpowszechnienie TDF w populacji docelowej (dane sprzedażowe z innych państw europejskich – wariant minimalny lub założenie całkowitego zastąpienia ETV i ADV przez TDF – wariant maksymalny);
- odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodów innych niż wystąpienie lekooporność (brak uwzględnienia tego odsetka lub odsetek wynosi 10% rocznie);
- koszt TDF, który zależy jest od wysokości marży hurtowej i wartości podatku VAT (marża hurtowa w wysokości 3% lub 10%, podatek VAT w wysokości 8%);
- koszty powikłań - brak uwzględnienia kosztów powikłań;
- roczna liczba hospitalizacji na pacjenta ($\pm 10\%$ od wartości średniej).

Wyniki

W tabeli poniżej zestawiono przyjęte w analizie udziały AN.

Tabela. Udziały AN w populacji docelowej.

Rok	2011	2012	2013	2014	2015
Scenariusz aktualny					
TDF	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
ETV	50,2 %	52,0 %	53,6 %	55,1 %	56,6 %
ADV	18,4 %	17,5 %	16,9 %	16,4 %	16,0 %
LAM	31,4%	30,5 %	29,5 %	28,4 %	27,4 %
Scenariusz prognozowany					
TDF	38,2 %	42,5 %	46,1 %	49,1 %	51,6 %
ETV	21,3 %	18,9 %	17,2 %	15,9 %	14,9 %
ADV	9,1 %	8,1 %	7,3 %	6,7 %	6,2 %
LAM	31,4 %	30,5 %	29,5 %	28,4 %	27,4 %

Tabela. Wydatki płatnika w mln zł.

Rok		2011	2012	2013	2014	2015
Scenariusz aktualny						
TDF	Koszty łącznie	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ETV	Koszt leków	49,68	58,23	67,05	76,13	85,45
	Koszt monitorowania	4,69	5,49	6,33	7,18	8,06
	Koszt hospitalizacji	4,92	5,76	6,64	7,54	8,46
	Koszt powikłań	16,03	18,78	21,63	24,56	27,56
	Koszty łącznie	75,31	88,27	101,65	115,41	129,54
ADV	Koszt leków	21,65	23,34	25,11	26,94	28,79
	Koszt monitorowania	1,72	1,85	1,99	2,14	2,29
	Koszt hospitalizacji	1,80	1,94	2,09	2,24	2,40
	Koszt powikłań	6,16	6,64	7,14	7,66	8,19
	Koszty łącznie	31,33	33,78	36,34	38,98	41,66
LAM	Koszt leków	4,58	5,03	5,42	5,77	6,09
	Koszt monitorowania	3,13	3,44	3,71	3,95	4,17
	Koszt hospitalizacji	4,69	5,14	5,55	5,91	6,23
	Koszt powikłań	10,95	12,02	12,97	13,81	14,56
	Koszty łącznie	23,35	25,62	27,65	29,44	31,04
Scenariusz prognozowany						
TDF	Koszt leków	■	■	■	■	■
	Koszt monitorowania	3,56	4,49	5,44	6,39	7,35
	Koszt hospitalizacji	3,74	4,71	5,70	6,70	7,71
	Koszt powikłań	11,07	13,95	16,88	19,84	22,83
	Koszty łącznie	■	■	■	■	■
ETV	Koszt leków	21,10	21,22	21,48	21,89	22,46
	Koszt monitorowania	1,99	2,00	2,03	2,07	2,12
	Koszt hospitalizacji	2,09	2,10	2,13	2,17	2,22
	Koszt powikłań	6,81	6,84	6,93	7,06	7,25
	Koszty łącznie	31,99	32,16	32,56	33,18	34,05
ADV	Koszt leków	10,71	10,74	10,81	10,92	11,05
	Koszt monitorowania	0,85	0,85	0,86	0,87	0,88
	Koszt hospitalizacji	0,89	0,89	0,90	0,91	0,92
	Koszt powikłań	3,05	3,05	3,07	3,10	3,14
	Koszty łącznie	15,50	15,54	15,64	15,79	15,99

LAM	Koszt leków	4,58	5,03	5,42	5,77	6,09
	Koszt monitorowania	3,13	3,44	3,71	3,95	4,17
	Koszt hospitalizacji	4,69	5,14	5,55	5,91	6,23
	Koszt powikłań	10,95	12,02	12,97	13,81	14,56
	Koszty łącznie	23,35	25,62	27,65	29,44	31,04

„Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej na leki przeciwwirusowe w scenariuszu aktualnym wyniosą około 76 mln złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około 120 mln złotych w 2015 roku. Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w scenariuszu aktualnym wyniosą około 130 mln złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około 202 mln złotych w 2015 roku”.

„Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej na leczenie tenofowirem w scenariuszu prognozowanym wyniosą około ■ mln złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około ■ mln złotych w 2015 roku, z czego około ■ mln złotych w 2011 roku i około ■ mln złotych w 2015 roku to koszty leku. Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej na wszystkie leki przeciwwirusowe wyniosą około ■ mln złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około ■ mln złotych w 2015 roku. Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym wyniosą około ■ mln złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około ■ mln złotych w 2015 roku.”

„Prognozowany spadek wydatków płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu tenofowiru ze środków publicznych w populacji docelowej w stosunku do aktualnie ponoszonych wydatków wyniesie około ■ mln złotych w 2011 roku oraz około ■ mln złotych w 2015 roku.”

Tabela. Podsumowanie wydatków płatnika publicznego w mln zł.

Kategoria	2011	2012	2013	2014	2015
Scenariusz aktualny	129,99	147,68	165,64	183,83	202,24
Scenariusz prognozowany	■	■	■	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■	■	■	■

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

W każdym wariantcie analizy wrażliwości uzyskano wyniki wskazujące na zmniejszenie wydatków płatnika publicznego związane z podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania tenofowiru ze środków publicznych. [AW-10, AW-54]

6.3.2.2. Informacje z innych źródeł

Podmiot odpowiedzialny dostarczył do AOTM również starszą wersję analizy wpływu na budżet opracowaną w lipcu 2010r. Pomiędzy obiema analizami (starszą i zaktualizowaną) stwierdzono istotne różnice: w obu wersjach analiz przyjęto takie same założenia i dane wejściowe dot. obliczenia populacji pacjentów z przewlekłym WZW-B, jednakże w porównaniu do nowej wersji w starszej otrzymano prawie dwukrotnie wyższą liczbę pacjentów, jednocześnie ze względu na brak modelu ekonomicznego w wersji elektronicznej dla poprzedniej wersji analizy analitycy AOTM nie mogli ustalić przyczyn rozbieżności (prognozowana liczebność populacji docelowej wyniosła w 2011r. ok. 9,7 tys. pacjentów, natomiast w 2015r. ok. 13,3 tys. osób). Pozostałe założenia są zbieżne z nową wersją, poza poniższymi:

W analizie z lipca 2010r. uwzględniono koszty leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty hospitalizacji, natomiast nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem powikłań WZW-B. Ponadto przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla poniższych zmiennych:

- liczebność populacji docelowej (wartość minimalna i maksymalna prognozy);
- stopień zastępowania lamiwudyny przez tenofowir;
- koszt etekawiru;

- koszt tenofowiru, który zależy jest od wysokości marży hurtowej;
- roczna liczba hospitalizacji na pacjenta.

Udziały preparatów stosowanych w WZW-B obliczone w analizie różnią się znacznie od wersji poprzedniej ze względu na inną liczebność populacji, a także:

- braku założenia uwzględnionego w nowej wersji analizy, dotyczącego odsetka pacjentów z określonym profilem serologicznym (około 50% pacjentów leczonych za pomocą lamiwudyny zmieni leczenie na entekawir lub adefowir);
- udziały prognozowane i aktualne wyznaczono za pomocą przeprowadzonej regresji liniowej wielkości sprzedaży poszczególnych leków przy założeniu dotychczasowego trendu sprzedaży (nie uwzględniono zmiany udziałów LAM po wprowadzeniu zapisów projektu TPZ);
- w scenariuszu prognozowanym analizy założono, iż TDF zastąpi całkowicie ETV i ADV, przy czym udziały LAM pozostaną takie same jak w scenariuszu aktualnym.

