

## ANEKS

# ENTEKAWIR (BARACLUDE®) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B U PACJENTÓW Z UJEMNYM OZNACZENIEM ANTYGENU E

Wersja 1.0



Projekt zakończono: 15 lutego 2013

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynowanie prac, opracowanie wyników, formułowanie tekstu analizy

[REDACTED]

kwalifikowanie badań do analizy, ekstrakcja wyników z badań, analiza lekooporności, opracowanie wyników, formułowanie tekstu analizy

[REDACTED]

kwalifikowanie badań do analizy, ekstrakcja wyników z badań, analiza efektywności rzeczywistej, opracowanie wyników, formułowanie tekstu analizy

[REDACTED]

charakterystyka badań klinicznych, opracowanie wyników, formułowanie tekstu analizy

[REDACTED]

charakterystyka badań klinicznych, ekstrakcja wyników z badań, opracowanie wyników

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Meyers Squibb  
Al. Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AASLD</b>	Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby ( <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> )
<b>ADV</b>	Adefowir
<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Event</i> )
<b>AGA</b>	Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne ( <i>American Gastroenterological Association</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine Aminotransferase</i> )
<b>AN</b>	Analogi nukleozydów/nukleotydów ( <i>Nucleoside/nucleotide analogues</i> )
<b>anty-HBe</b>	Przeciwciało skierowane przeciwko HBeAg
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APASL</b>	Stowarzyszenie Krajów Azji i Pacyfiku do spraw Badań nad Wątrobą ( <i>The Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate Aminotransferase</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BSG</b>	Brytyjskie stowarzyszenie Gastroenterologiczne ( <i>The British Society of Gastroenterology</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>DNA</b>	Kwas dezoksyrybonukleinowy ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
<b>EASL</b>	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą ( <i>European Association for the Study of the Liver</i> )
<b>eGFR</b>	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej ( <i>Estimated glomerular filtration rate</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )

<b>ETC</b>	Emtricytabina
<b>ETV</b>	Entekawir
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAI</b>	Indeks aktywności histopatologicznej ( <i>Histological activity index</i> )
<b>HBeAg</b>	Antygen e (HBe) wirusa zapalenia wątroby typu B ( <i>HBe Antigen</i> )
<b>HBsAg</b>	Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B ( <i>HBs Antigen</i> )
<b>HBV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
<b>HBV DNA</b>	Materiał genetyczny wirusa HBV
<b>HCC</b>	Rak wątrobowo-komórkowy ( <i>Hepatocellular carcinoma</i> )
<b>HCV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu C ( <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>HDV</b>	Wirus zapalenia wątroby typu D ( <i>Hepatitis Virus Delta</i> )
<b>HIV</b>	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human immunodeficiency virus</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IgM</b>	Immunoglobulina typu M
<b>ILTS</b>	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds Przeszczepów Wątroby ( <i>International Liver Transplantation Society</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to Treat</i> )
<b>LAM</b>	Lamiwudyna
<b>LdT</b>	Telbiwudyna
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )

<b>MHRA</b>	Agencja ds. Produktów Ochrony Zdrowia ( <i>Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>NATAP</b>	Amerykański Narodowy Projekt Leczenia AIDS ( <i>National AIDS Treatment Advocacy Project</i> )
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy poddać terapii, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>nRCT</b>	Nierandomizowane badanie kliniczne ( <i>Non-Randomized Controlled Trial</i> )
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie
<b>pCO<sub>2</sub></b>	Cząstkowe ciśnienie dwutlenku węgla; pomiar gazometryczny krwi ( <i>Partial Pressure of CO<sub>2</sub></i> )
<b>PLC</b>	Placebo ( <i>Placebo</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>PT</b>	Czas protrombinowy ( <i>Prothrombin Time</i> )
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne randomizowane ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Bezwzględna różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Severe Adverse Event</i> )
<b>SCr</b>	Stężenie kreatyniny w surowicy ( <i>Serum creatinine</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )

<b>TDF</b>	Tenofowir
<b>TH</b>	Test heterogeniczności
<b>UEGF</b>	Federacja Gastroenterologów Unii Europejskiej ( <i>United European Gastroenterology Federation</i> )
<b>ULN</b>	Górna granica normy ( <i>Upper Limit of Normal Range</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnic ( <i>Weighted Mean Difference</i> )
<b>WZW B</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu B ( <i>Hepatitis B</i> )
<b>YMDD</b>	Mutacja genu polimerazy HBV DNA warunkująca lekooporność na lamiwudynę (mutacja typu zmiany sensu w motywie Tyrozyna(Y) – Metionina (M) – Kwas asparaginowy(D))

## SPIS TREŚCI

<b>Indeks skrótów.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....</b>	<b>9</b>
1.1. Wyniki przeszukania głównych baz.....	9
1.2. Wyniki przeszukania pozostałych baz.....	13
<b>2. Badania włączone i wykluczone.....</b>	<b>15</b>
2.1. Badania włączone do analizy.....	15
2.2. Badania wykluczone z analizy z przyczynami wykluczeń.....	16
2.3. Badania niedostępne.....	30
<b>3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej.....</b>	<b>31</b>
3.1. Charakterystyka badań RCT.....	31
3.1.1. ETV vs LAM.....	31
3.1.2. ADV vs PLC.....	34
3.1.3. LAM vs PLC.....	36
3.1.4. TDF vs ADV.....	39
3.2. Charakterystyka badań nRCT.....	40
3.2.1. ETV vs ADV.....	40
3.2.2. ETV vs TDF.....	42
3.2.3. Ocena wiarygodności badań nRCT.....	45
<b>4. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej.....</b>	<b>46</b>
4.1. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla pozostałych komparatorów.....	46
4.1.1. ADV vs PLC.....	46
4.1.2. LAM vs PLC.....	47
4.1.3. TDF vs ADV.....	48
4.2. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności na podstawie badań nRCT.....	50
4.2.1. ETV vs ADV.....	50
4.2.2. ETV vs TDF.....	53
4.3. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa.....	55
4.3.1. ETV vs LAM.....	55
4.3.2. ADV vs PLC.....	63
4.3.3. LAM vs PLC.....	69
4.3.4. TDF vs ADV.....	71

<b>5. Dane dla lekooporności</b> .....	<b>73</b>
5.1.    Bariera genetyczna dla lekooporności poszczególnych AN.....	73
5.2.    Skuteczność terapii AN u pacjentów bez i z lekoopornością.....	75
5.2.1.    Pacjenci bez lekooporności.....	76
5.2.2.    Pacjenci z lekoopornością.....	79
<b>6. Dane z poszerzonej analizy bezpieczeństwa</b> .....	<b>81</b>
<b>7. Wyniki metaanaliz</b> .....	<b>85</b>
7.1.    Wyniki metaanaliz dla badań RCT.....	85
7.2.    Wyniki metaanaliz dla badań nRCT.....	89
<b>8. Badania w toku</b> .....	<b>91</b>
<b>9. Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych</b> .....	<b>99</b>
9.1.    Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych.....	99
9.2.    Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną.....	99
<b>10. Formularze dla ekstrahowanych danych</b> .....	<b>102</b>
<b>11. Bibliografia</b> .....	<b>105</b>
<b>12. Spis tabel</b> .....	<b>127</b>



# 1. WYNIKI PRZESZUKANIA ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ

## 1.1. Wyniki przeszukania głównych baz

Tabela 1.  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie PUBMED

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	"hepatitis b"	71429
#2	"Hepatitis B Virus Infection"	4269
#3	"HBV Infection"	8589
#4	"Hepatitis B Infection"	2717
#5	chronic AND "hepatitis B"	23717
#6	chronic AND HBV	11528
#7	(#6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #2)	1276127
#8	entecavir	984
#9	Baraclude	984
#10	#8 OR #9	984
#11	tenofovir	2733
#12	"tenofovir disoproxil"	684
#13	"tenofovir disoproxil fumarate"	533
#14	Viread	704
#15	"9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine"	32
#16	"9-PMPA"	2733
#17	"9-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine"	16
#18	"9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (R)-isomer"	2733
#19	"(R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine"	29
#20	"9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (S)-isomer"	2733
#21	"9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (+-)-isomer"	2733
#22	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	2755
#23	lamivudine	7442
#24	"2',3'-Dideoxy-3'-thiacytidine"	139
#25	"2',3' Dideoxy 3' thiacytidine"	139
#26	"GR-109714X"	1
#27	"GR109714X"	1
#28	"Lamivudine, (2S-cis)-Isomer"	7442
#29	"BCH-189"	20

Lp.	Zapytanie	Wynik
#30	"BCH 189"	20
#31	"BCH189"	1
#32	Epivir	7454
#33	"3TC"	1335
#34	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	7805
#35	Adefovir	1804
#36	"adefovir dipivoxil"	767
#37	"adefovir depivoxil"	1
#38	"9-(2-((-bis((pivaloyloxy)methoxy)phosphinyl)methoxy)ethyl)adenine"	767
#39	"GS 840"	6
#40	"GS-0840"	2
#41	Hepsera	776
#42	Preveon	781
#43	"9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine"	146
#44	"9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine"	23
#45	"9-PMEA"	1804
#46	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	1850
#47	#10 OR #22 OR #34 OR #46	10477
#48	#7 AND #47	5598
<b>Data przeszukania: 2 stycznia 2013</b>		

Tabela 2  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	"hepatitis b"	4133
#2	"Hepatitis B Virus Infection"	218
#3	"HBV Infection"	353
#4	"Hepatitis B Infection"	216
#5	(chronic and "hepatitis B")	2356
#6	(chronic and HBV)	1033
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	4202
#8	entecavir	148
#9	Baraclude	3
#10	#8 or #9	148
#11	tenofovir	353
#12	"tenofovir disoproxil"	134
#13	"tenofovir disoproxil fumarate"	118

Lp.	Zapytanie	Wynik
#14	Viread	8
#15	"9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine"	0
#16	"9-PMPA"	0
#17	"9-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine"	0
#18	"9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (R)-isomer"	0
#19	"(R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine"	0
#20	"9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (S)-isomer"	0
#21	"9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (+-)-isomer"	0
#22	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	354
#23	lamivudine	1444
#24	"2',3'-Dideoxy-3'-thiacytidine"	2
#25	"2',3' Dideoxy 3' thiacytidine"	2
#26	"GR-109714X"	0
#27	"GR109714X"	1
#28	"Lamivudine, (2S-cis)-Isomer"	0
#29	"BCH-189"	0
#30	"BCH 189"	0
#31	"BCH189"	0
#32	Eпивir	8
#33	"3TC"	226
#34	#23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33	1467
#35	adefovir	269
#36	"adefovir dipivoxil"	182
#37	"adefovir depivoxil"	1
#38	"9-(2-((-bis((pivaloyloxy)methoxy)phosphinyl)methoxy)ethyl)adenine"	0
#39	"GS 840"	0
#40	"GS-0840"	0
#41	Hepsera	3
#42	Preveon	0
#43	"9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine"	4
#44	"9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine"	0
#45	"9-PMEA"	0
#46	#35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45	271
#47	#10 or #22 or #34 or #46	1800
#48	#47 and #7 in Trials	686
<b>Data przeszukania: 03 stycznia 2013</b>		

**Tabela 3.**  
**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE**

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	'hepatitis b'/exp AND [embase]/lim	45680
#2	'hepatitis b virus infection' AND [embase]/lim	4369
#3	'hbv infection' AND [embase]/lim	9514
#4	'hepatitis b infection' AND [embase]/lim	2976
#5	chronic AND 'hepatitis b'/exp AND [embase]/lim	18480
#6	chronic AND 'hbv'/exp AND [embase]/lim	10765
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	52476
#8	'entecavir'/exp AND [embase]/lim	3285
#9	'baraclude'/exp AND [embase]/lim	3285
#10	#8 OR #9	3285
#11	'tenofovir'/exp AND [embase]/lim	7919
#12	'tenofovir disoproxil'/exp AND [embase]/lim	2111
#13	'tenofovir disoproxil fumarate'/exp AND [embase]/lim	2111
#14	'viread'/exp AND [embase]/lim	2111
#15	'9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine'/exp AND [embase]/lim	7919
#16	'9-pmpa' AND [embase]/lim	0
#17	'9-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine'/exp AND [embase]/lim	7919
#18	'9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (r)-isomer' AND [embase]/lim	0
#19	'(r)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine' AND [embase]/lim	27
#20	'9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (s)-isomer' AND [embase]/lim	0
#21	'9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine, (+-)-isomer' AND [embase]/lim	0
#22	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	9387
#23	'lamivudine'/exp AND [embase]/lim	22967
#24	'2,3-dideoxy-3-thiacytidine'/exp AND [embase]/lim	22967
#25	'2,3 dideoxy 3 thiacytidine'/exp AND [embase]/lim	22967
#26	'gr-109714x'/exp AND [embase]/lim	22967
#27	'gr109714x'/exp AND [embase]/lim	22967
#28	'lamivudine, (2s-cis)-isomer' AND [embase]/lim	0
#29	'bch-189'/exp AND [embase]/lim	22967
#30	'bch 189'/exp AND [embase]/lim	22967
#31	'bch189'/exp AND [embase]/lim	22967
#32	'epivir'/exp AND [embase]/lim	22967
#33	'3tc'/exp AND [embase]/lim	22967
#34	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	22967
#35	'adefovir'/exp AND [embase]/lim	3545
#36	'adefovir dipivoxil'/exp AND [embase]/lim	2050

