



---

**Uchwała nr 8/03/2008 z dnia 17 marca 2008 r.**  
**w sprawie lamiwudyny (Zeffix®)**  
**w leczeniu zapalenia wątroby**

### **Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> Agencji Oceny Technologii Medycznych 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.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

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.

### **Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 11.01.2008r, na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, złożonego w Ministerstwie Zdrowia.

### **Problem zdrowotny**

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B) jest chorobą zakaźną, najczęstszą i najpoważniejszą formą infekcji wątroby na świecie. Przewlekłe WZW B jest przyczyną ok. 80% przypadków raka wątroby. Polska należy obecnie do krajów o niskiej częstotliwości występowania zakażenia wirusem WZW B. Współczynnik zapadalności na WZW typu B w latach 80-tych wynosił 42 – 45/ 100 tys. mieszkańców, pod koniec lat 90 spadł do 12,5, a w 2004 roku wynosił 3,86. Wg aktualnych danych PZH i Instytutu Hematologii i Transfuzjologii nosicielstwo wirusa w populacji polskiej wynosi 1,5%.

### **Obecna, standardowa terapia**

W leczeniu przewlekłego WZW B stosuje się interferon pegylowany (PegIFN) alfa2a oraz analogi nukleozydowe lub nukleotydowe (AN): adefowir, entekawir i lamiwudynę.

### **Proponowana terapia**

Lamiwudyna jest analogiem nukleozydowym, hamującym odwrotną transkryptazę, enzym biorący udział w replikacji HBV DNA, w formie tabletek zawierających 100 mg lamiwudyny przyjmowanych raz dziennie.

### **Skuteczność proponowanej terapii**

W 52-tygodniowym okresie leczenia lamiwudyną w porównaniu do leczonych interferonem alfa 2a nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w żadnym z analizowanych punktów końcowych, tj.:

---

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

- HBV DNA < 3 pg/ml,
- serokonwersja w układzie HBeAg,
- zanik HBeAg,
- normalizacja ALAT,
- poprawa w obrazie histologicznym wątroby.

### **Bezpieczeństwo terapii**

Na podstawie danych z analizy wnioskodawcy oraz EMEA [5] wykazano w grupie leczonej interferonem  $\alpha$  istotnie wyższą szansę wystąpienia prawie wszystkich ocenianych działań niepożądanych względem grupy przyjmującej lamiwudynę. Ponadto stwierdzono, że częstość występowania działań niepożądanych przy stosowaniu lamiwudyny była porównywalna z placebo.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu lamiwudyny były złe samopoczucie i zmęczenie, zakażenia dróg oddechowych, bóle głowy, bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

### **Koszty terapii**

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna, która jest analizą wpływu na budżet nie została oparta na przedstawionej analizie skuteczności klinicznej, a ponadto nie spełnia przyjętych kryteriów AOTM, m.in. z powodu przedstawienia modelu jednorocznego dla choroby przewlekłej, przyjęcia modelu niepozwalającego na dyskontowanie, niewykonanie analizy probabilistycznej, uznaniowego zakresu parametrów kosztowych, a także pominięcia kosztów działań niepożądanych.

Scenariusz zakładający stosowanie lamiwudyny u wszystkich chorych ze wskazaniami do jej stosowania, w którym pozostali chorzy otrzymują interferon  $\alpha$  lub nie są leczeni, dominował nad scenariuszem zakładającym stosowanie interferonu  $\alpha$  u wszystkich chorych ze wskazaniami do jego stosowania, w którym pozostali pacjenci otrzymywali lamiwudynę lub nie byli leczeni oraz nad scenariuszem zakładającym stosowanie interferonu  $\alpha$  u wszystkich chorych ze wskazaniami do jego stosowania lub brak leczenia [2,3].

Inkrementalne koszty stosowania lamiwudyny u wszystkich chorych ze wskazaniami do jej stosowania, gdzie pozostali chorzy otrzymują interferon  $\alpha$  lub nie są leczeni, w porównaniu do braku leczenia wyniosłyby około 43 tys. zł za jedną serokonwersję i ok. 94 tys. zł za uniknięcie marskości wątroby [2], a za uzyskany dodatkowy rok życia w grupie 30-latków ok. 2,1 tys. zł, zaś w grupie 50-latków około 4 tys. zł [4].

### **Wpływ na budżet płatnika**

Przedstawiony przez wnioskodawcę raport posługuje się danymi klinicznymi tylko pacjentów HBeAG(+) w odniesieniu do całej populacji chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, co może zaburzać rzeczywiste efekty ekonomiczne leczenia. Przedstawiono analizę wpływu na budżet leczenia lamiwudyną vs inne schematy, w tym brak leczenia. Scenariusze przewidujące lamiwudynę zdominowały inne scenariusze, poza opcją braku leczenia.

W grupie 8000 pacjentów, stosowanie strategii lamiwudyna dla wszystkich chorych ze wskazaniami, a dla pozostałych interferon, zamiast strategii interferon dla wszystkich, a dla pozostałych lamiwudyna, wiązało się z oszczędnościami rzędu 36,2 mln. zł. Ta sama strategia zamiast tylko interferon dałaby oszczędności około 21,7 mln. zł. Nie uwzględniono tu kosztów późnych powikłań [4].

### **Piśmiennictwo**

1. Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów > <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=31691&spec=38> [stan na 15.01.2008].

2. Ocena ekonomiczna lamiwudyny i interferonu alfa w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B w Polsce. Orlewska E; Farmakoekonomika 2001/1 suplement.
3. Crowley et a.l.; Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: expected clinical and economic outcones based on 4 year clinical trial data. J Gastrology and Hepatology 2002; 17(2): 153-164.
4. Orlewska E 2002; materiały dołączone do Dossier Farmakoekonomicznego Preparatu Zeffix (Lamivudine) przedstawionego przez wnioskodawcę.
5. EMEA, 1999, Charakterystyka produktu leczniczego Zeffix.