Uzyskane wydatki – pomimo dwukrotnie większej populacji – były praktycznie tych samych rzędów wielkości co w uaktualnionej wersji analizy, co prawdopodobnie jest związane z brakiem uwzględnienia kosztów leczenia powikłań, a także większym udziałem tańszej LAM; jednakże ze względu na brak modelu w wersji elektronicznej nie można ostatecznie potwierdzić przyczyn tych różnic. [AW-3, AW-10]

Różnice pomiędzy analizą NFZ a BIA podmiotu odpowiedzialnego

Główne założenia analizy NFZ są spójne z założeniami analizy podmiotu odpowiedzialnego. Uwzględniono dwa scenariusze: istniejący (leczenie WZW-B za pomocą obecnie dostępnych substancji, zgodnie z kryteriami w programie) i nowy – leczenie WZW-B dodatkowo za pomocą TDF. Różnice dotyczą udziałów AN, sposobu liczenia kosztów i prognozowanych wariantów analizy. Ponadto analiza NFZ jest analizą uproszczoną, [REDACTED].

Według analizy wpływu na budżet podmiotu odpowiedzialnego odsetek zastępowania pozostałych AN przez TDF wyniesie od 38% w pierwszym roku refundacji do 52% w piątym roku refundacji, uwzględniono razem pacjentów nie leczonych AN jak i tych, u których zostanie zastosowany inny AN (w wariantach min. i maks. uwzględniono odpowiednio wyższe i niższe odsetki pacjentów: od kilku do 100%). [REDACTED]

[REDACTED] z kolei w analizie podmiotu odpowiedzialnego wyniosły one od 4 071 do 6 210 osób w scenariuszu podstawowym w latach 2011-2015 (z uwzględnieniem pacjentów leczonych LAM). W analizie NFZ przyjęto, [REDACTED]

[REDACTED] W analizie podmiotu odpowiedzialnego w wariantcie podstawowym szacowana liczba osób leczonych TDF wyniosła w latach 2011-2015: 1 553-3 203 osoby.

Uwzględniono (analiza NFZ) [REDACTED], przyjęto, że [REDACTED]. Koszt DDD TDF przyjęty przez NFZ wyniósł [REDACTED] (analiza firmy: [REDACTED]), ceny pozostałych leków były takie same jak w analizie podmiotu odpowiedzialnego, z wyjątkiem kosztu 0,5 mg ETV, który w analizie NFZ wyniósł [REDACTED].

Istotne różnice w założeniach analizy NFZ w porównaniu do analizy podmiotu odpowiedzialnego:

- [REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] W analizie podmiotu odpowiedzialnego założono, że koszt roczny na pacjenta jest równy kosztowi rocznemu terapii.

Przy tak przyjętych założeniach wydatki NFZ na leczenie TDF (tylko koszty leku) wyniosą w nowym scenariuszu (przy założeniu wzrostu kosztów co rok o 4%):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie podmiotu odpowiedzialnego koszty TDF (uwzględniono roczny koszt terapii) wyniosły od [REDACTED] mln w 2011r. do [REDACTED] mln PLN w 2015r. W każdym z wariantów analizy NFZ odnotowano [REDACTED] wydatków ogółem w porównaniu do scenariusza aktualnego po wprowadzeniu TDF do programu terapeutycznego.

NFZ zwrócił także uwagę na brak jednoznacznego określenia w projekcie Rozporządzenia MZ dot. programu leczenia przewlekłego WZW-B w jakich przypadkach stosuje się TDF. [AW-10, AW-17]

6.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

„Tenofowir podawany jest w formie tabletek powlekanych. Podawanie tenofowiru nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie tenofowiru nie generuje kosztów (tabletki stosowane są przez pacjenta samodzielnie).

Podjęcie decyzji o finansowaniu tenofowiru w leczeniu przewlekłego WZW-B ze środków publicznych może doprowadzić do konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia. Leczenie WZW-B związane jest bowiem z występowaniem kosztochłonnnych, klinicznie istotnych powikłań, takich jak marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy.”

„Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu tenofowiru w leczeniu przewlekłego WZW-B zwiększyłyby spektrum terapeutyczne pacjentom z przewlekłym WZW-B. Finansowanie tej technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jednak zmian w odpowiednich rozporządzeniach NFZ.”

