



## Rekomendacja nr 45/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
z dnia 27 czerwca 2011 r.

**w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej  
„leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy  
wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir”, jako świadczenia  
gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego**

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir”, jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji zgodnie ze Stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, mając na uwadze fakt, że tenofowir, jako jedyny spośród dostępnych analogów nukleot(z)ydowych nie powoduje lekooporności, wg doniesień w 4-letnim horyzoncie czasowym. Nie można jednak założyć, że niski odsetek lekooporności powstającej w wyniku mutacji wirusa utrzyma się dłuższym okresie obserwacji.

Zarówno w populacji łącznej, jak i w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na obecność HbeAg, tenofowir jest terapią dominującą wobec komparatorów, co oznacza, że jego stosowanie pozwala uzyskać lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach terapii. Z analiz wrażliwości uwzględniających leczenie sekwencyjne wynika, że wcześniejsze umieszczenie tenofowiru w sekwencji leczenia wzv typu B może powodować lepsze efekty zdrowotne oraz niższe koszty w porównaniu z identyczną sekwencją, uwzględniającą jednak późniejsze rozpoczęcie terapii tenofowirem.

Koszty rocznej terapii tenofowirem wskazują, że decyzja o finansowaniu wnioskowanej terapii ze środków publicznych może spowodować nieznaczny spadek prognozowanych wydatków płatnika publicznego na leki przeciwwirusowe z grupy analogów nukleozydowych.

### Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) jest chorobą zakaźną, wywoływaną przez wirusy hepatotropowe. Znaczenie ze względów epidemiologicznych, jak i klinicznych mają zakażenia wirusowe wywoływane wirusami typu B i C.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych<sup>2</sup> 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. 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 też, między innymi, znaczący wzrost liczby zachorowań na raka wątrobowokomórkowego w Polsce.<sup>2</sup>

Prognozowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) na lata 2012-2015 liczebność populacji docelowej (przy założeniu, że tenofowir zastąpi entekawir i adefowir w I linii leczenia w przedziale 50 do 100% oraz 20-50% dla II rzutu) przedstawia się następująco: 986 do 2131 pacjentów w roku 2012, 1025 do 2216 pacjentów w roku 2013, 1066 do 2305 pacjentów w roku 2014 oraz 1109 do 2397 w roku 2015.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

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 103–104 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 104–105 kopii wirionów/ml oraz aktywny biochemicznie i histologicznie proces chorobowy.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

Polska Grupa Ekspertów HBV w zaleceniach terapeutycznych na rok 2010 „Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B” wskazuje, że głównym celem leczenia przewlekłego WZW 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 wątrobowokomórkowego, 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, telbiwudyna (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, a 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 wirerii, 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 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. 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.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Fumaran tenofowiru dizoproksylu jest solą kwasu fumarowego – prekursora leku tenofowiru dizoproksylu, który jest wchłaniany i ulega przemianie do substancji czynnej. Tenofowir jest analogiem monofosforanu nukleozydu (nukleotydu), który następnie ulega przemianie do czynnego metabolitu – di-fosforanu tenofowiru.<sup>3</sup>

Difosforan tenofowiru hamuje odwrotną transkryptazę HIV-1 i polimerazę HBV poprzez bezpośrednie konkurowanie o miejsce wiązania z naturalnym substratem deoksyrybonukleotydom, a po wbudowaniu się do DNA, poprzez zakończenie łańcucha DNA.<sup>3</sup>

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 mian DNA HBV z wykryciem przeciwciał anty-HBe) lub do serokonwersji HBs lub utraty skuteczności. Po przerwaniu leczenia należy regularnie kontrolować aktywność AIAT 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.<sup>3</sup>

Tenofowir jest zarejestrowany we 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.<sup>3</sup>

Wskazanie, którego dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B.<sup>2</sup>

W chwili obecnej tenofowir nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce we 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.

