

**LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B (ICD-10 B 18.1)**

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1.1. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA w surowicy oraz antygenu HBs przez czas dłuższy niż 6 miesięcy oraz spełniający dwa spośród trzech poniższych kryteriów:</p> <p>1) poziom wirerii HBV DNA powyżej 2000 IU/mL dla osób HBe (-) i powyżej 20 000 IU/mL dla osób HBe (+);</p> <p>2) aktywność AIAT przekraczająca górną granicę normy w co najmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym niż trzy miesiące i nie dłuższym niż 12 miesięcy;</p> <p>3) zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizm, żylaki przełyku, naczyniakowatość, hemofilia i inne skazy krwotoczne) po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego, w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględnić badanie elastograficzne.</p> <p>1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy z marskością wątroby oraz z wykrywalnym HBV DNA niezależnie od poziomu transaminaz (świadczeniobiorcy z niewyrównaną marskością wątroby są leczeni w trybie pilnym, z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1).</p>	<p><b>1. Interferony:</b></p> <p>1) interferon pegylowany alfa-2a:</p> <p>a) 90 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań,</p> <p>b) 135 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań,</p> <p>c) 180 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań;</p> <p>2) interferon rekombinowany alfa-2a:</p> <p>a) ampułkostrzykawki zawierające 3 mln j.m./0,5 ml,</p> <p>b) ampułkostrzykawki zawierające 6 mln j.m./0,5 ml,</p> <p>c) ampułkostrzykawki zawierające 9 mln j.m./0,5 ml;</p> <p>3) interferon rekombinowany alfa-2b - wielodawkowy automatyczny dozownik po 18 MIU, 30 MIU lub 60 MIU, zawierający 1,2 ml roztworu o stężeniu 15 mln j.m./ml (6 dawek po 3 mln j.m.) lub 25 mln j.m./ml (6 dawek po 5 mln j.m.), lub 50 mln j.m./ml (6 dawek po 10 mln j.m.);</p> <p>4) naturalny interferon leukocytarny:</p> <p>a) ampułki po 3 000 000 j.m.,</p> <p>b) ampułki po 6 000 000 j.m.</p> <p>Interferony dawkuje się zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. Redukcja dawki możliwa jest zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Czas leczenia interferonami nie może</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonem</b></p> <p>1) poziom wirerii HBV DNA;</p> <p>2) oznaczenie antygenu HBs;</p> <p>3) oznaczenie antygenu HBe;</p> <p>4) oznaczenie przeciwciał anti-HBe;</p> <p>5) oznaczenie przeciwciał anti-HCV;</p> <p>6) oznaczenie przeciwciał anti-HIV;</p> <p>7) morfologia krwi;</p> <p>8) oznaczenie poziomu ALT;</p> <p>9) proteinogram;</p> <p>10) oznaczenie poziomu glukozy;</p> <p>11) czas lub wskaźnik protrombinowy;</p> <p>12) oznaczenie autoprzeciwciał;</p> <p>13) oznaczenie poziomu TSH;</p> <p>14) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3;</p> <p>15) oznaczenie stężenia mocznika i kreatyniny;</p> <p>16) USG jamy brzusznej;</p> <p>17) biopsja wątroby – w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji;</p> <p>18) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia interferonem</b></p> <p>1) w dniu rozpoczęcia terapii:</p> <p>a) morfologia krwi,</p> <p>b) oznaczenie poziomu ALT,</p>

<p>1.3. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy oczekujący na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu wirerii HBV DNA i stwierdzonego poziomu aktywności AIAT.</p> <p>2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 lat stosuje się wyłącznie interferon rekombinowany alfa-2b.</p> <p>3. Lekiem pierwszego rzutu w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nieleczonych są interferony stosowane w monoterapii, o ile nie ma przeciwwskazań do ich podania. Preferowanym interferonem ze względu na wyniki leczenia jest interferon pegylowany alfa-2a, a pozostałe interferony bierze się pod uwagę tylko w szczególnych sytuacjach, podanych w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.</p> <p><b>4. Choroby lub stany wykluczające stosowanie interferonów</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) niewyrównana marskość wątroby;</li> <li>2) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa;</li> <li>3) niewyrównana cukrzyca insulinozależna;</li> <li>4) choroby o podłożu autoimmunologicznym, z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1);</li> <li>5) niewyrównana nadczynność tarczycy;</li> <li>6) retinopatia (po konsultacji okulisty);</li> <li>7) padaczka (po konsultacji neurologicznej);</li> <li>8) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;</li> <li>9) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>10) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej);</li> <li>11) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematoonkologicznej lub hematologicznej);</li> </ol>	<p>przekroczyć 48 tygodni.</p> <p><b>2. Analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) lamiwudyna: <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabletki po 100 mg - raz dziennie 1 tabletka;</li> </ul> </li> <li>2) entekawir: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) tabletki po 0,5 mg - raz dziennie 1 tabletka u osób uprzednio nieleczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi,</li> <li>b) tabletki po 1,0 mg - raz dziennie 1 tabletka u osób uprzednio leczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi;</li> </ul> </li> <li>3) adefowir: <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabletki po 10,0 mg - raz dziennie 1 tabletka;</li> </ul> </li> <li>4) tenofowir: <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabletki po 245 mg - raz dziennie 1 tabletka.</li> </ul> </li> </ol> <p>W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek możliwa jest zmiana dawkowania entekawiru, adefowiru i tenofowiru zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>c) czas lub wskaźnik protrombinowy,</li> <li>d) oznaczenie stężenia kreatyniny,</li> <li>e) oznaczenie poziomu AFP;</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi,</li> <li>b) oznaczenie poziomu ALT;</li> </ul> </li> <li>3) w 4, 12, 24, 48 tygodniu - oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>4) w 12 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) poziom wirerii HBV DNA,</li> <li>b) oznaczenie antygeny HBsAg;</li> </ul> </li> <li>5) w 24, 48 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie antygeny HBsAg,</li> <li>b) oznaczenie antygeny HBeAg,</li> <li>c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe,</li> <li>d) poziom wirerii HBV DNA;</li> </ul> </li> <li>6) w 12, 24, 36, 48 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie poziomu TSH,</li> <li>b) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3;</li> </ul> </li> <li>7) w 48 tygodniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) proteinogram,</li> <li>b) czas lub wskaźnik protrombinowy,</li> <li>c) oznaczenie poziomu AFP,</li> <li>d) USG jamy brzusznej.</li> </ul> </li> </ol> <p><b>3. Badania przy kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydydów</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) poziom wirerii HBV DNA;</li> <li>2) oznaczenie antygeny HBe;</li> <li>3) oznaczenie przeciwciał anti-HBe;</li> <li>4) wirogram (lekooporność);</li> <li>5) morfologia krwi;</li> <li>6) oznaczenie poziomu ALT;</li> <li>7) proteinogram;</li> </ol>
---	--	--

12) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

#### **5. Kryteria wyłączenia z leczenia interferonem**

- 1) brak odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii HBV DNA o co najmniej 1 log<sub>10</sub>;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą;
- 3) choroby lub stany wymienione w ust. 4 ujawnione w trakcie leczenia interferonem.

6.1. W przypadkach niemożności zastosowania interferonów lub ich nieskuteczności należy rozważyć stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych.

6.2. U pacjentów HBeAg (-) leczenie należy rozpocząć od entekawiru albo tenofowiru albo lamiwudyny, a u osób HBeAg (+) leczenie należy rozpocząć od adefowiru albo entekawiru albo tenofowiru.

6.3. Po pierwszych 12 tygodniach leczenia analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi należy ocenić ich skuteczność. Dla kontynuacji leczenia określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym konieczne jest obniżenie początkowych wartości wirerii HBV DNA co najmniej o 1 log<sub>10</sub>.

6.4. W uzasadnionych przypadkach leczenie określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym może być kontynuowane do 24 tygodnia, do ponownej oceny skuteczności, zgodnie z ust. 6.5.

W innych przypadkach należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku lekooporności i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia.

6.5. Po 24 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wirerii

- 8) czas lub wskaźnik protrombinowy;
- 9) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 10) USG jamy brzusznej;
- 11) biopsja wątroby -  
w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji.

#### **4. Monitorowanie leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów**

- 1) w dniu rozpoczęcia terapii:
  - a) morfologia krwi,
  - b) oznaczenie poziomu ALT,
  - c) czas lub wskaźnik protrombinowy,
  - d) oznaczenie stężenia kreatyniny,
  - e) oznaczenie poziomu AFP;
- 2) w 4, 12, 24, 48 tygodniu:
  - a) oznaczenie stężenia kreatyniny,
  - b) morfologia krwi,
  - c) oznaczenie poziomu ALT;
- 3) w 12 tygodniu - poziom wirerii HBV DNA;
- 4) w 24 i następnie co 24 tygodnie:
  - a) oznaczenie antygenu HBsAg,
  - b) oznaczenie antygenu HBeAg,
  - c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe,
  - d) poziom wirerii HBV DNA,
  - e) oznaczenie lekooporności przy jej podejrzeniu;
- 5) w 48 tygodniu i następnie co 48 tygodni:
  - a) czas lub wskaźnik protrombinowy,
  - b) proteinogram,
  - c) oznaczenie poziomu AFP,
  - d) USG jamy brzusznej.

#### **5. Monitorowanie programu:**

HBV DNA. W wypadku niewykrywalnego HBV DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku należy rozważyć zmianę leku po uzyskaniu wyniku wirogramu i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia, stosując monoterapię jednym z leków opisanym w programie.

6.6. U świadczeniobiorców HBeAg (-), uprzednio nieleczonych, poddanych terapii lamiwudyną, u których stwierdza się spadek wirerii HBV DNA w 24 tygodniu powyżej  $1 \log_{10}$  można kontynuować podawanie leku do osiągnięcia niewykrywalnego HBV DNA w 48 tygodniu.

7. W uzasadnionych przypadkach, zwłaszcza po wyczerpaniu opcji terapeutycznych lub nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć leczenie interferonem.

Ponadto w przypadkach stwierdzenia oporności na leki stosowane w monoterapii, wyczerpaniu opcji terapeutycznych i nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć wdrożenie terapii skojarzonej analogiem nukleotydomowym i nukleozydomowym, po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego i krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.

#### **8. Określenie czasu leczenia w programie**

8.1. Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu:

- 1) serokonwersji w układzie "s" lub
- 2) dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy.

Badania wykonuje się w medycznym laboratorium diagnostycznym posiadającym odpowiedni certyfikat jakości.

8.2. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i po przeszczepach narządowych terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych.

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.