„Obecne wyniki analizy wskazują, że tenofowir jest terapią bardziej skuteczną a jednocześnie tańszą niż obecne na rynku leki. (...) Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń. Jednocześnie wprowadzenie tenofowiru do programu da możliwość zastosowania interwencji o istotnej klinicznie sile interwencji i wyższej skuteczności. (...) Technologia ta nie stanowi odpowiedzi na niezaspokojone dotychczas potrzeby pacjentów, ponieważ na rynku istnieją alternatywne technologie stosowane w tym wskazaniu. (...) Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do leków antywirusowych w przewlekłym WZW-B oraz jednocześnie wpłynie na zwiększenie poziomu satysfakcji ze względu na bezpieczeństwo w aspekcie lekooporności. (...) Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie, gdyż technologia ta pod względem sposobu dawkowania oraz monitorowania jest zbliżona do metod alternatywnych powszechnie stosowanych. (...) Ze względu na skuteczność terapii

możliwość zastosowania innych terapii przez lekarzy może budzić obawy ze strony lekarzy, czy uzasadnione jest stosowanie innych analogów o niższej skuteczności.” **[AW-10]**

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

„Lek skuteczny u 90% pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, stanowi lepszą alternatywę dla leków stosowanych do tej pory” [AW-14]

„(...) Większość chorych zakażonych HBV leczonych jest analogami nukleoz(t)ydowymi. Słabą stroną tej formy terapii jest generowanie lekooporności. Spośród wymienionych analogów jedynie tenofovir w okresie 4-letniej obserwacji nie generował lekooporności wśród leczonych pacjentów (...)” [AW-15]

(...) Tenofovir „nie wykazuje krzyżowej oporności z lekiem o nazwie lamiwudyna (powszechnie dotychczas stosowany), dlatego znakomicie nadaje się, w przeciwieństwie do entekawiru, na lek drugiego rzutu dla chorych leczonych lamiwudyną, którzy z powodu lekooporności wymagają konwersji na inny analog. Również u chorych leczonych pierwszorazowo ma przewagę nad lamiwudyną i adefowirem, ponieważ jako lek znacznie silniejszy i nie dający oporności może wywołać pożądany efekt zdrowotny w krótszym czasie i w trwały sposób, przez co można uniknąć dłuższego, a w efekcie znacznie droższego, leczenia sekwencyjnego.(...)” [AW-16]

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej

Problem decyzyjny dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej –leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofovir w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego.

Analiza kliniczna

Celem dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (firmę Gilead Sciences Poland Sp z o. o.) analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa tenofoviru w porównaniu z adefowirem i entekawirem u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Należy zwrócić uwagę, że w starszej wersji analizy dostarczonej przez ówczesny podmiot odpowiedzialny (firmę Medagro International Sp. z o. o.), wykonano dodatkowe porównanie tenofoviru także z lamiwudyną oraz placebo. Komparatory te pominięto w dostarczonej aktualizacji.

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że istnieją tylko dwa badania kliniczne z randomizacją, w których tenofovir bezpośrednio porównywano z adefowirem w 48-tygodniowym okresie obserwacji, w których pierwszorzędnym punktem końcowym był złożony punkt końcowy, obejmujący poprawę histologiczną (tj. co najmniej 2-punktową redukcję nasilenia zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella, przy braku pogorszenia parametrów zwłóknienia wątroby w tej skali) oraz redukcję poziomu HBV DNA w osoczu poniżej 400 kopii/ml. Ponadto oceniano zastępcze punkty końcowe, takie jak serokonwersja HBeAg, utrata HBsAg, zanik HBV DNA, normalizacja ALT, poprawa histologiczna. Brak danych na temat wpływu ocenianych leków na występowanie klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak np. śmiertelności, marskość wątroby, czy rak wątrobowokomórkowy.

W porównaniu bezpośrednim tenofoviru z adefowirem wykazano, iż szansa wystąpienia co najmniej 2-punktowej redukcji nasilenia zmian martwiczo-zapalnych w skali Knodella, przy braku pogorszenia parametrów zwłóknienia wątroby tej skali, przy jednoczesnej redukcji poziomu HBV DNA w osoczu poniżej 400 kopii/ml, była znamienne większa w grupie tenofoviru w porównaniu z adefowirem, zarówno w populacji HBeAg (+): OR = 13,55 (95% CI: 6,72; 27,34), jak i HBeAg (-): OR = 2,54 (95% CI: 1,63; 3,97). Znamienne przewagę tenofoviru nad adefowirem wykazano również w obydwu populacjach, przy ocenie zaniku HBV DNA. Iloraz szans wyniósł 20,74 (95% CI: 10,30; 41,75) w populacji HBeAg (+) oraz OR = 7,98 (95% CI: 4,33; 14,72) u osób HBeAg (-). Wśród pacjentów z HBeAg (+), w grupie tenofoviru istotnie

