



**Stanowisko nr 55/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych entekawiru
(Baraclude®) w leczeniu pierwszoliniowym przewlekłego
wirusowego zapalenia wątroby typu B
u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwwirusowymi**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ 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.

Uzasadnienie rekomendacji

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 analizie ekonomicznych wysokiego kosztu terapii entekawirem, preparat może być finansowany w leczeniu pierwszoliniowym w terapeutycznym programie zdrowotnym, pod warunkiem istotnego obniżenia kosztu leku.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7765-1/BRB/08 z dnia 19 grudnia 2008 roku), na podstawie wniosku o zmianę finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. Komplet analiz przekazano do AOTM w dniu 15 stycznia 2009 roku.

Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B), jest chorobą zakaźną – najczęstszą z infekcyjnych chorób wątroby na świecie. Polska należy do krajów o niskiej zapadalności na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). W 2006 roku w Polsce współczynnik zapadalności na WZW B wynosił 4,44/100 tys. mieszkańców (1693 zachorowań).¹

Zakażenie HBV trwające powyżej 6 miesięcy może prowadzić do przewlekłego zapalenia wątroby (PZW). Po 5 latach trwania PZW u 8-20% chorych rozwija się marskość wątroby. Wszyscy chorzy zakażeni HBV wykazują wysokie ryzyko rozwoju raka wątroby. Ogółem poważne powikłania w postaci marskości wątroby, jej niewydolności oraz raka tego narządu występują u 15-40% zakażonych HBV.

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



Śmiertelność jest wysoka. W ciągu 5 lat umiera 14-20% chorych z wyrównaną marskością wątroby i 80% chorych z marskością niewyrównaną.¹

Obecna standardowa terapia

W zakażeniach HBV w Polsce stosuje się w leczeniu pierwszorazowym lamiwudynę, interferon alfa pegylowany 2a lub 2b, interferon rekombinowany alfa 2a i 2b, naturalny interferon leukocytny. Program nie rozstrzyga, który lek należy stosować w pierwszym rzucie.¹

W przypadku stwierdzenia oporności na lamiwudynę, w polskich warunkach stosuje się adefowir lub entekawir.²

Proponowana terapia

Entekawir jest analogiem guanozyny, wykazującym aktywność hamującą polimerazę HBV. Entekawir, poprzez konkurowanie z naturalnym substratem – trifosforanem deoksyguanozyny, hamuje trzy aktywności polimerazy wirusowej: (1) inicjację polimerazy HBV, (2) odwrotną transkrypcję ujemnej nici DNA z pregenomowego RNA oraz (3) syntezę dodatniej nici DNA HBV, co warunkuje jego aktywność przeciwwirusową. Wirusy rekombinowane, odporne na adefowir pozostają w pełni wrażliwe na entekawir.³

Entekawir wskazany jest do leczenia przewlekłego WZW typu B (HBV) u osób dorosłych z wyrównaną czynnością wątroby, stwierdzoną czynną replikacją wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) i histologicznie potwierdzonym czynnym stanem zapalnym lub zwłóknieniem wątroby. Wskazanie to dotyczy pacjentów nie otrzymujących uprzednio analogów nukleozydów oraz pacjentów, u których leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B lamiwudyną nie przyniosło efektów.³

Entekawir stosowany jest w postaci tabletek doustnych, w dawce 0,5mg u pacjentów uprzednio nie leczonych analogami nukleozydów oraz w dawce 1mg w przypadku wirusa opornego na lamiwudynę.³

Obecnie w Polsce, entekawir jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ w leczeniu WZW typu B jedynie w przypadku stwierdzenia oporności na lamiwudynę.²

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe mają dużą wiarygodność (prawidłowo przeprowadzone badania RCT) ale nie opierają się na twardych punktach końcowych, a jedynie na powszechnie przyjętych w środowisku surogatach, jak poprawa histologiczna, wiramia we krwi, poziomy wskaźników laboratoryjnych.⁴