Lp.	Zapytanie	Wynik
#37	'adefovir depivoxil' AND [embase]/lim	3
#38	'9-(2-((-bis((pivaloyloxy)methoxy)phosphinyl)methoxy)ethyl)adenine' AND [embase]/lim	1
#39	'gs 840'/exp AND [embase]/lim	3545
#40	'gs-0840'/exp AND [embase]/lim	2050
#41	'hepsera'/exp AND [embase]/lim	2050
#42	'preveon'/exp AND [embase]/lim	2050
#43	'9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine'/exp AND [embase]/lim	3545
#44	'9-(2-phosphonomethoxyethyl)adenine'/exp AND [embase]/lim	3545
#45	'9-pmea' AND [embase]/lim	0
#46	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	5162
#47	#10 OR #22 OR #34 OR #46	28068
#48	#7 AND #47	8936
<b>Data przeszukania: 02 stycznia 2013</b>		

## 1.2. Wyniki przeszukania pozostałych baz

Tabela 4.  
Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych

Towarzystwo	Hasło
American Gastroenterological Association (AGA)	Tenofovir: 533 Adefovir: 1180 Entecavir: 886 Lamivudine: 2490 Drug Resistance Hepatitis B Virus Infection: 3180
International Liver Transplantation Society (ILTS)	Tenofovir: 0 Adefovir: 0 Entecavir: 0 Lamivudine: 0 Drug Resistance: 0
The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	Tenofovir: 18 Adefovir: 20 Entecavir: 34 Lamivudine: 30 Drug Resistance: 98
The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)	Tenofovir: 0 Adefovir: 0 Entecavir: 0 Lamivudine: 0 Drug Resistance: 0
The British Society of Gastroenterology (BSG)	Tenofovir: 0 Adefovir: 4 Entecavir: 6 Lamivudine: 0 Drug Resistance: 2

Towarzystwo	Hasło
The European Association for the Study of the Liver (EASL)	Tenofovir: 6 Adefovir: 6 Entecavir: 6 Lamivudine: 7 Drug Resistance: 39
United European Gastroenterology Federation (UEGF)	Tenofovir: 0 Adefovir: 0 Entecavir: 0 Lamivudine: 0 Drug Resistance: 8
National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP)	Wyszukiwanie po temacie: 761
Data przeszukania: 11 stycznia 2013	

Tabela 5.

Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania
Trip Database, National Guideline Clearinghouse, U.S National Library of Medicine, New Zealand Guidelines Group, Scottish Intercollegiate Guidelines Network	entecavir, adefovir, tenofovir, lamivudine
ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register	entecavir, adefovir, tenofovir, lamivudine
FDA, EMA, MHRA	tenofovir or viread, adefovir or hepsera, entecavir or baraclude, lamivudine or zeffix, lamivudine
URPL	tenofovir, viread:, adefovir:, hepsera, entekawir, baraclude, lamiwudyna, zeffix
Strony producentów leków oraz strony produktów leczniczych	W zależności od strony producenta leku stosowano słowa kluczowe (w języku polskim i/lub angielskim) odnoszące się do substancji czynnych lub nazw handlowych leków

## 2. BADANIA WŁĄCZONE I WYKLUCZONE

### 2.1. Badania włączone do analizy

Tabela 6.  
Ilość badań włączonych i publikacji dodatkowych

Lp.	Porównanie	Ilość badań głównych	Ilość publikacji dodatkowych do badań głównych	Ilość publikacji
1	ETV vs LAM	2	3	5
2	TDF vs ADV	1	1	2
3	ADV vs PLC	1	3	4
4	LAM vs PLC	2	0	2
5	ETV vs ADV <sup>a</sup>	2	0	2
6	ETV vs TDF <sup>a</sup>	3	0	3
<b>RAZEM</b>		<b>11</b>	<b>7</b>	<b>18</b>

a) Wyłącznie badania nRCT.

Tabela 7.  
Zestawienie badań i publikacji dodatkowych włączonych do analizy klinicznej

Publikacja	Opis	Ref.
<b>ETV vs LAM</b>		
ETV-027 (Lai 2006)	Publikacja główna	[1]
Raport BMS	Publikacja dodatkowa do badania ETV-027	[2]
Raport FDA	Publikacja dodatkowa do badania ETV-027 i ETV-023	[3]
ETV-023 (Yao 2007)	Publikacja główna	[4]
Raport BMS	Publikacja dodatkowa do badania ETV-027	[5]
<b>TDF vs ADV</b>		
TDF-102 (Marcellin 2008)	Publikacja główna	[6]
Marcellin 2007	Publikacja dodatkowa do badania TDF-102	[7]
<b>ADV vs PLC</b>		
ADV-438 (Hadziyannis 2003)	Publikacja główna	[8]
Raport FDA	Publikacja dodatkowa do badania ADV-438	[9]
Izzedine 2004	Publikacja dodatkowa do badania ADV-438	[10]
Rivkin 2004	Publikacja dodatkowa do badania ADV-438	[11]
<b>ADV vs LAM</b>		
Chan 2007	Publikacja główna	[12]
Tassopoulos 1999	Publikacja główna	[13]

Publikacja	Opis	Ref.
<b>ETV vs ADV<sup>a</sup></b>		
Chen 2011	Publikacja główna	[14]
Ha 2011	Publikacja główna	[15]
<b>ETV vs TDF<sup>a</sup></b>		
Mete 2012	Publikacja główna	[16]
Dogan 2012	Publikacja główna	[17]
Guzelbulut 2012	Publikacja główna	[18]

a) Badania nRCT.