większa była również szansa normalizacji ALT: OR = 1,78 (95% CI: 1,05; 3,02), częściej też w porównaniu z grupą adefowiru, odnotowywano występowanie zaniku antygenu HBs ($p = 0,02$). W populacji HBeAg (-) nie wykazano istotnych statystycznie różnic przy ocenie powyższych punktów końcowych. W żadnej z analizowanych populacji, nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy opcjami terapeutycznymi pod kątem oceny poprawy histologicznej.

Wyniki porównania bezpośredniego tylko częściowo potwierdzono w porównaniu pośrednim tenofowiru z adefowirem. Podobnie jak w porównaniu bezpośrednim wykazano znamienne większą szansę wystąpienia zaniku HBV DNA we wszystkich ocenianych populacjach, zaś przy ocenie poprawy histologicznej również nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Przy ocenie normalizacji ALT istotną statystycznie różnicę, na korzyść tenofowiru odnotowano jedynie w podgrupie pacjentów z HBeAg (+) bez oporności na lamiwudynę.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tenofowir z entekawirem, stąd zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego, które jednak cechuje niższa wiarygodność. Przy ocenie większości punktów końcowych różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie, bez względu na to czy brano pod uwagę łączną populację pacjentów z przewlekłym WZW B, czy też podgrupy pacjentów. Wyjątek stanowiła ocena zaniku HBV DNA. Szansa wystąpienia tego punktu końcowego była znamienne większa w grupie z tenofowirem w porównaniu z entekawirem. Iloraz szans wyniósł 9,55 (95% CI: 1,53; 76,98) w łącznej populacji pacjentów oraz 8,73 (95% CI: 1,22; 83,96) w populacji pacjentów z opornością na lamiwudynę. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie odnotowano natomiast przy ocenie tego punktu końcowego w podgrupie pacjentów HBeAg(+) oraz osób z HBeAg i opornością na lamiwudynę.

Z dostarczonej aktualizacji analizy usunięto dwa dodatkowe potencjalne komparatory dla tenofowiru: lamiwudynę oraz placebo. W starszej wersji analizy w porównaniu pośrednim tenofowiru z lamiwudyną nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie większości punktów końcowych. Jedynie szansa zaniku HBV-DNA w surowicy była istotnie większa w grupie tenofowiru w porównaniu z lamiwudyną we wszystkich ocenianych populacjach pacjentów. W populacji ocenianej łącznie (bez względu na status HBeAg oraz lekooporność) szansa zaniku HBV-DNA w grupie z tenofowirem była 62,23 razy większa od tej szansy w grupie lamiwudyny: OR = 62,23 (95% CI: 9,81; 552,18). W porównaniu pośrednim tenofowir okazał się znamienne skuteczniejszy od placebo pod kątem wszystkich ocenianych punktów końcowych. Wyjątek stanowiła ocena normalizacji aktywności ALT oraz poprawy histologicznej w podgrupie pacjentów HBeAg (+), przy ocenie których wynik nie przekroczył progu statystycznej znamienności, choć szansa ich wystąpienia była wielokrotnie większa w grupie tenofowiru w porównaniu z placebo.

W analizie bezpieczeństwa zarówno w porównaniu bezpośrednim z adefowirem, jak i porównaniach pośrednich z adefowirem oraz z entekawirem, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie działań niepożądanych ocenianych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych. Przy ocenie poszczególnych działań niepożądanych, w porównaniu bezpośrednim tenofowir vs adefowir, jedynie szansa wystąpienia nudności była znamienne większa w grupie tenofowiru w porównaniu z adefowiem: OR=3,61 (95% CI: 1,51; 8,65); NNH = 16 (95% CI: 10; 33).