Finansowane ze środków NFZ są natomiast 3 analogi nukleozydowe (adefowir, entekawir, lamiwudyna).<sup>2</sup>

Należy zauważyć, że w dołączonym do zlecenia Ministra Zdrowia projekcie programu zdrowotnego „leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B”, zostały zidentyfikowane różnice pomiędzy zaleceniami dot. stosowania analogów nukleozydowych (nukleotydowych) a zaleceniami odnośnie stosowania tenofowiru zmieszczonymi w dokumencie Charakterystyka Produktu Leczniczego. W projekcie programu nie wymieniono tenofowiru, jako jednej z dostępnych opcji leczenia, natomiast wymieniono tenofowir w schemacie dawkowania leków w programie.<sup>2</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Celem analizy klinicznej, dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa tenofowiru w porównaniu z adefowirem i entekawirem u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B.<sup>2</sup>

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że istnieją tylko dwa badania kliniczne z randomizacją w których tenofowir bezpośrednio porównywano z adefowirem w 48-tygodniowym okresie obserwacji. Pierwszorzędowym 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.<sup>2</sup>

Brak jest danych na temat wpływu ocenianych leków na występowanie klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak np. śmiertelność, marskość wątroby, czy rak wątrobowokomórkowy.<sup>2</sup>

W porównaniu bezpośrednim tenofowiru 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 tenofowiru 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 tenofowiru 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 tenofowiru 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 antygeny 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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

## Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego od września 2008 r. w znajduje się informacja, iż tenofowir może powodować bóle kości, osteomalację oraz złamania.<sup>3</sup>

Ponadto dla tenofowiru podano szereg ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania tego preparatu. Między innymi należy zachować ostrożność podczas stosowania tenofowiru u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek oraz z 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 kanalika bliższego (w tym zespół Fanconi'ego).<sup>3</sup>

Bezpieczeństwo nefrologiczne stosowania tenofowiru było badane tylko w bardzo ograniczonym stopniu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ( $\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$ ).

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ( $\text{klirens kreatyniny} < 30 \text{ ml/min}$ ) stosowanie tenofowiru nie jest zalecane. 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.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

Zaostrzenia zapalenia wątroby zgłaszano u pacjentów, którzy przerwali leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zazwyczaj związane są one ze zwiększeniem miana DNA HBV i w większości przypadków jak się wydaje, samoistnie ustępują. Zgłaszano jednak przypadki ciężkiego pogorszenia, w tym przypadki śmiertelne.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

Podczas stosowania analogów nukleozydów zaobserwowano kwasicę mleczanową, zazwyczaj w połączeniu ze stłuszczeniem wątroby i takiego ryzyka nie można również wykluczyć przy stosowaniu tenofowiru.<sup>3</sup>

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:  $\text{OR}=3,61$  (95%  $\text{CI: } 1,51; 8,65$ );  $\text{NNH} = 16$  (95%  $\text{CI: } 10; 33$ ).<sup>2</sup>

Spośród innych informacji o bezpieczeństwie stosowania tenofowir wymieniany jest przez Prescrire wśród przeciwwirusowych leków nefrotoksycznych, takich jak: acyklowir, adefowir, cidfowir i walacyklowir. 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  $< 70 \text{ ml/min}$ , 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 kanalika 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).<sup>2</sup>

Chociaż nie stwierdzono występowania oporności na leczenie tenofowirem w wyniku mutacji wirusa, to należy mieć na uwadze ograniczone doświadczenie w stosowaniu tego leku.<sup>2</sup>

Nasilenia objawów zapalenia wątroby odnotowano u 2,6% pacjentów z grupy tenofowiru i 1,9% pacjentów leczonych adefovirem. 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.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Celem analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego było porównanie opłacalności zastosowania tenofowiru w porównaniu do entekawiru i adefowiru w terapii WZW typu B. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, 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.<sup>2</sup>

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: tenofowir vs entekawir (TDF vs ETV), tenofowir vs adefowir (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).

Porównanie bezpośrednie TDF z ADV; populacja HBeAg(-)

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta TDF wynosi ok. ■■■, natomiast ADV wynosi ok. ■■■. TDF w porównaniu z ADV jest terapią tańszą i generuje wyższe efekty zdrowotne.

