



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 56/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia
„Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy
wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir” jako świadczenia
gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Uzasadnienie stanowiska

W opinii Rady Konsultacyjnej świadczenie „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir” powinno zostać zakwalifikowane jako świadczenie gwarantowane w ramach proponowanego programu terapeutycznego. Zgodnie z programem, wskazaniem do stosowania tenofowiru jest nieskuteczność wcześniej stosowanego interferonu albo przeciwwskazania do jego stosowania. Tenofowir wykazuje skuteczność działania porównywalną z już refundowanymi komparatorami, ma natomiast mniejszy potencjał wywoływania lekooporności.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir”. Raport nr: AOTM-OT-430-6/2011.¹

Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) jest chorobą zakaźną wywołaną przez wirusy hepatotropowe. Duże znaczenie zarówno ze względów epidemiologicznych, jak i klinicznych mają zakażenia wirusowe wywołane wirusami typu B i C. O przewlekłym zapaleniu wątroby mówi się wówczas, gdy proces zapalny toczy się przez co najmniej 6 mies. 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. W diagnostyce przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby – w celu określenia typu wirusa niszczącego wątrobę – konieczne są badania immunologiczne lub wirusologiczne.^{1,2}

Wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) należy do rodziny *Hepadnaviridae*, przenosi się przez krew i inne płyny ustrojowe; zakażenie może nastąpić przez bezpośredni kontakt z zakażonym płynem, kontakty seksualne odbywane bez właściwego zabezpieczenia z osobami



zakażonymi, posługiwanie się zakażonymi igłami lub strzykawkami podczas dożylnego przyjmowania substancji odurzających. Do zakażenia dziecka może dojść podczas ciąży lub porodu. Zakażenie HBV może przybierać różne postacie kliniczne – 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 martwiczo-zapalnych 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 stężenie HBV-DNA, niska aktywność AIAT.^{1,3}

Wykrycie zakażenia HBV może nastąpić w fazie ostrego zapalenia wątroby, z typowymi objawami, takimi jak: objawy grypopodobne z dominującym uczuciem zmęczenia, osłabienie łaknienia, bóle brzucha, nudności, wymioty, bóle stawów, żółtaczka. 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, co 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 rozwój raka wątrobowokomórkowego, zarówno chorzy z marskością wątroby (rocznie 2,2% chorych w marskości wyrównanej, do 10 % w niewyrównanej), jak i bez marskości (0,1% rocznie). Nowotwór ten występuje najczęściej 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 marskością wątroby, a z niewyrównaną – 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.¹

Obecna standardowa terapia

Celem przeciwwirusowego leczenia WZW B jest eradykacja zakażenia lub znaczna supresja replikacji HBV, prowadząca do remisji schorzenia, z zahamowaniem postępu do marskości i możliwości rozwoju 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(+) punktem docelowym leczenia jest serokonwersja w układzie HBe, która 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 powstawanie lekoopornych mutantów wirusa zapalenia wątroby typu B.^{1,4}

Obecnie w leczeniu zakażeń HBV zarejestrowane są: interferon alfa-2a i alfa-2b (IFN-alfa), interferon pegylowany – PegIFN-alfa-2a oraz analogi nukleoz(t)ydowe (AN): adefowir, entekawir, lamiwudyna, telbiwudyna (obecnie w Polsce niedostępna), tenofowir. W leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nieleczonych – powinno się stosować w monoterapii PegIFN-alfa2a, a spośród AN w pierwszym rzędzie entekawir i tenofowir. W planowaniu leczenia należy zawsze uwzględnić, w razie niepowodzenia terapii PegIFN-alfa2a, możliwość

zastosowania AN, jak również w razie niepowodzenia terapii AN, możliwość zastosowania PegIFN-alfa2a. 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 rozpocząć terapię z wykorzystaniem AN. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby, zaliczeni do kategorii A wg Childa i Pugh'a, 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 Childa i Pugh'a 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 zastosować leki zakwalifikowane przez FDA do kategorii B lub C. Za pełną odpowiedź na leczenie uważa się niestwierdzenie HBV DNA w surowicy krwi obecnie dostępną i najbardziej czułą metodą – Real Time PCR po 48 tyg. leczenia analogami nukleoz(t)ydowymi i po 24 tygodniach od zakończenia leczenia preparatami IFN alfa.¹