Analiza ekonomiczna

- Porównanie bezpośrednie TDF z ADV; populacja HBeAg(-)

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta TDF wynosi [redacted], natomiast ADV wynosi ~349 tys. zł (95% CI [203 555 zł; 498 106 zł]). TDF w porównaniu z ADV jest terapią tańszą. Terapia TDF generuje wyższe efekty zdrowotne QALY. Oszacowana różnica w QALY między porównywanymi interwencjami, wynosząca 0,70 (95% CI [-3,24; 3,23]) (na korzyść TDF), nie jest istotna statystycznie., przy niższych kosztach i jest terapią dominującą. Z kolei różnica w LYG względem TDF wynosi 1,18 LYG (95% CI [-2,87; 3,04]) dla porównania z ADV (na korzyść TDF). Oszacowane różnice w LYG również nie są istotne statystycznie.

- Porównanie bezpośrednie TDF z ADV; populacja HBeAg(+)

W dożywotnym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta TDF wynosi ~ [redacted], natomiast ADV wynosi ~358 tys. zł (95% CI [216 544 zł; 502 716 zł]). TDF w porównaniu z ADV jest terapią tańszą. Terapia TDF generuje wyższe efekty zdrowotne QALY, przy niższych kosztach i jest terapią dominującą. Z kolei różnica w LYG względem ADV wynosi 1,25 LYG (95% Ci [-2,95; 3,20]) (na korzyść TDF). Oszacowane różnice w LYG również nie są istotne statystycznie

- Porównanie pośrednie interwencji metodą MTZ, populacja HBeAg(+)

W dożywotnym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta TDF wynosi [redacted], ETV ~ 364 tys. zł (95% CI [225 941 zł; 470 771 zł]), ADV ~ 358 tys. zł (95% CI [211 448 zł; 498 954 zł]). TDF w porównaniu z ETV i ADV jest terapią tańszą. TDF jest terapią dominującą dla porównania z ETV i ADV (względem QALY i względem LYG). Oszacowane różnice w QALY między TDF a komparatorem wynoszą: 1,08 QALY (95% CI [-2,81; 4,22]) dla porównania z ETV (na korzyść TDF), 0,79 QALY (95% CI [-3,47; 3,58]) dla porównania z ADV (na korzyść TDF). Powyższe różnice nie są istotne statystycznie. Z kolei różnice w LYG między TDF a komparatorem wynoszą: 1,08 LYG (95% CI [-2,80; 3,38]) dla porównania z ETV (na korzyść TDF), 1,28 LYG (95% CI [-2,98; 3,35]) dla porównania z ADV (na korzyść TDF). Powyższe różnice nie są istotne statystycznie.

- Porównanie pośrednie interwencji metodą MTZ, populacja HBeAg - łącznie

Średni koszt terapii jednego pacjenta TDF w populacji pacjentów HBeAg łącznie wynosi [redacted], ETV ~ 359 tys. zł (95% CI [200 607 zł; 447 083 zł]), ADV ~ 350 tys. (95% CI [193 537 zł; 479 692]). W dożywotnym horyzoncie czasowym TDF w porównaniu z ETV i ADV jest terapią tańszą. TDF jest terapią dominującą dla porównania z ETV i ADV (względem QALY i względem LYG). Oszacowane różnice w QALY między TDF a komparatorem wynoszą: 1,00 QALY (95% CI [-2,46; 3,55]) dla porównania z ETV (na korzyść TDF), 0,69 QALY (95% CI [-3,13; 3,26]) dla porównania z ADV (na korzyść TDF). Powyższe różnice nie są istotne statystycznie. Z kolei różnice w LYG między pomiędzy TDF a komparatorem wynoszą: 1,00 LYG (95% CI [-2,38; 2,77]) dla ETV (na korzyść TDF), 1,17 LYG (95% CI [-2,77; 3,08]) dla ADV. Powyższe różnice nie są istotne statystycznie.

W przypadku przeprowadzonych analiz wrażliwości nie odnotowano znaczących zmian odnośnie wnioskowania w analizie. Z kolei na podstawie przeprowadzonych dodatkowych probabilistycznych analiz wrażliwości stwierdzono, że największy wpływ na szerokość uzyskanych przedziałów ufności ma niepewność parametrów związanych z efektywnościami i użytecznościami oraz wspólnym występowaniem powikłań, nawrotów i zgonów.