## 2.2. Badania wykluczone z analizy z przyczynami wykluczeń

Tabela 8.  
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Ahn 2009 [19]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
2.	Ahn 2010 [20]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
3.	Ahn 2011 [21]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
4.	Aizawa 2010 [22]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
5.	Akarca 2006 [23]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania ETV-027 (brak dodatkowych wyników)
6.	Akyildiz 2007 [24]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
7.	Ali 2003 [25]	Populacja	Bezobjawowi pacjenci z unormowanym ALT
8.	An 2012 [26]	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
9.	Ang 2009 [27]	Metodyka	Opracowanie wtórne
10.	Anonim 2004 [28]	Metodyka	Praca poglądowa
11.	Anonim a 2007 [29]	Metodyka	Praca poglądowa
12.	Anonim b 2007 [30]	Metodyka	Praca poglądowa
13.	Arnold 2008 [31]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
14.	Aslinde 2010 [32]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
15.	Atkins 1998 [33]	Typ publikacji	List do redakcji
16.	Azam 2012 [34]	Komparator	Niezgodny komparator (LdT)
17.	Azam 2012 [35]	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
18.	Blaker 2011 [36]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
19.	Bozkaya 2005 [37]	Komparator	Niezgodny komparator (brak leczenia)
20.	Bristol-Myers Squibb [38]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
21.	Brodzinski 2010 [39]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
22.	Brooks 2001 [40]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
23.	Buti 2008 [41]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
24.	<b>Buti 2009 [42]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
25.	<b>Buti 2012 [43]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
26.	<b>Buti 2012 [44]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
27.	<b>Carey 2010 [45]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
28.	<b>Carey 2011 [46]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
29.	<b>Carey 2011 [47]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
30.	<b>Carey 2011 [48]</b>	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej AN (100%)
31.	<b>Carey 2011 [49]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
32.	<b>Carrouee-Durantel 2008 [50]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
33.	<b>Chan 2003 [51]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
34.	<b>Chan 2007 [52]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
35.	<b>Chan 2011 [53]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
36.	<b>Chan 2012 [54]</b>	Inne	Brak osobnych wyników dla ETV
37.	<b>Chang 2002 [55]</b>	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej AN (100%)
38.	<b>Chang 2004 [56]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
39.	<b>Chang 2004 [57]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
40.	<b>Chang 2009 [58]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
41.	<b>Chang 2010 [59]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
42.	<b>Chang 2010 [60]</b>	Publikacja dodatkowa	Analiza dodatkowa do badania ETV-022 i ETV-027 (azjaci)
43.	<b>Chang 2011 [61]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań ETV-022 i ETV-027 (brak dodatkowych wyników)
44.	<b>Cheinquer 2011 [62]</b>	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby (Publikacja Liaw 2011b)
45.	<b>Chen 2010 [63]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
46.	<b>Chen 2010 [64]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do Chen 2011 (brak dodatkowych wyników)
47.	<b>Chen 2011 [65]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
48.	<b>Chen 2012 [66]</b>	Populacja	Brak danych odnośnie statusu HBeAg
49.	<b>Chen 2012 [67]</b>	Populacja	Brak danych odnośnie statusu HBeAg
50.	<b>Chen 2012 [68]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
51.	<b>Cheng 2009 [69]</b>	Populacja	Brak danych odnośnie statusu HBeAg
52.	<b>Cheng 2011 [70]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
53.	<b>Chien 2006 [71]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
54.	<b>Cho 2011 [72]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
55.	<b>Cho 2011 [73]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
56.	<b>Chuang 2012 [74]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
57.	<b>Colonno 2006 [75]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań ETV-022 i ETV-027 (brak dodatkowych wyników)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
58.	<b>Cooksley 2008 [76]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
59.	<b>Crowely 2000 [77]</b>	Metodyka	Analiza ekonomiczna
60.	<b>Crowely 2002 [78]</b>	Metodyka	Analiza ekonomiczna
61.	<b>Cui 2010 [79]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników w populacji HBeAg(-)
62.	<b>Da Silva 2001 [80]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
63.	<b>Dai 2012 [81]</b>	Inne	Abstrakt wycofany z konferencji
64.	<b>Dakin 2010 [82]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
65.	<b>Dat 2009 [83]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
66.	<b>de Man 1993 [84]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
67.	<b>de Man 2001 [85]</b>	Interwencja	Krótki czas trwania interwencji (4 tyg.)
68.	<b>De Oliveira 2012 [86]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
69.	<b>del Poggio 2007 [87]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (TDF w dawce 75 mg)
70.	<b>Deterding 2011 [88]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
71.	<b>Dienstag 1999 [89]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
72.	<b>Dienstag 2003 [90]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
73.	<b>Dogan 2011 [91]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do Dogan 2012 (brak dodatkowych wyników)
74.	<b>Durantel 2004 [92]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
75.	<b>Elefsiniotis 2009 [93]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
76.	<b>Elsome 2010 [94]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
77.	<b>Elsome 2012 [95]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
78.	<b>Elsome 2012 [96]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
79.	<b>Fontana 2009 [97]</b>	Metodyka	Praca pogładowa
80.	<b>Fung 2011 [98]</b>	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej AN (100%)
81.	<b>Fung 2011 [99]</b>	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej AN (100%)
82.	<b>Fung 2011 [100]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
83.	<b>Furusyo 2006 [101]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
84.	<b>Gane 2008 [102]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
85.	<b>Gane 2009 [103]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
86.	<b>Gane 2010 [104]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (LdT)
87.	<b>Gane 2010 [105]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
88.	<b>Gane 2010 [106]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
89.	<b>Gane 2010 [107]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
90.	<b>Gane 2011 [108]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
91.	<b>Gane 2011 [109]</b>	Publikacja dodatkowa	Analiza w podgrupach do badań TDF-102 i TDF-103 (populacja azjatycka)
92.	<b>Gane 2012 [110]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
93.	<b>Gane 2012 [111]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
94.	<b>Gara 2012 [112]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
95.	<b>Garcia 2005 [113]</b>	Inne	Język publikacji
96.	<b>Garg 2009 [114]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
97.	<b>Garg 2010 [115]</b>	Populacja	Pacjenci z niewydolnością wątroby
98.	<b>George 2009 [116]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
99.	<b>Gilson 1999 [117]</b>	Populacja	Pacjenci z infekcją HIV
100.	<b>Gish 2003 [118]</b>	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
101.	<b>Gish 2004 [119]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
102.	<b>Gish 2006 [120]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
103.	<b>Gish 2007 [121]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
104.	<b>Gish 2009 [122]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
105.	<b>Gish 2010 [123]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do ETV-022 i ETV-027 (brak dodatkowych wyników)
106.	<b>Gish 2010 [124]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
107.	<b>Gish 2010 [125]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
108.	<b>Gish 2012 [126]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
109.	<b>Giuberti 2011 [127]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
110.	<b>Gordon 2010 [128]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
111.	<b>Gordon 2012 [129]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
112.	<b>Goulis 2008 [130]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
113.	<b>Guner 2012 [131]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
114.	<b>Ha 2009 [132]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do Ha 2011 (brak dodatkowych wyników)
115.	<b>Ha 2010 [133]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do Ha 2011 (brak dodatkowych wyników)
116.	<b>Ha 2012 [134]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
117.	<b>Hadziyannis 2002 [135]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
118.	<b>Hadziyannis 2003 [136]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
119.	<b>Hadziyannis 2004 [137]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
120.	<b>Hadziyannis 2005 [138]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
121.	<b>Hadziyannis 2005 [139]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
122.	<b>Hadziyannis 2009 [140]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (brak leczenia)
123.	<b>Hagmeyer 1999 [141]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
124.	<b>Hann 2010 [142]</b>	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej AN (100%)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
125.	He 2012 [143]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
126.	Heathcote 1998 [144]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
127.	Heathcote 2007 [145]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
128.	Heathcote 2008 [146]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
129.	Heathcote 2008 [147]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
130.	Heathcote 2009 [148]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
131.	Heathcote 2009 [149]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
132.	Heathcote 2010 [150]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
133.	Heathcote 2011 [151]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
134.	Heathcote 2011 [152]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
135.	Heathcote 2011 [153]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
136.	Heathcote 2011 [154]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
137.	Heo 2010 [155]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
138.	Heo 2011 [156]	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej AN (100%)
139.	Hosaka 2012 [157]	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
140.	Hou 2009 [158]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
141.	Hou 2009 [159]	Komparator	Niezgodny komparator (LdT)
142.	Hou 2012 [160]	Komparator	Niezgodny komparator (terapia standardowa: LAM, LdT lub ADV)
143.	Hsu 2011 [161]	Populacja	Brak danych odnośnie statusu HBeAg
144.	Hsu 2012 [162]	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
145.	Hu 2009 [163]	Punkty końcowe	Brak punktów ocenianych końcowych
146.	Hynicka 2010 [164]	Metodyka	Opracowanie wtórne
147.	Hyun 2012 [165]	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
148.	Ide 2010 [166]	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
149.	Ijaz 2008 [167]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
150.	Jachum 2010 [168]	Populacja	Brak danych odnośnie statusu HBeAg
151.	Jacobson 2012 [169]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
152.	Jayakumar 2012 [170]	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
153.	Ji 2012 [171]	Populacja	Brak danych odnośnie statusu HBeAg
154.	Jiang 2008 [172]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
155.	Jiang 2012 [173]	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
156.	Jones 2010 [174]	Metodyka	Opracowanie wtórne
157.	Kao 2009 [175]	Populacja	Brak danych odnośnie statusu HBeAg
158.	Karino 2010 [176]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
159.	Ke 2006 [177]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
160.	<b>Keeffe 2007 [178]</b>	Metodyka	Praca pogładowa
161.	<b>Kennedy 2008 [179]</b>	Inne	Brak osobnych wyników dla ETV
162.	<b>Khan 2012 [180]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
163.	<b>Kim 2005 [181]</b>	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby i lekoopornością
164.	<b>Kim 2006 [182]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
165.	<b>Kim 2007 [183]</b>	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
166.	<b>Kim 2010 [184]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
167.	<b>Kim 2010 [185]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
168.	<b>Kim 2010 [186]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
169.	<b>Kim 2011 [187]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
170.	<b>Kim 2011 [188]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
171.	<b>Kim 2011 [189]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
172.	<b>Kim 2012 [190]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
173.	<b>Kim 2012 [191]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
174.	<b>Kim 2012 [192]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
175.	<b>Kim 2012 [193]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
176.	<b>Kim 2012 [194]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
177.	<b>Ko 2012 [195]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
178.	<b>Kobashi 2011 [196]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
179.	<b>Kobayashi 2006 [197]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
180.	<b>Koklu 2012 [198]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
181.	<b>Koklu 2013 [199]</b>	Populacja	Brak danych odnośnie statusu HBeAg
182.	<b>Koskinas 2005 [200]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
183.	<b>Kumar 2008 [201]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
184.	<b>Kumar 2011 [202]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
185.	<b>Kuo 2004 [203]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
186.	<b>Kurihara 2005 [204]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
187.	<b>Kweon 2001 [205]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
188.	<b>Kwon 2010 [206]</b>	Typ publikacji	Abstrakt do badania RCT
189.	<b>Lai 1997 [207]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
190.	<b>Lai 1997 [208]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
191.	<b>Lai 1998 [209]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
192.	<b>Lai 2001 [210]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
193.	<b>Lai 2002 [211]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
194.	<b>Lai 2003 [212]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
195.	<b>Lai 2004 [213]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
196.	<b>Lai 2005 [214]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
197.	Lai 2007 [215]	Komparator	Niezgodny komparator (LdT)
198.	Lai 2009 [216]	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
199.	Lai 2009 [217]	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
200.	Lai 2011 [218]	Komparator	Niezgodny komparator (LB80380)
201.	Lai 2011 [219]	Komparator	Niezgodny komparator (LB80380)
202.	Lampertico 2006 [220]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań ETV-022 i ETV-027 (brak dodatkowych wyników)
203.	Lampertico 2009 [221]	Metodyka	Badanie jednoramienne
204.	Lampertico 2009 [222]	Metodyka	Badanie jednoramienne
205.	Lampertico 2010 [223]	Metodyka	Badanie jednoramienne
206.	Lampertico 2010 [224]	Metodyka	Badanie jednoramienne
207.	Lampertico 2010 [225]	Metodyka	Badanie jednoramienne
208.	Lampertico 2010 [226]	Metodyka	Badanie jednoramienne
209.	Lampertico 2010 [227]	Metodyka	Badanie jednoramienne
210.	Lampertico 2011 [228]	Metodyka	Badanie jednoramienne
211.	Lampertico 2011 [229]	Metodyka	Badanie jednoramienne
212.	Lampertico 2011 [230]	Metodyka	Badanie jednoramienne
213.	Lampertico 2011 [231]	Metodyka	Badanie jednoramienne
214.	Lampertico 2011 [232]	Metodyka	Badanie jednoramienne
215.	Lampertico 2011 [233]	Metodyka	Badanie jednoramienne
216.	Lampertico 2012 [234]	Metodyka	Badanie jednoramienne
217.	Lampertico 2012 [235]	Metodyka	Badanie jednoramienne
218.	Lampertico 2012 [236]	Metodyka	Badanie jednoramienne
219.	Lampertico 2012 [237]	Metodyka	Badanie jednoramienne
220.	Le 2012 [238]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
221.	Lee 2008 [239]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103
222.	Lee 2009 [240]	Typ publikacji	Abstrakt do badania RCT
223.	Lee 2009 [241]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
224.	Lee 2010 [242]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
225.	Lee 2011 [243]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
226.	Lee 2011 [244]	Metodyka	Badanie jednoramienne
227.	Lee 2011 [245]	Metodyka	Badanie jednoramienne
228.	Lee 2011 [246]	Metodyka	Badanie jednoramienne
229.	Leung 2001 [247]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
230.	Leung 2008 [248]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
231.	Leung 2009 [249]	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
232.	Leung 2009 [250]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
233.	<b>Levrero 2010 [251]</b>	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
234.	<b>Levrero 2010 [252]</b>	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
235.	<b>Li 2011 [253]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
236.	<b>Liang 2012 [254]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
237.	<b>Liaw 2000 [255]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
238.	<b>Liaw 2003 [256]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
239.	<b>Liaw 2004 [257]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
240.	<b>Liaw 2004 [258]</b>	Komparator	Przerwanie vs kontynuacja terapii LAM
241.	<b>Liaw 2005 [259]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
242.	<b>Liaw 2009 [260]</b>	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
243.	<b>Liaw 2009 [261]</b>	populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
244.	<b>Liaw 2009 [262]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (LdT)
245.	<b>Liaw 2010 [263]</b>	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą
246.	<b>Liaw 2010 [264]</b>	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą
247.	<b>Liaw 2010 [265]</b>	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
248.	<b>Liaw 2011a [266]</b>	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
249.	<b>Liaw 2011b [267]</b>	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
250.	<b>Lim 2007 [268]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań ADV-437 i ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
251.	<b>Lim 2011 [269]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
252.	<b>Lin 2010 [270]</b>	Typ publikacji	Abstrakt do badania RCT
253.	<b>Lin 2011 [271]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
254.	<b>Liu 2011 [272]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
255.	<b>Liu 2012 [273]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
256.	<b>Liu 2012 [274]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
257.	<b>Lok 2003 [275]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
258.	<b>Lok 2009 [276]</b>	Metodyka	Praca poglądowa
259.	<b>Lok 2011 [277]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (ETV + TDF)
260.	<b>Lu 2011 [278]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (terapia standardowa)
261.	<b>Malaguarnera 2001 [279]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
262.	<b>Mallet 2011 [280]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
263.	<b>Manns 2009 [281]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
264.	<b>Manns 2009 [282]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
265.	<b>Manns 2010 [283]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań II i III fazy dla ETV (brak dodatkowych wyników)
266.	<b>Manns 2010 [284]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań II i III fazy dla ETV (brak dodatkowych wyników)
267.	<b>Manns 2012 [285]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań II i III fazy dla ETV (brak dodatkowych wyników)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
268.	<b>Mao 2006 [286]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
269.	<b>Mao 2009 [287]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
270.	<b>Mao 2012 [288]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
271.	<b>Marcellin 2011 [289]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
272.	<b>Marcellin 2001 [290]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
273.	<b>Marcellin 2002 [291]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
274.	<b>Marcellin 2002 [292]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
275.	<b>Marcellin 2003 [293]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
276.	<b>Marcellin 2004 [294]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
277.	<b>Marcellin 2005 [295]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
278.	<b>Marcellin 2007 [296]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
279.	<b>Marcellin 2008 [297]</b>	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
280.	<b>Marcellin 2008 [298]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
281.	<b>Marcellin 2009 [299]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
282.	<b>Marcellin 2009 [300]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
283.	<b>Marcellin 2010 [301]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
284.	<b>Marcellin 2010 [302]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
285.	<b>Marcellin 2011 [303]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
286.	<b>Marcellin 2011 [304]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
287.	<b>Marcellin 2011 [305]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
288.	<b>Marcellin 2011 [306]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
289.	<b>Marcellin 2011 [307]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
290.	<b>Marcellin 2012 [308]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
291.	<b>Marcellin 2012 [309]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
292.	<b>Marcellin 2012 [310]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
293.	<b>Margeridon 2008 [311]</b>	Metodyka	Badanie in vitro
294.	<b>Martino 2009 [312]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (ADV + LAM)
295.	<b>Marzano 2006 [313]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
296.	<b>Mason 2010 [314]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań II i III fazy dla ETV (brak dodatkowych wyników)
297.	<b>Matsumoto 2005 [315]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (brak leczenia)
298.	<b>Matsuura 2011 [316]</b>	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
299.	<b>Mauss 2011 [317]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
300.	<b>Min 2010 [318]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań II i III fazy dla ETV (brak dodatkowych wyników)



Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
301.	<b>Minde 2012 [319]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
302.	<b>Moucari 2010 [320]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
303.	<b>Mumtaz 2009 [321]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
304.	<b>Nam 2008 [322]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
305.	<b>Nguyen 2011 [323]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
306.	<b>Nguyen 2011 [324]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do Ha 2011 (brak nowych, dodatkowych wyników)
307.	<b>Ning 2011 [325]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
308.	<b>Ohkoshi 2003 [326]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
309.	<b>Ono 2012 [327]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
310.	<b>Oo 2012 [328]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (ADV + LAM)
311.	<b>Ooi 2012 [329]</b>	Populacja	Brak danych odnośnie statusu HBeAg
312.	<b>Orlewska 2002 [330]</b>	Metodyka	Analiza ekonomiczna
313.	<b>Ovunc 2011 [331]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania Guzelbulut 2012 (brak dodatkowych wyników)
314.	<b>Ozeki 2011 [332]</b>	Inne	Język publikacji
315.	<b>Pallier 2009 [333]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
316.	<b>Pan 2010 [334]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
317.	<b>Pan 2011 [335]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
318.	<b>Pan 2012 [336]</b>	Publikacja dodatkowa	Analiza post-hoc do badań ETV-022 i ETV-901 (azjaci)
319.	<b>Papatheodoridis 2011 [337]</b>	Inne	Sposób prezentacji wyników uniemożliwiający porównanie interwencji i komparatora
320.	<b>Papatheodoritis 2012 [338]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
321.	<b>Park 2011 [339]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
322.	<b>Pellicelli 2008 [340]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
323.	<b>Peng 2012 [341]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
324.	<b>Perrillo 2002 [342]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
325.	<b>Perrillo 2004 [343]</b>	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej AN (100%)
326.	<b>Perrillo 2010 [344]</b>	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej AN (100%)
327.	<b>Peters 2002 [345]</b>	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej AN (100%)
328.	<b>Petersen 2012 [346]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
329.	<b>Piao 2005 [347]</b>	Komparator	Brak leczenia
330.	<b>Pol 2012 [348]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
331.	<b>Poynard 2007 [349]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
332.	<b>Poynard 2009 [350]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
333.	<b>Qin 2005 [351]</b>	Inne	Język publikacji
334.	<b>Qiu 2009 [352]</b>	Inne	Język publikacji
335.	<b>Raport BMS [353]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
336.	<b>Raport BMS [354]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
337.	<b>Raport BMS [355]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
338.	<b>Raport BMS [356]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
339.	<b>Raport FDA [357]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania ETV - 023 i ETV -027 (brak dodatkowych wyników)
340.	<b>Raport FDA [358]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
341.	<b>Raport FDA [359]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
342.	<b>Raport GlaxoSmithKline [360]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
343.	<b>Raport GlaxoSmithKline [361]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
344.	<b>Raport GlaxoSmithKline [362]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
345.	<b>Raport GlaxoSmithKline [363]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania Tassopoulos 1999 (brak dodatkowych wyników)
346.	<b>Rapti 2006 [364]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
347.	<b>Rapti 2009 [365]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
348.	<b>Reijnders 2010 [366]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
349.	<b>Ren 2007 [367]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
350.	<b>Ren 2012 [368]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
351.	<b>Ridruejo [369]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
352.	<b>Ridruejo 2012 [370]</b>	Metodyka	Praca poglądowa
353.	<b>Rizzetto 2005 [371]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania Tassopoulos 1999 (brak dodatkowych wyników)
354.	<b>Rizzetto 2010 [372]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
355.	<b>Roberts 2009 [373]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
356.	<b>Robinson 2006[374]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
357.	<b>Ryu 2003 [375]</b>	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
358.	<b>Ryu 2010 [376]</b>	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
359.	<b>Ryu 2010 [377]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
360.	<b>Santantonio 2009 [378]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
361.	<b>Schiff 2003 [379]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
362.	<b>Schiff 2008 [380]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań ETV-022, ETV-026, ETV-027 (brak dodatkowych wyników)
363.	<b>Schiff 2012 [381]</b>	Publikacja dodatkowa	Analiza dodatkowa do badania ETV-022 i ETV-027 (pacjenci z marskością lub zwłóknieniem wątroby)
364.	<b>Seansawat [382]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
365.	<b>Seto 2011 [383]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
366.	<b>Sherman 2004 [384]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
367.	<b>Sherman 2006 [385]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
368.	<b>Sherman 2008 [386]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
369.	<b>Shi 2010 [387]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (ADV + LAM)
370.	<b>Shin 2011 [388]</b>	Inne	Język publikacji
371.	<b>Shindo 2009 [389]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
372.	<b>Shouval 2004 [390]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania ETV-027 (brak dodatkowych wyników)
373.	<b>Siddappa 2009 [391]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
374.	<b>Sievert 2009 [392]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
375.	<b>Sievert 2010 [393]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
376.	<b>Sievert 2011 [394]</b>	Publikacja dodatkowa	Analiza dodatkowa do badań ETV-022 i ETV-027 (pacjenci ≥50 lat)
377.	<b>Sievert 2012 [395]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
378.	<b>Snow-Lampart 2008 [396]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
379.	<b>Snow-Lampart 2009 [397]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
380.	<b>Snow-Lampart 2010 [398]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
381.	<b>Snow-Lampart 2010 [399]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania TDF-102 (brak dodatkowych wyników)
382.	<b>Snow-Lampart 2011 [400]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
383.	<b>Snow-Lampart 2011 [401]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
384.	<b>Sollano 2004 [402]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
385.	<b>Sollano 2006 [403]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
386.	<b>Sriprayoon 2012 [404]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
387.	<b>Suh 2010 [405]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (LdT)
388.	<b>Suh 2012 [406]</b>	Inne	Brak osobnych wyników dla ETV
389.	<b>Sun 2010 [407]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
390.	<b>Sung 2003 [408]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (ADV + LAM)
391.	<b>Sung 2008 [409]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (ADV + LAM)
392.	<b>Suzuki 2008 [410]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
393.	<b>Suzuki 2009 [411]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
394.	<b>Svicher 2010 [412]</b>	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
395.	<b>Tabernerero 2012 [413]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
396.	<b>Takeda 2007 [414]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
397.	<b>Tan 2012 [415]</b>	Populacja	Część pacjentów wcześniej leczona AN (>20%)
398.	<b>Tanikawa 1997 [416]</b>	Populacja	Brak danych odnośnie statusu HBeAg
399.	<b>Tenney 2007 [417]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań ETV-0-22, ETV-027 i ETV-901 (brak dodatkowych wyników)
400.	<b>Tong 2010 [418]</b>	Publikacja dodatkowa	Analiza dodatkowa do badań ETV-022 i ETV-027 (azjaci)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
401.	<b>Trippler 2011 [419]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
402.	<b>Tsai 2010 [420]</b>	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
403.	<b>Tsai 2012 [421]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
404.	<b>Tsai 2012 [422]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań TDF-102 i TDF-103 (brak dodatkowych wyników)
405.	<b>Tseng 2009 [423]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
406.	<b>Tsertsvadze 1997 [424]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
407.	<b>Tsuge 2009 [425]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
408.	<b>Tyrrell 1993 [426]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
409.	<b>van Bömmel [427]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
410.	<b>Vassiliadis 2005 [428]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
411.	<b>Vassiliadis 2007 [429]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
412.	<b>Wang 2010 [430]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (ADV + LAM)
413.	<b>Wang 2010 [431]</b>	Populacja	Pacjenci wcześniej leczeni AN (100%)
414.	<b>Wang 2011 [432]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
415.	<b>Wang 2012 [433]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
416.	<b>Wang 2012 [434]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
417.	<b>Werle 2004 [435]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
418.	<b>Westland 2001 [436]</b>	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
419.	<b>Westland 2002 [437]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
420.	<b>Westland 2003a [438]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań ADV-437 i ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
421.	<b>Westland 2003b [439]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań ADV-437 i ADV-438 (brak dodatkowych wyników)
422.	<b>Wise 2002 [440]</b>	Interwencja	Niezgodna interwencja (MMC-478)
423.	<b>Wolters 2000 [441]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
424.	<b>Wong 2006 [442]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań ETV-022 i ETV-027 (brak dodatkowych wyników)
425.	<b>Wong 2011 [443]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
426.	<b>Wong 2012 [444]</b>	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
427.	<b>Wong 2012 [445]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
428.	<b>Woo 2007 [446]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
429.	<b>Woo 2009 [447]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
430.	<b>Woo 2010 [448]</b>	Typ publikacji	Abstrakt do badania RCT
431.	<b>Woo 2010 [449]</b>	Typ publikacji	Abstrakt do badania RCT
432.	<b>Woo 2010 [450]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
433.	<b>Wu 2010 [451]</b>	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań ETV-022 i ETV-027 (brak dodatkowych wyników)

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
434.	Wu 2010 [452]	Publikacja dodatkowa	Analiza dodatkowa do badań ETV-022 i ETV-027 (wyjściowym podwyższonym poziomem ALT)
435.	Wu 2012 [453]	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
436.	Yalcin 2004 [454]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
437.	Yamada 2012 [455]	Metodyka	Badanie jednoramienne
438.	Yang 2002 [456]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
439.	Yang 2010 [457]	Populacja	Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby
440.	Yang 2011 [458]	Metodyka	Badanie jednoramienne
441.	Yang 2012 [459]	Populacja	Pacjenci z niewydolnością wątroby
442.	Yao 1999 [460]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
443.	Yao 2000 [461]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
444.	Yao 2002 [462]	Metodyka	Badanie jednoramienne
445.	Yao 2002 [463]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
446.	Yao 2003 [464]	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
447.	Yao 2004 [465]	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej AN (100%)
448.	Yao 2004 [466]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
449.	Yao 2006 [467]	Populacja	Pacjenci leczeni wcześniej AN (100%)
450.	Yao 2006 [468]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania ETV-023 (brak dodatkowych wyników)
451.	Yao 2006 [469]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania ETV-023 (brak dodatkowych wyników)
452.	Yao 2007 [470]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badań ETV-023 i ETV-056 (brak dodatkowych wyników)
453.	Yao 2007 [471]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
454.	Yao 2008 [472]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania ETV-023 (brak dodatkowych wyników)
455.	Yao 2008 [473]	Publikacja dodatkowa	Publikacja do badania ETV-023 (brak dodatkowych wyników)
456.	Yim 2010 [474]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
457.	Yim 2010 [475]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
458.	Yokosuka 2010 [476]	Populacja	Populacja mieszana, brak osobnych wyników dla HBeAg(-)
459.	Yu 2010 [477]	Populacja	Pacjenci z ostrą postacią HBV
460.	Yu 2010 [478]	Populacja	Pacjenci z ostrą postacią HBV
461.	Yu 2010 [479]	Populacja	Pacjenci z ostrą postacią HBV
462.	Yu 2010 [480]	Populacja	Pacjenci z ostrą postacią HBV
463.	Yuan 2008 [481]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
464.	Yuen 2001 [482]	Metodyka	Praca poglądowa
465.	Yuen 2005 [483]	Metodyka	Praca poglądowa
466.	Yuen 2005 [484]	Metodyka	Praca poglądowa
467.	Yuen 2011 [485]	Metodyka	Badanie jednoramienne
468.	Zeng 2004 [486]	Populacja	Pacjenci HBeAg(+)
469.	Zeng 2006 [487]	Populacja	Pacjenci z lekoopornością

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
470.	<b>Zeuzem 1997 [488]</b>	Interwencja	Krótki czas trwania interwencji (4 tyg.)
471.	<b>Zhang 2009 [489]</b>	Inne	Język publikacji
472.	<b>Zhang 2011 [490]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
473.	<b>Zhao 2007 [491]</b>	Inne	Język publikacji
474.	<b>Zhao 2010 [492]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
475.	<b>Zhao 2011 [493]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
476.	<b>Zhao 2012 [494]</b>	Metodyka	Opracowanie wtórne
477.	<b>Zhuang 2009 [495]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
478.	<b>Zhuang 2011 [496]</b>	Populacja	Pacjenci z lekoopornością
479.	<b>Zoulim 2009 [497]</b>	Metodyka	Praca pogładowa
480.	<b>Zoulim 2012 [498]</b>	Komparator	Niezgodny komparator (ETV + TDF)
481.	<b>Zoutendijk 2011 [499]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
482.	<b>Zoutendijk 2011 [500]</b>	Metodyka	Badanie jednoramienne
483.	<b>Zoutendijk 2012 [501]</b>	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych

### 2.3. Badania niedostępne

Jedna spośród zamówionych publikacji była niedostępna:

- Schulz-Hanke 2008 [502].

### 3. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

#### 3.1. Charakterystyka badań RCT

##### 3.1.1. ETV vs LAM

ETV-023 (Yao 2007/2008) [4]					
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe, zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa entekawiru i lamiwudyny w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B wcześniej nieleczonych analogami nukleoz(t)ydów					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Wiek: $\geq 16$ lat; 2. Przewlekłe WZW B (HBsAg(+)) $\geq 6$ mies.); 3. Wyrównana czynność wątroby; 4. HBV DNA $\geq 3,0$ MEq/ml w badaniu przesiewowym; 5. Obecność HBV DNA w teście przeprowadzonym $\geq 12$ tyg. przed badaniem przesiewowym; 6. ALT $1,3-10 \times > \text{ULN}$ w czasie badania przesiewowego oraz co najmniej raz w ciągu $\geq 12$ tyg. przed badaniem przesiewowym; 7. HBeAg(+) lub HBeAg(-).		1. Koinfekcje: HCV, HDV, HIV lub inne niż WZW B schorzenia wątroby; 2. $> 12$ tyg. leczenia AN; 3. Terapia jakimkolwiek lekiem działającym przeciwko WZW B w ciągu 24 tyg. poprzedzających randomizację.			
Oceniane punkty końcowe					
I-rzędowy PK: odpowiedź złożona (zanik HBV DNA i normalizacja ALT)					
Pozostałe PK: odpowiedź wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna, odpowiedź serologiczna, wpływ terapii na progresję choroby, bezpieczeństwo, lekooporność					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	ETV	LAM	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów (pacjenci HBeAg(-))	261 <sup>a</sup> (33)	264 <sup>b</sup> (40)	525 <sup>c</sup> (73)	nd	
Wiek w latach, średnia (SD)	30 (9,0)	30 (9,0)	30 (9,0)	NS	
Odsetek mężczyzn [%]	82%	83%	82,5%	NS	
Status HBeAg	Obecność HBeAg	UJEMNY	UJEMNY	UJEMNY	NS
	%pacjentów HBeAg(-)	13%	15%	14%	NS
Genotyp HBV (% pacjentów)	A	bd	bd	bd	nd
	B	bd	bd	bd	nd
	C	bd	bd	bd	nd
	D	bd	bd	bd	nd
	Inny	bd	bd	bd	nd
HBV DNA [log <sub>10</sub> kopii/ml] średnia (SD)	Populacja mieszana	8,46 (0,99)	8,48 (1,12)	8,56 (1,06)	NS
	Pacjenci HBeAg(-)	7,70 (1,28)	7,59 (1,33)	7,64 (1,30)	bd

ETV-023 (Yao 2007/2008) [4]					
ALT [U/l]: średnia (SD)	Populacja mieszana	196 (140)	198 (180)	197 (161)	NS
	Pacjenci HBeAg(-)	225 (169)	164 (83)	191,58 (73)	bd
Zwłóknienie wątroby wg skali Ishaka [pkt.]		bd	bd	bd	nd
Zmiany martwiczo-zapalne wg Knodell [pkt.]		bd	bd	bd	nd
Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)		bd	bd	bd	nd
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)		14%	16%	15%	NS
Interwencja i komparator					
Schemat badania		ETV vs LAM, układ równoległy, schemat 1:1			
Interwencje		ETV w dawce 0,5 mg/dobę lub LAM w dawce 100 mg/dobę			
Kointerwencje		Niedozwolone stosowanie ziół i innych tradycyjnych leków w celu poprawy funkcji wątroby lub zapobieganiu jej zwłóknieniu			
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]		52/76			
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM		II A			
Randomizacja		TAK, metoda prawidłowa, (komputerowa, stratyfikacja: status HBeAg, lokalizacja placówki)			
Ukrycie kodu alokacji		Prawidłowe			
Zaślepienie		Podwójne, prawidłowe			
Utrata z badania (%)		ETV: 10/261 (3,8) LAM: 16/264 (6,1) Pełny opis utraty z badania			
Testowana hipoteza wyjściowa		Superiority (ETV nad LAM)			
Metoda analizy wyników		mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)			
Ocena w skali Jadad		5/5			
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Chiny)			
Sponsor badania		Bristol-Myers Squibb			

Charakterystykę podano dla populacji mieszanej pod względem statusu HBeAg, chyba, że określono inaczej.  
Charakterystykę podano dla: a) 258 pacjentów; b) 261 pacjentów; c) 519 pacjentów.