Oszacowana różnica w QALY między porównywanymi interwencjami wskazuje na tenofowir, jako terapię dominującą, ale wyniki nie są istotne statystycznie. Dla porównania ADV z TDF różnica w LYG wypada na korzyść tenofowiru. Oszacowane różnice w LYG również nie są istotne statystycznie.<sup>2</sup>

Porównanie bezpośrednie TDF z ADV; populacja HBeAg(+)

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta TDF wynosi ok. ■■■, natomiast ADV wynosi ok. ■■■. TDF w porównaniu z ADV jest terapią dominującą, tańszą i generuje wyższe efekty zdrowotne QALY, przy niższych kosztach. Różnica TDF względem ADV w LYG też wypada na korzyść tenofowiru. Oszacowane różnice w QALY i LYG nie są istotne statystycznie.<sup>2</sup>

Porównanie pośrednie interwencji metodą MTZ, populacja HBeAg(+)

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta TDF wynosi ok. ■■■, ETV ok. ■■■, oraz ADV ok. ■■■. 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 wyników w QALY wypadają na korzyść TDF wobec obu komparatorów, ale powyższe różnice nie są istotne statystycznie. Podobnie różnice w LYG między TDF a komparatorami wypadają na korzyść TDF i także nie są istotne statystycznie.<sup>2</sup>

Porównanie pośrednie interwencji metodą MTZ, populacja HBeAg - łącznie

Średni koszt terapii jednego pacjenta TDF w populacji pacjentów HBeAg łącznie wynosi ok. ■■■, ETV ok. ■■■ oraz ADV ok. ■■■. W dożywotnim 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 zarówno dla QALY jak i dla LYG nie są istotne statystycznie.<sup>2</sup>

Przeprowadzona analiza wrażliwości nie odnotowuje znaczących zmian odnośnie wnioskowania w analizie. 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.<sup>2</sup>

### **Wpływ na budżet płatnika**

Celem analizy wpływu na budżet „jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tenofoviru w leczeniu dorosłych pacjentów z WZW-B.” Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 5-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że tenofovir będzie finansowany ze środków publicznych od początku bieżącego roku. Z uwagi na małą sprzedaż apteczną AN, populację docelową analizy zdefiniowano, jako dorosłych pacjentów (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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej na leczenie tenofowirem w scenariuszu prognozowanym wyniosą około 53 mln złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około 110 mln złotych w 2015 roku, z czego około 35 mln złotych w 2011 roku i około 72 mln złotych w 2015 roku to koszty leku. Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej na wszystkie leki przeciwwirusowe wyniosą około 71 mln złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około 112 mln złotych w 2015 roku. Łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym wyniosą około 124 mln złotych w 2011 roku i będą systematycznie wzrastać do około 191 mln złotych w 2015 roku.<sup>2</sup>

Prognozowany spadek wydatków płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu tenofoviru ze środków publicznych w populacji docelowej w stosunku do aktualnie ponoszonych wydatków wyniesie około 6 mln złotych w 2011 roku oraz około 11 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 tenofoviru ze środków publicznych.<sup>2</sup>

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

- w przypadku ceny ■ za 0,5 mg ETV w I rzucie terapii koszt terapii za pomocą TDF może być wyższy (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 zmniejszy 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 znany jest wpływ na poniesione wydatki kosztów 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.<sup>2</sup>



## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Według American Association for the Study of Liver Diseases, 2009, w przewlekłym 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, telbivudyną, 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 telbivudynę:

o przy zastosowaniu adefowiru, terapia lamiwudyną (lub telbivudyną) powinna być kontynuowana, aby obniżyć ryzyko zaostrzenia choroby podczas okresu przejściowego i zmniejszyć ryzyko wystąpienia oporności na adefowir. Przy zastosowaniu tenofowiru, zaleca się kontynuację terapii lamiwudyną (lub telbivudyną) w celu obniżenia ryzyka wystąpienia kolejnej oporności. Z kolei przy zastosowaniu entekawiru, terapia lamiwudyną lub telbivudyną powinna być przerwana, gdyż obecność mutacji opornych na te terapie zwiększy ryzyko wystąpienia oporności na entekawir, który nie jest terapią optymalną z powodu wzrastającego ryzyka wystąpienia oporności na entekawir.