W populacji pacjentów HBeAg(+), w 48 tygodniowej obserwacji, niemal 10% więcej pacjentów leczonych entekawirem niż lamiwudyną osiągnęło zdefiniowaną poprawę w obrazie patomorfologicznym wątroby – ARR 9,9% (95% CI 2,6-17,2%) i o 30% więcej pacjentów osiągnęło poziom HBV DNA poniżej 300 kopii/ml – ARR 30,3% (95% CI 23,3- 37,3).⁴

W populacji pacjentów HBeAg(-), leczenie entekawirem było również istotnie skuteczniejsze niż lamiwudyną zarówno w zakresie poprawy histologicznej – ARR 9,6% (95% CI 2,0-17,3%) jak i osiągnięcia poziomu HBV DNA poniżej 300 kopii/ml – ARR 18,3% (95% CI 12,3-24,2%).⁴

W obserwacjach długoterminowych (przedłużeniach badań RCT), wykazano utrzymanie efektu terapeutycznego leczenia entekawirem oraz niski odsetek oporności na leczenie – 0,82% po czterech latach stosowania entekawiru w porównaniu do 65% oporności na lamiwudynę po 5 latach leczenia.⁴

Wyniki te potwierdzają inne, niezależne doniesienia wtórne.⁵

Bezpieczeństwo terapii

Stosowanie entekawiru wiąże się z występowaniem łagodnych działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, zmęczenie) oraz pokarmowego (nudności, wymioty).³

W badaniach klinicznych, profile bezpieczeństwa entekawiru i lamiwudyny nie różniły się w istotny sposób.^{4,5}

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza ekonomiczna miała niską wiarygodność, przede wszystkim ze względu na niejasności dotyczące struktury modelu oraz miejsca i kosztu terapii adefowirem. Analiza wskazuje, że entekawir w leczeniu pierwszorazowym jest terapią dominującą, a wyniki są zależne głównie od kosztu terapii adefowirem i czasu trwania leczenia entekawirem.⁴

Analiza wpływu na budżet płatnika wskazuje, że stosowanie entekawiru w leczeniu pierwszorazowym na zasadach zaproponowanych przez wnioskodawcę, wiąże się z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego sięgającymi niemal 6 mln zł w ciągu 3 lat. Analiza nie uwzględnia kosztów leczenia późnych następstw WZW typu B.⁴

W analizie dla NICE, zarówno u chorych HBeAg(+), jak i HBeAg(-) entekawir jest kosztowo efektywny względem lamiwudyny (ale nie dominujący), osiągając koszt za QALY na poziomie, odpowiednio, ok. 14 tys. i 13 tys. funtów i jest rekomendowany jako leczenie pierwszorazowe. Podobne zdanie mają SMC i CEDAC, natomiast PBAC rekomenduje entekawir jedynie w drugim rzucie leczenia WZW typu B.^{6,7,8,9}

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna rekomenduje utrzymanie finansowania entekawiru w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, z rozszerzeniem wskazań do takiego postępowania o leczenie pierwszorazowe.

Piśmiennictwo:

1. Leczenie przewlekłego wzw typu B lub C. Terapeutyczny Program Zdrowotny NFZ. Załącznik nr 24 do zarządzenia Nr 98/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 27 października 2008 r.
2. Leczenie przewlekłego wzw typu B w oporności na lamiwudynę. Terapeutyczny Program Zdrowotny NFZ. Załącznik nr 25 do zarządzenia Nr 98/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 27 października 2008 r.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Baraclude
4. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę
5. Shamliyan TA, Roderick MacDonald R, Shaikat A et al. Antiviral Therapy for Adults With Chronic Hepatitis B: A Systematic Review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med.* 2009;150:111-124
6. Shepherd J, Gospodarevskaya E, Frampton G, Cooper K. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B. Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE. February 2008
7. Scottish Medicines Consortium; entecavir, 0.5 and 1mg tablets (Baraclude®) No. (320/06). Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd. 8 September 2006
8. CEDAC FINAL RECOMMENDATION on RECONSIDERATION and REASONS for RECOMMENDATION. Entecavir (Baraclude™ - Bristol Myers Squibb Kanada)
9. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT. Product: Entecavir, tablets, 500 microgram and 1 mg, Baraclude®. Sponsor: Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd. Date of PBAC Consideration: July 2006