ETV-027 (Lai 2006) [1]	
<b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, równoległe, zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa entekawiru w porównaniu z lamiwudyną po 48 tygodniach leczenia pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z brakiem obecności antygenu HBe we krwi, którzy wcześniej nie byli leczeni analogami</b>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek &gt;16 r. ż.;</li> <li>2. Wyrównana choroba wątroby;</li> <li>3. Wykrywalny HBsAg <math>\geq</math> 24 tyg. przed badaniem przesiewowym;</li> <li>4. Biopsja potwierdzająca WZW B wykonana w ciągu 52 tyg. przed randomizacją;</li> <li>5. Potwierdzona obecność HBV DNA <math>\geq</math> 2 tyg. przed badaniem przesiewowym;</li> <li>6. Niewykrywalne HBeAg, wykrywalny antygen HBe;</li> <li>7. HBV DNA w surowicy <math>\geq</math> 0,7 MEq/ml. w badaniu przesiewowym;</li> <li>8. ALT &gt; 1,3–10 <math>\times</math>ULN w badaniu przesiewowym.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koinfekcje: HCV, HBV lub HIV;</li> <li>2. Stwierdzona inna niż WZW B choroba wątroby;</li> <li>3. Stosowanie interferonu <math>\alpha</math>, tymozyny <math>\alpha</math> lub innych środków przeciwwirusowych o aktywności przeciwko WZW B;</li> <li>4. Wcześniejsze leczenie LAM trwające &gt; 12 tyg.;</li> <li>5. AFP &gt; 100 ng/ml;</li> <li>6. Wodobrzusze wymagające leków moczopędnych lub paracentezy w wywiadzie;</li> <li>7. Wcześniejsza terapia ETV.</li> </ol>



ETV-027 (Lai 2006) [1]					
Oceniane punkty końcowe					
<b>I-rzędowy PK:</b> odpowiedź histologiczna					
<b>Pozostałe PK:</b> odpowiedź wirusologiczna, odpowiedź serologiczna, wpływ terapii na progresję choroby, bezpieczeństwo, lekooporność					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	ETV	LAM	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	331 <sup>a</sup>	317 <sup>b</sup>	648 <sup>c</sup>	nd	
Wiek w latach, średnia (SD)	44 (11,0)	44 (11,0)	44 (11,0)	1,00	
Odsetek mężczyzn [%]	76%	75%	75,5%	0,85	
Status HBeAg	Obecność HBeAg	UJEMNY	UJEMNY	UJEMNY	NS
	% pacjentów HBeAg(-)	99%	99%	99%	0,72
Genotyp HBV (% pacjentów)	A	10%	11%	10%	0,45
	B	14%	19%	17%	NS
	C	18%	16%	17%	NS
	D	48%	43%	46%	NS
	Inny	10%	11%	10%	NS
HBV DNA [log <sub>10</sub> kopii/ml] średnia (SD)	7,6 (1,8)	7,6 (1,7)	7,6 (1,8)	1,00	
ALT [IU/l]: średnia (SD)	141 (114,7)	143 (119,4)	142 (116,9)	0,83	
Zwłóknienie wątroby wg skali Ishaka [pkt.], średnia (SD)	2,4 (1,2)	2,5 (1,3)	2,4 (1,2)	0,31	
Zmiany martwiczo-zapalne wg Knodell [pkt.], średnia (SD)	8 (2,7)	7,7 (2,8)	7,9 (2,8)	NS	
Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)	LAM: 3%	LAM: 4%	LAM: 3%	0,51	
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)	13%	12%	13%	0,91	
Interwencja i komparator					
Schemat badania	ETV vs LAM, układ równoległy, schemat 1:1				
Interwencje	ETV w dawce 0,5 mg/dobę lub LAM w dawce 100 mg/dobę				
Kointerwencje	bd				
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	52/76				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A				
Randomizacja	TAK, opis prawidłowy (centralna, metodą bloków permutowanych) <sup>d</sup>				
Ukrycie kodu alokacji	bd				
Zaślepienie	Podwójne, metoda prawidłowa				
Utrata z badania (%)	ETV: 20/331 (6) LAM: 21/317 (6,6) Niepełny opis utraty z badania				
Testowana hipoteza wyjściowa	Noninferiority (ETV od LAM), a po jej wykazaniu superiority (ETV nad LAM)				
Metoda analizy wyników	mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę leku)				

ETV-027 (Lai 2006) [1]	
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Bristol-Myers Squibb

Charakterystykę podano dla: a) 325 pacjentów; b) 313 pacjentów; c) 638 pacjentów;  
d) Zbieżny protokół z badaniem ETV-022, przeprowadzonym wśród pacjentów z HBeAg(+) [503]

### 3.1.2. ADV vs PLC

ADV-438 (Hadziyannis 2003) [8]					
<b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, mające na celu zbadanie efektywności, bezpieczeństwa i ewentualnego pojawienia się oporności na adefowir w trakcie 48-tygodniowej terapii</b>					
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 16–65 lat;</li> <li>2. Wyrównana czynność wątroby (bilirubina <math>\leq</math> 2,5 mg/dl, PT &gt; 1 s. ponad normę);</li> <li>3. HBsAg(+) <math>\geq</math> 6 mies. przed badaniem przesiewowym, niewykrywalny HBeAg, wykrywalny anty-HBe;</li> <li>4. HBV DNA <math>\geq</math> <math>10^5</math> kopii/ml;</li> <li>5. Poziom ALT 1,5–15 xULN;</li> <li>6. Poziom albuminy surowiczej <math>\leq</math> 3 mg/dl, stężenie kreatyniny <math>\leq</math> 1,5 mg/dl (133 mmol/l) oraz odpowiednia ilość krwi.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>7. Współistniejące poważne medyczne lub psychiatryczne choroby;</li> <li>8. Uprzednia terapia immunoglobulinami, IFN, innymi immuno- lub cytokinowymi terapiami z możliwym działaniem przeciw HBV;</li> <li>9. Niedawne leczenie kortykosteroidami podawanymi ogólnie, immunosupresantami czy chemioterapeutykami;</li> <li>10. AFP <math>\geq</math> 50 ng/ml;</li> <li>11. Masa wątrobowa, choroba wątroby, która nie była spowodowana infekcją HBV;</li> <li>12. Uprzednie (&gt; 12 miesięcy) leczenie AN wykazującymi aktywność przeciw WZW B;</li> <li>13. Infekcje towarzyszące: HCV, HDV lub HIV, przeszczep narządu lub szpiku kostnego.</li> </ol>				
Oceniane punkty końcowe					
<b>I-rzędowy PK:</b> odpowiedź histologiczna					
<b>Pozostałe PK:</b> odpowiedź wirusologiczna, biochemiczna, serologiczna, bezpieczeństwo, lekooporność					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	ADV	Placebo	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	123	62 <sup>a</sup>	185	nd	
Wiek w latach, średnia (SD) [zakres]	46 (9,8) [18-65]	45 (10,4) [22-65]	45,7 (10) [18-65]	NS	
Odsetek mężczyzn	83%	82%	83%	NS	
Status HBeAg	Obecność HBeAg	UJEMNY	UJEMNY	UJEMNY	NS
	% pacjentów HBeAg(-)	100%	100%	100%	NS
Genotyp HBV (% pacjentów)	A	bd	bd	bd	nd
	B	bd	bd	bd	nd
	C	bd	bd	bd	nd
	D	bd	bd	bd	nd
	Inny	bd	bd	bd	nd
HBV DNA [ $\log_{10}$ kopii/ml] średnia (SD)	6,9 (0,9)	6,9 (1)	6,9 (0,9)	NS	
ALT [x UNL]: średnia (SD)	3,5 (3,0)	3,6 (4,5)	3,5 (3,6)	NS	

<b>ADV-438 (Hadziyannis 2003) [8]</b>				
<b>Zwłóknienie wątroby wg skali Knodell [pkt.], średnia (SD)</b>	1,9 (1,2)	1,8 (1,1)	1,9 (1,2)	NS
<b>Zmiany martwiczo-zapalne wg Knodell [pkt.], średnia (SD)</b>	7,7 (2,7)	7,1 (2,7)	7,5 (2,7)	NS
<b>Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)</b>	LAM: 8% FMC <sup>b</sup> : 6%	LAM: 7% FMC: 11%	LAM: 7,6% FMC: 7,6%	NS
<b>Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)</b>	39%	46%	41%	NS
<b>Interwencja i komparator</b>				
<b>Schemat badania</b>	ADV vs PLC, układ równoległy, schemat 2:1, badanie dwuramienne			
<b>Interwencje</b>	ADV w dawce 10 mg/dobę lub PLC			
<b>Kointerwencje</b>	bd			
<b>Okres interwencji/obserwacji</b>	48 tyg.			
<b>Metodyka</b>				
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	II A			
<b>Randomizacja</b>	TAK, metoda prawidłowa (permutowane bloki; stratyfikacja: rejon geograficzny)			
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe			
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne; brak opisu metody			
<b>Utrata z badania (%)</b>	ADV: 0/123 (0) PLC: 1/62 (1,6) Przyczyny utraty opisane prawidłowo			
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>			
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: mITT/PP Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)			
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4/5			
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)			
<b>Sponsor badania</b>	Gilead Sciences			

a) Charakterystyka dotyczy 61 pacjentów;

b) Famiclovir.

## 3.1.3. LAM vs PLC

Chan 2007 [12]					
<b>Badanie randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, wykonane w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny efektywności terapii z użyciem lamiwudyny u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym antygenem HBeAg</b>					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek &gt; 18 r.ż.;</li> <li>2. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B z wykrywalnym antygenem HBsAg przez ≥6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</li> <li>3. HBeAg(-);</li> <li>4. Potwierdzone aktywne WZW B przez biopsję wątroby wykonaną nie wcześniej niż 12 mies. przed badaniem przesiewowym;</li> <li>5. HBV DNA &gt; 100,000 kopii/ml;</li> <li>6. W znaczącym stopniu podniesiony poziom ALT.</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rak wątrobo-komórkowy;</li> <li>2. ALT &gt; 10 ×ULN w badaniu przesiewowym;</li> <li>3. Niewyrównana czynność wątroby,</li> <li>4. infekcje towarzyszące: HCV, HDV lub HIV, poważna choroba psychiczna lub inne poważne schorzenie</li> <li>5. Stosowanie terapii immunosupresyjnej, immunomodulującej lub antywirusowej w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</li> <li>6. Nadwrażliwość na AN;</li> <li>7. Stężenie kreatyniny w surowicy &gt; 1,5×ULN;</li> <li>8. Poziom antyciał &gt; 1:160, poziom amylazy lub lipazy &gt; 2×ULN, poziom hemoglobiny &lt; 11 g/dl, poziom białych płytek &lt; 3×10<sup>9</sup>/l lub poziom płytek krwi &lt; 100×10<sup>9</sup>/l;</li> <li>9. Ciąża lub karmienie piersią.</li> </ol>			
Oceniane punkty końcowe					
<b>I-rzędowy PK:</b> odpowiedź złożona (odpowiedź wirusologiczna i biochemiczna)					
<b>Pozostałe PK:</b> odpowiedź serologiczna, biochemiczna, odpowiedź histologiczna, wpływ terapii na progresję choroby, bezpieczeństwo, lekooporność					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	LAM	Placebo	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	89	47	136	nd	
Wiek w latach, średnia (SD) [zakres]	39 (10) [18–58],	39 (11) [17–63],	39 (10,3) [17–63],	NS	
Odsetek mężczyzn	84%	83%	84%	NS	
Status HBeAg	Obecność HBeAg	UJEMNY	UJEMNY	UJEMNY	NS
	% pacjentów HBeAg(-)	94%	94%	94%	NS
Genotyp HBV (% pacjentów)	A	bd	bd	bd	bd
	B	36%	26%	32%	NS
	C	57%	66%	60%	NS
	D	1%	2%	2%	NS
	Inny	5%	6%	6%	NS
HBV DNA [log <sub>10</sub> kopii/ml] średnia (SD)	5,7 (1,6)	5,6 (1,5)	5,7 (1,6)	NS	
ALT [x UNL]: średnia (SD)	2,1 (1,7)	2,6 (2,3)	2,3 (1,9)	NS	
Zwłóknienie wątroby wg skali Ishaka mediana [zakres]	2 [0-6]	2 [0-6]	nd	NS	
Zmiany martwiczo-zapalne wg Knodell mediana [zakres]	5 [1-12]	5 [1-10]	nd	NS	
Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)	bd	bd	bd	nd	
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)	bd	bd	bd	nd	