Opis świadczenia

Lek tenofowir (Viread®) należy do grupy nukleozydowych i nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Kod ATC: J05AF07. Lek ma postać tabletki (245 mg), przyjmowany jest raz dziennie z pokarmem. Optymalna długość leczenia jest nieznana.⁵

Fumaran tenofowiru dizoproksylu jest solą kwasu fumarowego – prekursora leku tenofowiru dizoproksylu. Jest on przekształcany do postaci czynnej po wprowadzeniu do organizmu. Powstaje difosforan tenofowiru. Blokuje on możliwość namnażania się wirusa, zaburzając jego cykl rozwojowy. Blokuje syntezę wirusowego DNA w komórkach.⁵

Preparat Viread® (tenofowir) został zarejestrowany w procedurze centralnej w EMA dnia 05.02.2002 roku. Jest on wykorzystywany do leczenia dorosłych w wieku powyżej 18 lat, zakażonych HIV-1, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi oraz w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.⁵

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę efektywności klinicznej, zawierającą wyniki systematycznego przeglądu badań klinicznych. Jej celem była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa tenofowiru w porównaniu z adefowirem i entekawirem, u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B. 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 komparatorami, poszukiwano 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania RCT porównujące bezpośrednio tenofowir z adefowirem. 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 tenofowiru niż adefowiru, zarówno w populacji HBeAg(+) (OR = 13,55 [95% CI: 6,76; 27,34]), jak i HbeAg(-) (OR = 2,54 [95% CI: 1,63; 3,97]). Znamienna przewaga tenofowiru nad adefowirem została również wykazana pod względem 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 bez HBeAg. Należy zaznaczyć, że przyjęte w badaniach punkty końcowe są z klinicznego punktu widzenia wskaźnikami drugorzędowymi, a nie o pierwszorzędym znaczeniu, jak np. czas przeżycia. W grupie leczonej tenofowirem nie odnotowano

mutacji warunkujących lekooporność, natomiast odnotowano 4 takie przypadki wśród pacjentów leczonych adefowirem.¹

Porównanie ocenianej interwencji z entekawirem było możliwe tylko metodą pośrednią, charakteryzującą się niższą wiarygodnością. Przy większości ocenianych punktów końcowych odnotowano nieistotne statystycznie wyniki. Wyjątek stanowiła ocena zaniku HBV DNA, gdzie iloraz szans wyniósł OR = 9,55 (95% CI: 1,53; 76,89) wśród wszystkich pacjentów, oraz OR = 8,73 (95% CI: 1,22; 83,96) w populacji pacjentów opornych na lamiwudynę. Przeprowadzono również porównanie pośrednie tenofowiru z adefowirem, którego wyniki były zgodne z wyżej przedstawionym porównaniem bezpośrednim.¹

Bezpieczeństwo stosowania

Tenofowir ma działanie nefrotoksyczne i należy na to zwrócić szczególną uwagę podczas stosowania go łącznie z innymi lekami o podobnych działaniach niepożądanych. Porównanie bezpośrednie z adefowirem wykazało częstsze występowanie nudności u pacjentów stosujących tenofowir, OR = 3,61 (95% CI: 1,51; 8,65), NNH = 16 (10; 33). Porównania pośrednie tenofowiru z adefowirem i entekawirem nie wykazały istotnych statystycznie różnic w działaniach niepożądanych. Przyjmowanie tenofowiru może powodować bóle kości, osteomalację oraz złamania.⁵ Jest to lek nowy i nie ma wiarygodnych badań przedstawiających działania niepożądane w dłuższej perspektywie.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Opłacalność interwencji oceniono na podstawie analizy ekonomicznej przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny i jej krytycznej weryfikacji. Analiza spełnia większość kryteriów prawidłowej oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Porównano w niej opłacalność zastosowania tenofowiru w porównaniu do entekawiru, adefowiru i lamiwudyny w terapii WZW typu B. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z dożywotnim horyzontem czasowym. Skuteczność analizowanych interwencji przyjęto na podstawie przeprowadzonego w analizie klinicznej porównania pośredniego metodą MTC. Zastosowaną techniką analityczną była analiza kosztów użyteczności. Wykonano analizy wrażliwości jednokierunkowe i probabilistyczne.