Analiza wpływu na budżet

„Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej na leki przeciwwirusowe w scenariuszu aktualnym wyniosą około 76 mln złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około 120 mln złotych w 2015 roku. Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w scenariuszu aktualnym wyniosą około 130 mln złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około 202 mln złotych w 2015 roku”.

„Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej na leczenie tenofowirem w scenariuszu prognozowanym wyniosą około [redacted] złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około [redacted] złotych w 2015 roku, z czego około [redacted] złotych w 2011 roku i około [redacted] złotych w 2015 roku to koszty leku. Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej na wszystkie leki przeciwwirusowe wyniosą około [redacted] złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około [redacted] złotych w 2015 roku. Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym wyniosą około [redacted] mln złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około [redacted] mln złotych w 2015 roku.”

„Prognozowany spadek wydatków płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu tenofowiru ze środków publicznych w populacji docelowej w stosunku do aktualnie ponoszonych wydatków wyniesie około [redacted] mln złotych w 2011 roku oraz około [redacted] mln złotych w 2015 roku.”

W przeprowadzonej analizie wrażliwości dla każdego wariantu uzyskano wyniki wskazujące na zmniejszenie wydatków płatnika publicznego związane z podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania tenofowiru ze środków publicznych.

Na podstawie analizy podmiotu odpowiedzialnego i NFZ można wyciągnąć następujące wnioski:

- W przypadku ceny 33,33 PLN za 0,5 mg ETV w I rzucie terapii koszt terapii za pomocą TDF może być [REDACTED] (zależy od stopnia zastępowania przez TDF innych AN w I i II rzucie) przy jednocześnie wyższej skuteczności terapii;
- w II rzucie terapii wprowadzenie TDF prawdopodobnie [REDACTED] koszty terapii, przy większej skuteczności leczenia;
- Brak pewności co do przyszłego podziału udziałów w rynku pomiędzy substancje czynne stosowane w WZW-B uniemożliwia dokładne oszacowanie kosztów leczenia;
- Nie wiadomo jaki wpływ na poniesione wydatki będą miały koszty leczenia powikłań (marskości wątroby i raka wątrobowo-komórkowego) i działań niepożądanych (dane odnośnie występowania powikłań i kosztów leczenia powikłań zostały zgromadzone w wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w sposób niesystematyczny), w analizach nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

8. Załączniki

- AW-1. Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 4 marca 2011r., znak: MZ-PLE-460-8365-394/GB/11;
- AW-2. Szczegóły zlecenia i projekt programu „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1);
- AW-3. [REDAKTOWANE] „Analiza wpływu na budżet tenofowiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wersja 1.0”, Kraków –26. 07. 2010r.;
- AW-4. [REDAKTOWANE] „Analiza ekonomiczna tenofowiru w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w terapii przewlekłego WZW typu B. Wersja 1.0”, Kraków -27.07.2010r.;
- AW-5. [REDAKTOWANE] „Przegląd systematyczny. Analiza kliniczna tenofowiru w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Wersja 1.0”, Kraków – 24.07.2010r.;
- AW-6. [REDAKTOWANE] „Analiza Problemu Decyzyjnego. Perspektywy finansowania tenofowiru w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B – Wersja 1.00”, 05.03.2011r.;
- AW-7. [REDAKTOWANE] „Przegląd systematyczny. Analiza kliniczna tenofowiru w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Wersja 1.00”, Kraków – 25.03.2011r.;;
- AW-8. Wojciechowski P., Stożek A., Szmyd J., Gwiosda B., Ryś P., HTA Consulting Sp. z o. o., „Aneks. Analiza kliniczna tenofowiru w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Wersja 1.00”, Kraków – marzec 2011;
- AW-9. [REDAKTOWANE] „Analiza ekonomiczna. Tenofowir w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Wersja 1.00”, Kraków – marzec 2011;
- AW-10. [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet. Tenofowir w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wersja 1.00”, Kraków – marzec 2011.;
- AW-11. Nakonieczna JO.; Bałkowiec-Iskra E.; i in., „Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby”; Przewodnik Lekarza, s. 68-72
- AW-12. Nazzal K; „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B i lekooporność”; Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (1): 7–11
- AW-13. Cieśla A, Mach T; „Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby – aktualne wyzwania epidemiologiczne, kliniczne i terapeutyczne”; Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (2): 69–73
- AW-14. stanowisko [REDAKTOWANE]
- AW-15. stanowisko [REDAKTOWANE]
- AW-16. stanowisko [REDAKTOWANE]
- AW-17. Opinia NFZ z dn. 16.06.2011r.;
- AW-18. Viread – Charakterystyka Produktu Leczniczego;
- AW-19. Polska Grupa Ekspertów HBV: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B - zalecenia terapeutyczne na rok 2010