Chan 2007 [12]	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	LAM vs PLC, układ równoległy, schemat 2:1
Interwencje	LAM w dawce 100 mg/dobę lub PLC
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji	24/30 mies.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa (komputerowa; stratyfikacja: region geograficzny)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne; PLC imitujące ocenianą interwencję
Utrata z badania (%)	LAM 19/89 (21) PLC: 12/47 (26) Niepełny opis utraty z badania
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT/PP; Bezpieczeństwo: mITT
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)
Sponsor badania	GlaxoSmithKline

Tassopoulos 1999 [13]	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane, wykonane w grupach równoległych, zaprojektowane w celu oceny efektywności i bezpieczeństwa terapii z użyciem lamiwudyny u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym antygenem HBeAg	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 16–70 r. ż.</li> <li>2. HBsAg(+), HBeAg(-) oraz HBeAb (+) w badaniu przesiewowym oraz przynajmniej przez 6 miesięcy przed nim;</li> <li>3. HBV DNA <math>\geq</math> 2,5 pg/ml;</li> <li>4. Obecność HBV DNA <math>\geq</math> 3 mies. przed badaniem;</li> <li>5. ALT &gt; 1,5–10×ULN i co najmniej raz na co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowych bez spadku wartości.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infekcje towarzyszące: HCV, HDV lub HIV;</li> <li>2. Niewyrównana czynność wątroby (poziom bilirubiny 2,5×ULN, czas protrombinowy przedłużony &gt; 0,3 s, albuminy osocza &lt; 3 g/dl, historia wodobrzusza, krwawienia żyłaków lub encefalopatia wątrobowa) lub uprzednio stwierdzone autoimmunologiczne zapalenie wątroby.</li> </ol>

#### Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** odpowiedź złożona (odpowiedź wirusologiczna i biochemiczna)

**Pozostałe PK:** odpowiedź serologiczna, histologiczna, biochemiczna, bezpieczeństwo, lekooporność

Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	LAM	PLC	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	60	65 <sup>a</sup>	125	nd
Wiek w latach, mediana [zakres]	42 [24–65]	44 [17–63]	43 [17–65]	NS
Odsetek mężczyzn	83%	77%	80%	NS

Tassopoulos 1999 [13]					
Status HBeAg	Obecność HBeAg	UJEMNY	UJEMNY	UJEMNY	NS
	% pacjentów HBeAg(-)	98%	98%	98%	NS
Genotyp HBV (% pacjentów)	A	bd	bd	bd	nd
	B	bd	bd	bd	nd
	C	bd	bd	bd	nd
	D	bd	bd	bd	nd
	Inny	bd	bd	bd	nd
HBV DNA [log <sub>10</sub> kopii/ml] mediana [zakres]		7,86 [5,57–9,71]	7,43 [5,57–9,04]	7,68 [5,57–9,71]	NS
ALT [x UNL]: mediana [zakres]		3,2 [0,6–16,4]	3,3 [0,7–12,5]	3,2 [0,6–16,4]	NS
Zwłóknienie wątroby wg skali Ishaka [pkt.]		bd	bd	bd	nd
Zmiany martwiczo-zapalne wg Knodell [pkt.], mediana [zakres]		5 [1-9]	7 [2-10]	5 [1-10]	NS
Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)		bd	bd	bd	nd
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)		bd	bd	bd	nd
Interwencja i komparator					
Schemat badania		LAM vs PLC, układ równoległy, schemat 1:1			
Interwencje		LAM w dawce 100 mg/dobę lub PLC			
Kointerwencje		bd			
Okres interwencji/obserwacji		26 tyg.			
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM		II A			
Randomizacja		TAK, metoda prawidłowa (komputerowa)			
Ukrycie kodu alokacji		Prawidłowe			
Zaślepienie		Podwójne; metoda prawidłowa			
Utrata z badania (%)		LAM: bd, PLC: 5/65 (7,7) Opis niepełny			
Testowana hipoteza wyjściowa		<i>Superiority</i>			
Metoda analizy wyników		Skuteczność: mITT Bezpieczeństwo: mITT			
Ocena w skali Jadad		4/5			
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (międzynarodowe)			
Sponsor badania		GlaxoSmithKline Research and Development			

a) Charakterystyka dotyczy 64 badanych.

## 3.1.4. TDF vs ADV

TDF-102 (Marcellin 2008) [6]					
<b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepięone, wielośrodkowe, wykonane w układzie równoległym, zaprojektowane w celu oceny efektywności i bezpieczeństwa terapii tenofowirem i adefowirem u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z ujemnym antygenem HBeAg</b>					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Wiek: 18–69 r.ż.; 2. HBsAg(+), HBeAg(-) przynajmniej przez 6 miesięcy przed włączeniem do badania; 3. ALT > 1–10×ULN; 4. HBV DNA ≥ 10 <sup>5</sup> kopii/ml; 5. Wcześniejsze leczenie dowolnymi AN trwające nie dłużej niż 12 tyg. lub terapia lamiwudyną lub emtrycytabiną trwająca co najmniej 12 tygodni; 6. Zmiany martwiczo-zapalne ≥ 3 w skali Knodell.		1. Infekcje towarzyszące: HCV, HDV lub HIV-1; 2. Potwierdzony rak wątrobo-komórkowy; 3. Klirens kreatyniny < 70 ml/min; 4. Poziom Hb < 8g/dl; 5. Liczba neutrofilii < 1000/mm <sup>3</sup> ; 6. Niewydolność lub niewyrównana czynność wątroby.			
Oceniane punkty końcowe					
<b>I-rzędowy PK:</b> jednoczesna odpowiedź wirusologiczna oraz histologiczna					
<b>Pozostałe PK:</b> odpowiedź serologiczna, wirusologiczna, biochemiczna, histologiczna, bezpieczeństwo, lekooporność					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	TDF	ADV	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	250	125	375	nd	
Wiek w latach, średnia (SD)	44 (10,6)	43 (10)	43,7 (10,4)	NS	
Odsetek mężczyzn	77%	78%	77%	NS	
Status HBeAg	Obecność HBeAg	UJEMNY	UJEMNY	UJEMNY	NS
	% pacjentów HBeAg(-)	100%	100%	100%	NS
Genotyp HBV (% pacjentów)	A	12% <sup>a</sup>	11%	11%	NS
	B	9% <sup>a</sup>	14%	11%	NS
	C	12% <sup>a</sup>	10%	11%	NS
	D	64% <sup>a</sup>	63%	64%	NS
	Inny	6%	2%	5%	NS
HBV DNA [log <sub>10</sub> kopii/ml] średnia (SD)	6,86 (1,31)	6,98 (1,27)	6,90 (1,3)	NS	
ALT [IU/ml]: średnia (SD)	127,5 (101,21)	163,6 (146,02)	139,5 (119,1)	NS	
Zwłóknienie wątroby wg skali Knodell [pkt.], średnia (SD)	2,3 (1,21)	2,4 (1,23)	2,3 (1,22)	NS	
Zmiany martwiczo-zapalne wg Knodell [pkt.], średnia (SD)	7,8 (2,44)	7,9 (2,18)	7,8 (2,35)	NS	
Wcześniejsze leczenie LAM lub ETC (% pacjentów)	17%	18%	17,6%	NS	
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)	17%	18%	17,3%	NS	
Interwencja i komparator					
Schemat badania	TDF vs ADV, układ równoległy, schemat 2:1				
Interwencje	TDF w dawce 300 mg/dobę lub ADV w dawce 10 mg/dobę				
Kointerwencje	bd				
Okres interwencji/obserwacji	48 tyg.				

TDF-102 (Marcellin 2008) [6]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	II A
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa (permutowane bloki, stratyfikacja: wcześniejsze leczenie LAM lub ETC)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Podwójne; brak opisu metody
Utrata z badania (%)	TDF: 16/250 (6,4) ADV: 12/125 (9,6) Pełny opis utraty z badania
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: mITT/PP Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Ocena w skali Jadad	4/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (międzynarodowe)
Sponsor badania	Gilead Science

a) Populacja zawężona do 243.

## 3.2. Charakterystyka badań nRCT

### 3.2.1. ETV vs ADV

Chen 2011 [14]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wieloletniej terapii entekawirem oraz adefowirem u wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym HBV					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Wiek $\geq 18$ lat;	2. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B z wykrywalnym antygenem HBsAg, przez co najmniej 6 mies. przed badaniem;	3. Stwierdzona obecność HBV DNA ( $> 1000$ kopii/ml);	4. Spełnianie wskazań do rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej wg Chińskiego Towarzystwa Hepatologicznego.	5. Obecność innych chorób wątroby (nabytych lub dziedzicznych).	
1. Obecność przeciwciał anty HCV lub HIV;	2. Leczenie analogami nukleozydów lub interferonem przez $> 3$ mies.;	3. Karmienie piersią, ciąża lub stosowanie nieskutecznej antykoncepcji;	4. Uzależnienie w ostatnich 2 latach przed badaniem;	5. Obecność innych chorób wątroby (nabytych lub dziedzicznych).	
Oceniane punkty końcowe					
<b>I-rzędowe PK:</b> odpowiedź biochemiczna, odpowiedź wirusologiczna, serokonwersja HBeAg					
<b>Pozostałe PK:</b> lekooporność, bezpieczeństwo terapii					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	ETV	ADV	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	16	19	35	nd	
Wiek w latach: średnia	39,4	36,6	37,9	0,313	
Odsetek mężczyzn	87,5	68,4	77,1	0,244	
Status HBeAg	Obecność HBeAg	ujemny	ujemny	ujemny	nd
	% pacjentów	100%	100%	100%	nd



Chen 2011 [14]					
Genotyp HBV (% pacjentów)	bd	bd	bd	nd	
HBV DNA [ $\log_{10}$ kopii/ml] średnia	6,76	6,44	6,59	0,575	
ALT [IU/L]: średnia	159,3	160	159,7	0,988	
Zwłóknienie wątroby wg skali Ishaka [pkt.]	bd	nd	bd	nd	
Zmiany martwiczo-zapalne wg Knodell [pkt.]	bd	bd	bd	nd	
Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)	0	0	0	nd	
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)	bd	bd	nd	nd	
Interwencja i komparator					
Interwencje	0,5 mg ETV lub 10 mg ADV raz dziennie				
Kointerwencje	nd				
Okres interwencji / obserwacji	24 mies.				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	III B				
Utrata z badania (%)	bd				
Testowana hipoteza wyjściowa	bd				
Ocena w skali NOS	7/9				
Lokalizacja badania	Chiny (1-ośrodkowe)				
Sponsor badania	National Key Technologies Research and Development Program of China National Basic Research Program of China				
Ha 2011 [15]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wieloletniej terapii entekawirem oraz adefowirem u wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym HBV i HBeAg(-)					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Obecność antygeny HBsAg; 2. Brak antygeny HBeAg; 3. Obecność przeciwciał anti-HBe; 4. Brak wcześniejszej terapii przeciwwirusowej.		1. Koinfekcja HCV, HDV, HIV.			
Oceniane punkty końcowe					
Odpowiedź wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna, serokonwersja HBsAg i utrata HBeAg, lekooporność, niepowodzenie leczenia					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	ETV	ADV	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	107	82	189	nd	
Wiek w latach, średnia (SD)	52 (11)	52 (11)	52 (11)	0,99	
Odsetek mężczyzn	75	78	76,2	0,60	
Status HBeAg	Obecność HBeAg	ujemny	ujemny	ujemny	nd
	% pacjentów	100%	100%	100%	nd

Ha 2011 [15]				
Genotyp HBV (% pacjentów)	bd	bd	bd	nd
HBV DNA [ $\log_{10}$ kopii/ml]: mediana (zakres)	5,6 (2,0-8,2)	5,5 (3,2-8,5)	nd	0,45
ALT [IU/L]: mediana (zakres)	62 (14-1237)	77 (10-637)	nd	0,92
Zwłóknienie wątroby wg skali Ishaka [pkt.]	bd	bd	bd	nd
Zmiany martwiczo-zapalne wg Knodell [pkt.]	bd	bd	bd	nd
Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)	0	0	0	nd
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)	0	0	0	nd
Interwencja i komparator				
Interwencje	0,5 mg ETV lub 10 mg ADV raz dziennie			
Kointerwencje	nd			
Okres interwencji w mies.: mediana (zakres)	36 (12-48) vs 42 (12-72)			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	III E			
Utrata z badania (%) <sup>a</sup>	Po 12 mies.: 7,5% vs 9,8% Po 48 mies.: 57% vs 46%			
Testowana hipoteza wyjściowa	bd			
Ocena w skali NOS	9/9			
Lokalizacja badania	USA <sup>a</sup> (2-ośrodkowe)			
Sponsor badania	bd			

a) 100% populacji stanowili azjaci.