W analizie uwzględniono: koszty leków, koszty leczenia powikłań (marskość, HCC), koszty monitorowania terapii oraz koszty hospitalizacji. Nie uwzględniano kosztów działań niepożądanych, argumentując, że wcześniejsza analiza kliniczna i bezpieczeństwa nie wykazały pod tym względem różnic między porównywanymi interwencjami. W analizie ekonomicznej wyodrębniono cztery subpopulacje pacjentów: z HBeAg łącznie (porównanie pośrednie tenofowir vs adefowir i tenofowir vs entekawir), HBeAg(+) (porównanie pośrednie tenofowir vs adefowir i tenofowir vs entekawir), HBeAg(+) (porównanie bezpośrednie tenofowir vs adefowir), HBeAg(-) (porównanie bezpośrednie tenofowir vs adefowir).

Wg autorów analizy w każdej z subpopulacji tenofowir był terapią tańszą i o większej skuteczności (terapią dominującą). Różnice wartości współczynnika QALY były korzystne dla tenofowiru, jednak granice przedziałów 95%CI były szerokie i zawierające 0. Podobnie różnice kosztów były korzystne dla tenofowiru, jednak granice przedziałów 95%CI były szerokie i zawierające 0. Autorzy przedstawili krzywe akceptowalności kosztowej efektywności (*cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) – z nieznanymi względów w zakresie progu akceptowalności 0-500 tys. (podczas gdy przyjęty w Polsce próg opłacalności kształtuje się na poziomie 3 PKB *per capita*, czyli ok. 100 tys. PLN). Z krzywych tych można odczytać, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności (względem QALY – lat życia skorygowanych jakością) terapii tenofowirem w bezpośrednim porównaniu z adefowirem w grupach HBeAg(+) i HBeAg(-) przy progu 110 tys. PLN wynosi ok. 70%, a prawdopodobieństwo kosztowej efektywności (względem LYG – zyskanych lat życia) przy progu 110 tys. PLN ponad 80%.^{1,6}

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na budżet przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta. Założono 5-letni horyzont czasowy. Własną analizę wpływu na budżet przedstawił NFZ. Główne założenia analizy NFZ są spójne z założeniami analizy podmiotu odpowiedzialnego. Różnice dotyczą udziałów AN, sposobu liczenia kosztów i prognozowanych wariantów analizy. Ponadto, analiza NFZ jest uproszczona, np. nie rozpatrywano zastępowania lamiwudyny innymi AN, czyli przyjęto, że tenofowir będzie wprowadzany w miejsce adefowiru i entekawiru, uwzględniono wyłącznie koszty leków, niższe dla komparatorów niż w analizie podmiotu

odpowiedzialnego (m.in. zgodnie z Zarz. Prezesa NFZ nr. 15/2011/DGL z 4.04.2011 r.); przyjęto, że koszty monitorowania są zbliżone w scenariuszu istniejącym i aktualnym. Koszty leczenia za pomocą substancji czynnych oszacowano na podstawie trendu z 2010 r. (dane NFZ), zakładając m.in., że koszt roczny na pacjenta jest niższy niż roczny koszt terapii. W analizie podmiotu odpowiedzialnego założono, że koszt roczny na pacjenta jest równy kosztowi rocznej terapii.¹

W analizie podmiotu odpowiedzialnego, przeprowadzonej z perspektywy NFZ oszacowano, że w porównaniu z aktualnie stosowaną terapią finansowanie tenofowiru ze środków publicznych przyniesie [REDAKT] oszczędności w 2011 roku i [REDAKT] w 2015 roku. Szacunki NFZ prognozują wzrost ponoszonych wydatków o [REDAKT] PLN w 2011 r. i [REDAKT] PLN w 2015 roku (w zależności od przyjętej populacji pacjentów).¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowiru” (Ocena świadczenia opieki zdrowotnej) (Raport Nr: AOTM-OT-430-6/2011)
2. Nakoneczna JO, Bałkowiec-Iskra E, Zaremba M, Celiński A, Tarchalska-Kryńska B. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby. Klinika 2007
3. Nazzal K. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B i lekooporności. Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (1): 7–11
4. Cieśla A, Mach T. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby – aktualne wyzwania epidemiologiczne, kliniczne i terapeutyczne. Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (2): 69–73.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tenofowiru
6. Analiza ekonomiczna podmiotu odpowiedzialnego, marzec 2011.