-
- AW-20. American Association for the Study of Liver Diseases, 2009, Chronic Hepatitis B: Update 2009
- AW-21. European Association for the Study of the Liver; EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B; Journal of Hepatology 50 (2009) 227–242
- AW-22. Digestive Health Foundation 2008; Australian and New Zealand Chronic Hepatitis B (CHB) Recommendations 1st Edition 2008;
- AW-23. Canadian Consensus Guidelines, Management of chronic hepatitis B; Can J Gastroenterol, Vol 21 Suppl C, June 2007;
- AW-24. Prescrire International „Management of Chronic Hepatitis B”, August 2007, Vol 16, No. 90;
- AW-25. Haute Autorite de Sante (HAS) Transparency Committee, Opinion 8 July 2008 “Viread 245 mg-flim coated tablets”;
- AW-26. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), “Tenofivir disoproxil for the treatment of chronic hepatitis B”, NICE technology appraisal guidance 173;
- AW-27. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document; Tenofovir disoproxil fumarate, tablet, 300 mg, Viread®, July 2009;
- AW-28. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document; Tenofovir disoproxil fumarate, tablet, 300 mg, Viread®, November 2008’
- AW-29. INFARMED, Prior Assessment Report on a medicinal product for human use in hospitals; INN Tenofovir;
- AW-30. The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC); Tenofovir disoproxil fumarate (Viread® - Gilead Sciences Canada), New Indication: Chronic Hepatitis B Infection, February 2009;
- AW-31. Scottish Medicines Consortium (SMC); tenofovir disoproxil (as fumarate), 245 mg film-coated tablet (Viread®) No. (479/08); June 2008;
- AW-32. Australia –refundacja;
- AW-33. Czechy-refundacja;
- AW-34. Dania-refundacja;
- AW-35. Finlandia-refundacja;
- AW-36. Francja –refundacja;
- AW-37. Grecja-refundacja;
- AW-38. Nowa Zelandia-refundacja;
- AW-39. Słowacja-refundacja;
- AW-40. Szwecja-refundacja;
- AW-41. Szwajcaria-refundacja;
- AW-42. Viread_Protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych;
- AW-43. Viread_Protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych – aktualizacja wyszukiwania_2010-2011;
- AW-44. Viread_Lista_Publikacji_2010-2011;
- AW-45. Viread_Lista_Publikacji_KP_Interwencja;
- AW-46. Viread_Lista_Publikacji_KP_Komparatory;
- AW-47. Tenofovir –Formalna Ocena Zgodności z Wytocznymi, 14.06.2011r.;

-
- AW-48. Marcellin P, et. al. „Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B”; N Engl J Med 359;23; 2442-2455;
- AW-49. Zhao SS, et. al.; „Comparison of the efficacy of tenofovir and adefovir in the treatment of chronic hepatitis B: A Systematic Review, Virology Journal 2011, 8:111, [<http://www.virologyj.com/content/8/1/111>];
- AW-50. Khungar V, Han SH; „A Systematic Review of Side Effects of Nucleoside and Nucleotide Drugs Used for Treatment of Chronic Hepatitis B”, Curr Hepatitis Rep (2010) 9:75–90;
- AW-51. Prescrire International, “Renal failure caused by Drugs”, February 2010, Vol. 19, No. 105;
- AW-52. Prescrire International, “Tenofovir in chronic hepatitis B: beware bone toxicity”; June 2009, Vol. 18, No. 101;
- AW-53. Dakin H, et. al., “Cost–Utility Analysis of Tenofovir Disoproxil Fumarate in the Treatment of Chronic Hepatitis B; Value in Health Vol 13, No. 8, 2010;
- AW-54. Gwiosda B., Krzystek J., Ryś P., Władysiuk M., HTA Consulting Sp. z o. o., „ Analiza wpływu na budżet. Tenofovir w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wersja 1.00”, Kraków – marzec 2011 – kalkulator;