### 3.2.2. ETV vs TDF

Dogan 2012 [17]				
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa 48-tygodniowej terapii entekawirem oraz tenofowirem u wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym HBV i HBeAg(-) oraz HBeAg(+)				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Obecność antygenu HBsAg;		1. Koinfekcja HCV, HDV, HIV;		
2. Podwyższony poziom ALT $\geq$ 6 mies.;		2. HCC;		
3. Obecność HBV DNA w surowicy.		3. Klirens kreatyniny > 70 ml/min;		
		4. Leczenie INF lub analogami nukleozydów 24 tyg. przed rozpoczęciem badania.		
Oceniane punkty końcowe				
Odpowiedź wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna, utrata i serokonwersja HBsAg i HBeAg; bezpieczeństwo terapii				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	ETV	TDF	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	19	36	55	nd
Wiek w latach, średnia (SD)	bd	bd	18-73 <sup>a</sup>	bd
Odsetek mężczyzn	bd	bd	bd	bd

Dogan 2012 [17]					
Status HBeAg	Obecność HBeAg	ujemny	ujemny	ujemny	nd
	% pacjentów	100%	100%	100%	nd
Genotyp HBV (% pacjentów)		bd	bd	bd	bd
HBV DNA [ $\log_{10}$ IU/ml]: średnia (SD)		7,4 (7,7)	7,5 (7,7)	7,5 (7,6)	bd
ALT [IU/L]: średnia (SD)		67 (47)	151 (235)	122 (195)	bd
Zwłóknienie wątroby wg Ishaka [pkt.]: średnia (SD)		2,9 (1,1)	2,3 (1,5)	2,5 (1,4)	bd
Zmiany martwiczo-zapalne wg HAI [pkt.]: średnia (SD)		10,6 (3,6)	8,6 (3,6)	9,3 (3,4)	bd
Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)		0	0	0	nd
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)		0	0	0	nd
Interwencja i komparator					
Interwencje		0,5 mg ETV lub 245 mg TDF raz dziennie			
Kointerwencje		nd			
Okres interwencji w mies.		12			
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM		III E			
Utrata z badania (%) <sup>a</sup>		Brak informacji			
Testowana hipoteza wyjściowa		bd			
Ocena w skali NOS		5/9			
Lokalizacja badania		Turcja (3-ośrodkowe)			
Sponsor badania		bd			

a) Podane wartości odnoszą się do wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu N = 29 vs 65.

Guzelbulut 2012 [18]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa 48-tygodniowej terapii entekawirem oraz tenofowirem u wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym HBV i wysoką wiremią i/lub wysokim stopniem zwłóknienia wątroby					
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
1.	Wynik biopsji sprzed rozpoczęcia terapii i po 48 tyg. leczenia;		1.	Koinfekcja HCV, HDV, HIV;	
2.	Zwłóknienie wg skali Ishak $\geq 3$ niezależnie od poziomu HBV DNA);		2.	HCC w wywiadzie;	
3.	Poziom HBV DNA $\geq 6$ log kopii/ml u pacjentów z HBeAg(+) lub $\geq 5$ log kopii/ml u pacjentów z HBeAg(-)		3.	Inne choroby wątroby;	
			4.	Przeszczep wątroby;	
			5.	Wcześniejsza terapia przeciw HBV;	
			6.	Terapia INF $\leq 12$ mies. przed rozpoczęciem badania.	
Oceniane punkty końcowe					
Odpowiedź wirusologiczna, odpowiedź biochemiczna, odpowiedź histologiczna, utrata i serokonwersja HBeAg					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji	ETV	TDF	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	19	14	33	nd	
Wiek w latach, średnia (SD)	43,6 (8,9) <sup>a</sup>	37,8 (10,1) <sup>a</sup>	41,0 (9,8) <sup>a</sup>	0,06 <sup>a</sup>	
Odsetek mężczyzn	71 <sup>a</sup>	70 <sup>a</sup>	71	0,95	

Guzelbulut 2012 [18]					
Status HBeAg	Obecność HBeAg	ujemny	ujemny	ujemny	nd
	% pacjentów	100%	100%	100%	nd
Genotyp HBV (% pacjentów)		bd	bd	bd	nd
HBV DNA [log <sub>10</sub> kopii/ml]: średnia (SD)		7,40 (1,31) <sup>a</sup>	7,44 (1,20) <sup>a</sup>	7,42 (1,25) <sup>a</sup>	0,96 <sup>a</sup>
ALT [IU/L]: średnia (SD)		143,5 (113,9) <sup>a</sup>	126,2 (156,1) <sup>a</sup>	135,6 (133,3) <sup>a</sup>	0,18
Zwłóknienie wątroby wg Ishak [pkt.]: średnia (SD)		3,71 (2,16) <sup>a</sup>	3,10 (2,15) <sup>a</sup>	3,43 (2,15) <sup>a</sup>	0,34
Zmiany martwiczo-zapalne wg HAI [pkt.]: średnia (SD)		6,33 (3,50) <sup>a</sup>	6,20 (2,09) <sup>a</sup>	6,27 (2,91) <sup>a</sup>	0,63
Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)		0	0	0	nd
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)		bd	bd	bd	nd
Interwencja i komparator					
Interwencje		0,5 mg ETV lub 245 mg TDF raz dziennie			
Kointerwencje		nd			
Okres interwencji w mies.		12			
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM		III E			
Utrata z badania (%) <sup>a</sup>		Brak informacji			
Testowana hipoteza wyjściowa		bd			
Ocena w skali NOS		6/9			
Lokalizacja badania		Turcja (1-ośrodkowe)			
Sponsor badania		bd			

a) Podane wartości odnoszą się do wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu N = 24 vs 20.

Metę 2012 [16]					
Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii entekawirem oraz tenofowirem u wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłym HBV w codziennej praktyce klinicznej					
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
Brak wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego			bd		
Oceniane punkty końcowe					
Odpowiedź wirusologiczna, serokonwersja HBsAg i HBeAg					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji		ETV	TDF	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów		93	78	171	nd
Wiek w latach, średnia (SD)		41 (13) <sup>a</sup>	38 (14) <sup>a</sup>	39,6 (13,5) <sup>a</sup>	0,05 <sup>a</sup>
Odsetek mężczyzn		71 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>	65,3 <sup>a</sup>	0,06
Status HBeAg	Obecność HBeAg	ujemny	ujemny	ujemny	nd
	% pacjentów	100%	100%	100%	nd

Metę 2012 [16]				
Genotyp HBV (% pacjentów)	bd	bd	bd	nd
HBV DNA [ $\log_{10}$ kopii/ml]: średnia (SD)	$4,4 \times 10^8$ ( $3,4 \times 10^9$ ) <sup>a</sup>	$1,5 \times 10^8$ ( $6,2 \times 10^8$ ) <sup>c</sup>	$3,0 \times 10^8$	0,351
ALT [IU/L]: średnia (SD)	bd	bd	bd	nd
Zwłóknienie wątroby wg Ishaka [pkt.]: średnia (SD)	2,62 (1,04) <sup>a</sup>	2,59 (1,17) <sup>a</sup>	2,61 (1,10) <sup>a</sup>	0,88
Zmiany martwiczo-zapalne wg Ishaka [pkt.]: średnia (SD)	8,55 (2,67) <sup>a</sup>	7,52 (2,7) <sup>a</sup>	8,05 (2,73) <sup>a</sup>	<b>0,01</b>
Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)	0	0	0	nd
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)	bd	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Interwencje	ETV lub TDF (bd o dawkowaniu)			
Kointerwencje	nd			
Okres interwencji w mies.: średnia (SD)	24 (11) vs 19 (12)			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	III E			
Utrata z badania (%) <sup>a</sup>	Brak informacji			
Testowana hipoteza wyjściowa	bd			
Ocena w skali NOS	7/9			
Lokalizacja badania	Turcja (11-ośrodkowe)			
Sponsor badania	bd			

a) Podane wartości odnoszą się do wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu N = 130 vs 121.

### 3.2.3. Ocena wiarygodności badań nRCT

Tabela 9.  
Ocena wiarygodności kontrolowanych badań obserwacyjnych w skali NOS w populacji pacjentów HBeAg(-)

Badanie	NEWCASTLE – OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE									
	Selekcja pacjentów (maks. 4)				Porównywalność grup (maks. 2)		Wyniki (maks. 3)			Łącznie (maks. 9 punktów)
<b>ETV vs ADV</b>										
Chen 2011	0	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Ha 2011	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
<b>ETV vs TDF</b>										
Dogan 2011	0	1	1	1	0	0	1	1	0	5
Guzelbulut 2012	0	1	1	1	1	0	1	1	0	6
Metę 2012	0	1	1	1	1	1	1	1	0	7

## 4. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla pozostałych komparatorów

#### 4.1.1. ADV vs PLC

Tabela 10.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania adefowiru z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniu ADV-438 (Hadziyannis 2003)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ADV	PLC	RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Odpowiedź serologiczna: serokonwersja HBsAg	48	0/123 (0)	0/61 (0)	nd	nd	bd	nd
Odpowiedź wirusologiczna: zanik HBV DNA < 400 kopii/ml	48	63/123 (51)	0/61 (0)	<b>63,50 [4,00; 1009,28]</b>	<b>NNT = 2 [2; 3]</b>	< 0,001	W
Odpowiedź biochemiczna: normalizacja ALT	48	84/116 (72)	17/59 (29)	<b>2,51 [1,66; 3,81]</b>	<b>NNT = 3 [2; 4]</b>	< 0,001	W
Odpowiedź histologiczna <sup>a</sup>	48	77/121 (64)	19/57 (33)	<b>1,91 [1,29; 2,82]</b>	<b>NNT = 4 [3; 7]</b>	< 0,001	W

a) ↓ ≥ 2 pkt. w skali. Knodell'a bez pogorszenia włóknienia.

Tabela 11.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego adefowiru z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniu ADV-438 (Hadziyannis 2003) – dane ciągłe

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ADV		PLC		Porównanie	p	G
		N	Mediana (±SD)	N	Mediana (±SD)	MD [95% CI]		
Odpowiedź wirusologiczna: redukcja poziomu HBV DNA [log <sub>10</sub> kopii/ml]	48	123	-3,91 (bd)	61	-1,35 (bd)	<b>-2,56 [bd]<sup>a</sup></b>	<0,001	W

a) Dane raportowane w badaniu.

#### 4.1.2. LAM vs PLC

Tabela 12.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego lamiwudyny z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniach Tassopoulos 1999 i Chan 2007

Punkt końcowy	OI [tyg.]	LAM	PLC	RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Odpowiedź serologiczna: serokonwersja HBsAg	24	0/54 (0)	0/54 (0)	nd	nd	bd	nd
Odpowiedź serologiczna: utrata HBsAg	24	0/60 (0)	1/65 (2)	0,36 [0,01; 8,69]	-0,02 [-0,06; 0,03]	bd	Ś
	104	0/89 (0)	0/47 (0)	nd	nd	bd	nd
Odpowiedź wirusologiczna: zanik HBV DNA	24 <sup>a</sup>	15/54 (28)	11/54 (20)	1,36 [0,69; 2,69]	0,07 [-0,09; 0,23]	bd	Ś
	104 <sup>b</sup>	23/89 (26)	3/47 (6)	<b>4,05 [1,28; 12,79]</b>	<b>NNT = 6 [4; 13]</b>	0,006	W
Odpowiedź biochemiczna: normalizacja ALT	104	66/89 (74)	17/47 (36)	<b>2,05 [1,38; 3,06]</b>	<b>NNT = 3 [2; 5]</b>	< 0,001	W
Odpowiedź histologicznac	104	14/18 (78)	2/8 (25)	3,11 [0,91; 10,59]	<b>NNT = 2 [2; 6]</b>	0,034	Ś
Odpowiedź złożona: zanik HBV DNA i normalizacja ALT	24 <sup>d</sup>	34/54 (63)	3/54 (6)	<b>11,33 [3,70; 34,69]</b>	<b>NNT = 2 [2; 3]</b>	< 0,001	W
	104 <sup>e</sup>	50/89 (56)	5/47 (11)	<b>5,28 [2,26; 12,34]</b>	<b>NNT = 3 [2; 4]</b>	< 0,001	W
HCC	16	1/89 (1)	0/47 (0)	1,60 [0,07; 38,53]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	Ś
	28	1/89 (1)	1/47 (2)	0,53 [0,03; 8,25]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd	Ś

Dane dla 24 i 26 tyg. uzyskano z badania Tassopoulos 1999, dane dla 16, 28 i 104 tyg. z badania Chan 2007

a) HBV DNA <2,5 pg/ml ( $7,08 \times 10^3$  kopii/ml);

b) HBV DNA < 100 kopii/ml;

c) ↓ ≥2 pkt. w skali Knodell'a bez pogorszenia włóknienia;

d) HBV DNA < 2,5 pg/ml ( $7,08 \times 10^3$  kopii/ml) oraz normalizacja ALT;

e) HBV DNA < 10000 kopii/ml oraz normalizacja ALT.