Terapia pacjentów z WZW typu B z opornością na adefowir:

Jeśli u tych pacjentów nie stosowano wcześniej analogów nukleozydu, można dodać terapię lamiwudyną, telbivudyną lub entekawirem. Alternatywnie, terapia adefowirem może być zatrzymana i można rozpocząć terapię tenofowirem z lamiwudyną lub z emtrycytabiną. 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.<sup>2</sup>

European Association for the Study of the Liver (EASL) 2009, wskazuje, że 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 pegIFN- $\alpha$ -2a/2b, lamiwudyny, adefowiru, entekawiru, telbivudyny 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 pegIFN $\alpha$ , 1% dla lamiwudyny, 0% dla adefowiru, 2% dla entekawiru, 0% dla telbivudyny, 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 pegIFN $\alpha$  (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.<sup>2</sup>

Australian and New Zealand, Chronic Hepatitis B (CHB) Recommendations, 2008, zatwierdził do stosowania w pierwszej i drugiej linii terapii w Australii i Nowej: lamiwudynę, telbivudynę, adefowir, entekawir i tenofowir. Tenofowir jest zalecany do stosowania u chorych: dorośli z objawami czynnej replikacji wirusa i aktywnym zapaleniem wątroby (Australi), dorośli pacjenci (Nowa Zelandia).

Terapia pacjentów HBeAg( $\pm$ ): terapia pierwszej linii: pegIFN lub AN, przy wyborze należy wziąć pod uwagę wiek pacjenta, zawansowanie choroby i tolerancję działań niepożądanych (preferowane

są: tenofowir, entekawir i pegINF, lamiwudyna i telbiwudyna 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.<sup>2</sup>

Zgodnie z 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 PegIFNalfa 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 2x10<sup>6</sup> 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 2x10<sup>6</sup> 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. Telbiwudyna 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(+).<sup>2</sup>

Według 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, (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 telbiwudyny - 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 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.<sup>2</sup>

#### Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francuski Haute Autorite de Sante (HAS) Transparency Committee – 8 lipca 2009, wydał rekomendację pozytywną odnośnie włączenia preparatu tenofowir na listę leków refundowanych w ramach ubezpieczenia narodowego oraz na listę leków zatwierdzonych do użytku w szpitalach w nowym wskazaniu, tj. u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, w dawce zarejestrowanej. Poziom refundacji ustalono na 65%. Uzasadniono tym, że jest większa skuteczność w porównaniu z adefowirem, rzadsze występowaniem oporności wirusa oraz porównywalny profil bezpieczeństwa z wyjątkiem częstości występowania nudności, biegunki i bólów brzucha. Komitet uznał, że tenofowir wykazuje umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści (poziom III) w porównaniu z adefowirem.<sup>2</sup>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), "Tenofivir disoproxil for the treatment of chronic hepatitis B", NICE technology appraisal guidance 173 – lipiec 2009 informuje, że tenofowir, w zakresie w jakim jest dopuszczony do obrotu, jest rekomendowany jako opcja w leczeniu osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, zarówno HBeAg (+), jak i HBeAg (-), u których wskazane jest leczenie przeciwwirusowe.<sup>2</sup>

Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Public Summary Document – lipiec 2009 PBAC, uznał, że tenofowir 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. Tenofowir jest zarezerwowany do stosowania w ramach programu dla leków wysoko specjalistycznych.<sup>2</sup>

Portugalia w lutym 2009 podobnie jak entekawir, rekomendowała tenofowir do stosowania w pierwszej linii leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych, u których preferowane jest leczenie AN.<sup>2</sup>

The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) – luty 2009, 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.<sup>2</sup>

Scottish Medicines Consortium (SMC) w czerwcu 2008, zaakceptowało tenofowir 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-.<sup>2</sup>

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4 marca 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-394/GB/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. Podstawą podjęcia działania w wyżej wymienionym zakresie jest art. 31 c ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz uzyskanie Stanowiska 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.

### **Piśmiennictwo**

1. 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.
2. Raport AOTM-OT-430-6/2011. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przy wykorzystaniu substancji czynnej tenofowir. 2011.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.