**Tabela 13.**  
**Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego lamiwudyny z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniach Tassopoulos 1999 i Chan 2007 – dane ciągłe**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	LAM		PLC		Porównanie MD [95% CI]	p	G
		N	Mediana [zakres]	N	Mediana [zakres]			
Odpowiedź wirusologiczna: redukcja poziomu HBV DNA [ $\log_{10}$ kopii/ml]	104	70	-3,21 [-3,96–6,36]	39	-0,47 [-4,85–4,91]	<b>2,21 [1,19; 3,28]<sup>a</sup></b>	< 0,001	W
Odpowiedź wirusologiczna: redukcja poziomu HBV DNA [pg/ml] <sup>b</sup>	48	60	< 2,5 [bd]	bd	bd	bd	bd	bd

a) Dane raportowane w badaniu.

b) Wartość końcowa.

#### 4.1.3. TDF vs ADV

**Tabela 14.**  
**Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem w populacji HBeAg(-) w badaniu TDV-102 (Marcellin 2008)**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	TDF	ADV	RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Zanik HBV DNA i poprawa histologiczna <sup>a</sup>	48	177/250 (71)	61/125 (49)	<b>1,45 [1,19; 1,77]</b>	<b>NNT = 5 [4; 9]</b>	< 0,001	W
Odpowiedź serologiczna: serokonwersja HBsAg	48	0/250 (0)	0/125 (0)	nd	nd	bd	nd
Odpowiedź serologiczna: utrata HBsAg	48	0/250 (0)	0/125 (0)	nd	nd	bd	nd
Odpowiedź wirusologiczna: zanik HBV DNA < 300 kopii/ml	48	230/250 (92)	74/125 (59)	<b>1,55 [1,34; 1,81]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	< 0,001	W
	12	133/250 (53)	35/125 (28)	<b>1,90 [1,40; 2,58]</b>	<b>NNT = 4 [3; 7]</b>	< 0,001	W
Odpowiedź wirusologiczna: zanik HBV DNA < 400 kopii/ml	24	212/250 (85)	62/125 (50)	<b>1,71 [1,42; 2,06]</b>	<b>NNT = 3 [3; 4]</b>	< 0,001	W
	48	233/250 (93)	79/125 (63)	<b>1,47 [1,28; 1,69]</b>	<b>NNT = 4 [3; 5]</b>	< 0,001	W
Odpowiedź biochemiczna: normalizacja ALT	48	180/236 (76)	91/118 (77)	0,99 [0,88; 1,12]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,86	W



Punkt końcowy	OI [tyg.]	TDF	ADV	RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Odpowiedź histologiczna <sup>b</sup>	48	181/250 (72)	86/125 (69)	1,05 [0,91; 1,21]	0,04 [-0,06; 0,13]	bd	W
HCC	48	3/375 (1) <sup>c</sup>		bd	bd	bd	bd

a) ↓ ≥2 pkt. w skali Knodell'a bez pogorszenia włóknienia oraz HBV DNA <400 kopii/ml;

b) ↓ ≥2 pkt. w skali Knodell'a bez pogorszenia włóknienia.

c) populacja mieszana

**Tabela 15.**

**Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem w populacji HBeAg(-) w badaniu TDV-102 (Marcellin 2008) – dane ciągłe**

Punkt końcowy	OI [tyg.]	TDF		ADV		Porównanie	p	G
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	WMD [95% CI]		
Odpowiedź wirusologiczna: redukcja poziomu HBV DNA [log <sub>10</sub> kopii/ml] <sup>a</sup>	48	250	2,31 (0,466)	125	2,91 (1,201)	<b>-0,60 [-0,82; -0,38]</b>	< 0,001	W

a) Wartość końcowa.

## 4.2. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności na podstawie badań nRCT

### 4.2.1. ETV vs ADV

#### 4.2.1.1. Odpowiedź wirusologiczna

Tabela 16.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do zaniku HBV DNA

Badanie (ETV vs ADV)	OI [tyg]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p/TH	G
<b>Zanik HBV DNA &lt;300 kopii/mL</b>							
Chen 2011	12	1/16 (6)	3/19 (16)	<b>0,40 [0,05; 3,44]</b>	-0,10 [-0,30; 0,11]	NS	N
	24	9/16 (56)	4/19 (21)	2,67 [1,01; 7,06]	<b>NNT = 3 [2; 22]</b>	<b>0,032</b>	N
	36	11/16 (69)	7/19 (37)	<b>1,87 [0,95; 3,67]</b>	NNT = 4 [2; 199]	NS	N
	52	12/16 (75)	12/19 (63)	1,19 [0,76; 1,85]	0,12 [-0,18; 0,42]	0,452	N
	60	16/16 (100)	14/19 (74)	<b>1,34 [1,01; 1,78]</b>	<b>NNT = 4 [3; 20]</b>	<b>IS</b>	N
	72	16/16 (100)	15/19 (79)	<b>1,25 [0,98; 1,61]</b>	<b>NNT = 5 [3; 94]</b>	NS	N
	90	16/16 (100)	16/19 (84)	<b>1,18 [0,95; 1,46]</b>	0,16 [-0,03; 0,34]	NS	N
	104	16/16 (100)	16/19 (84)	1,18 [0,95; 1,46]	0,16 [-0,03; 0,34]	0,234	N
<b>Zanik HBV DNA &lt;100 kopii/ml</b>							
Ha 2011	52	97/107 (91)	57/82 (70)	<b>1,30 [1,12; 1,52]</b>	<b>NNT = 5 [4;11]</b>	<0,0001	N
	104	95/99 (96)	59/74 (80)	<b>1,20 [1,07; 1,36]</b>	<b>NNT = 7 [4;16]</b>	0,007	N
	156	77/78 (99)	51/58 (88)	<b>1,12 [1,02; 1,24]</b>	<b>NNT = 10 [6; 50]</b>	bd	N
	208	44/46 (96)	40/44 (91)	<b>1,05 [0,94; 1,18]</b>	0,05 [-0,06; 0,15]	bd	N

Badanie (ETV vs ADV)	OI [tyg]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p/TH	G
<b>Zanik HBV DNA &lt;1000 kopii/ml</b>							
Chen 2011	12	4/16 (25)	6/19 (32)	<b>0,79 [0,27; 2,32]</b>	-0,07 [-0,36; 0,23]	NS	N
	24	12/16 (75)	9/19 (47)	<b>1,58 [0,91; 2,75]</b>	0,28 [-0,03; 0,59]	0,096	N
	36	14/16 (88)	10/19 (53)	<b>1,66 [1,04; 2,65]</b>	<b>NNT = 3 [2; 14]</b>	<b>IS</b>	N
	52	14/16 (88)	14/19 (74)	1,19 [0,86; 1,65]	0,14 [-0,12; 0,39]	0,309	N
	60	16/16 (100)	15/19 (79)	<b>1,25 [0,98; 1,61]</b>	<b>NNT = 5 [3; 94]</b>	NS	N
	72	16/16 (100)	15/19 (79)	<b>1,25 [0,98; 1,61]</b>	<b>NNT = 5 [3; 94]</b>	NS	N
	90	16/16 (100)	16/19 (84)	<b>1,18 [0,95; 1,46]</b>	0,16 [-0,03; 0,34]	NS	N
	104	16/16 (100)	17/19 (90)	1,11 [0,92; 1,33]	0,11 [-0,06; 0,27]	0,489	N
<b>Metaanaliza</b>							
Metaanaliza	52	109/123 (90)	69/101 (70)	<b>1,29 [1,11; 1,49]</b>	<b>NNT = 6 [4; 12]</b>	0,70	N
	104	111/115 (97)	75/93 (81)	<b>1,20 [1,08; 1,33]</b>	<b>NNT = 7 [4; 14]</b>	0,86	N

Tabela 17.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV z ADV w odniesieniu do średniej redukcji HBV

Badanie	OI [tyg.]	ETV		ADV		Porównanie MD [95% CI]	p/TH	G
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
<b>ETV vs ADV - Redukcja poziomu HBV DNA [log<sub>10</sub> kopii/ml]</b>								
Chen 2011	12	16	-3,5	19	-2,8	-0,7	NS	N
	24	16	-5,2	19	-3,2	-2,0	<b>IS</b>	N
	36	16	-5,9	19	-4,3	-1,6	<b>IS</b>	N
	52	16	-5,9	19	-4,8	-1,1	NS	N
	60	16	-6,8	19	-5,5	-1,3	NS	N

Badanie	OI [tyg.]	ETV		ADV		Porównanie	p/TH	G
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]		
	72	16	-6,8	19	-5,7	-1,1	NS	N
	90	16	-6,8	19	-6,0	-0,8	NS	N
	104	16	-6,8	19	-5,9	-0,9	0,192	N

#### 4.2.1.2. Odpowiedź biochemiczna

Tabela 18.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do normalizacji ALT

Badanie (ETV vs ADV)	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p	G
<u>Normalizacja ALT</u>							
Chen 2011	12	12/16 (75)	14/19 (74)	1,02 [0,69; 1,50]	0,01 [-0,28; 0,30]	NS	N
	24	13/16 (81)	14/19 (74)	1,10 [0,77; 1,58]	0,08 [-0,20; 0,35]	NS	N
	36	14/16 (88)	14/19 (74)	1,19 [0,86; 1,65]	0,14 [-0,12; 0,39]	NS	N
	52	14/16 (88)	14/19 (74)	1,19 [0,86; 1,65]	0,14 [-0,12; 0,39]	NS	N
	60	16/16 (100)	17/19 (89)	1,11 [0,92; 1,33]	0,11 [-0,06; 0,27]	NS	N
	72	14/16 (88)	15/19 (79)	1,11 [0,82; 1,49]	0,09 [-0,16; 0,33]	NS	N
	84	15/16 (94)	13/19 (68)	1,37 [0,98; 1,91]	NNT = 4 [3; 78]	NS	N
	104	16/16 (100)	15/19 (79)	1,25 [0,98; 1,61]	NNT = 5 [3; 94]	NS	N
Ha 2011	52	94/107 (88)	58/82 (71)	<b>1,24 [1,06; 1,45]</b>	<b>NNT = 6 [4; 19]</b>	0,003	N
	104	86/99 (87)	53/74 (71)	<b>1,21 [1,03; 1,43]</b>	<b>NNT = 7 [4; 34]</b>	0,007	N
Metaanaliza	52	108/123 (88)	72/101 (72)	<b>1,23 [1,07; 1,42]</b>	<b>NNT = 7 [4; 17]</b>	0,807	N
	104	102/115 (89)	68/93 (73)	<b>1,22 [1,06; 1,40]</b>	<b>NNT = 7 [4; 19]</b>	0,829	N

#### 4.2.1.3. Odpowiedź serologiczna

Tabela 19.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do serokonwersji HBsAg

Badanie (ETV vs ADV)	Parametr	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p	G
<b>Odpowiedź serologiczna</b>								
<b>Ha 2011</b>	Serokonwersja	208	0/107 (0)	0/82 (0)	nd	nd	nd	N
	Utrata HBsAg	208	0/107 (0)	2/82 (2)	0,15 [0,01; 3,16]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd	N

a) Średnia (SD);  
b) Mediana.

#### 4.2.2. ETV vs TDF

##### 4.2.2.1. Odpowiedź wirusologiczna

Tabela 20.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem TDF w odniesieniu do zaniku HBV DNA

Badanie (ETV vs TDF)	OI [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p/TH	G
<b>Zanik HBV DNA &lt;400 kopii/ml</b>							
<b>Mete 2012<sup>a</sup></b>	52	55/72 (76)	43/55 (78)	0,98 [0,81; 1,18]	-0,02 [-0,16; 0,13]	0,811	N
<b>Dogan 2012</b>	52	13/19 (68)	27/36 (75)	0,91 [0,64; 1,31]	-0,07 [-0,32; 0,19]	0,89	N
<b>Guzelbulut 2012</b>	52	19/19 (100)	13/14 (93)	1,08 [0,90; 1,30]	0,07 [-0,10; 0,24]	bd	N
<b>Metaanaliza</b>	52	87/110 (79)	83 /105 (79)	0,98 [0,85; 1,13]	-0,02 [-0,13; 0,10]	0,530	N

a) Brak dokładnej definicji progu detekcji.

Tabela 21.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV z TDF w odniesieniu do średniej redukcji HBV

Badanie	OI [tyg.]	ETV		TDF		Porównanie MD [95% CI]	p/TH	G
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)			
<b>ETV vs TDF - Końcowy poziom HBV DNA [log<sub>10</sub> kopii/ml]</b>								
Dogan 2012	12	19	4,9 (5,4)	36	5,2 (5,9)	-0,30 [-3,40; 2,80]	NS	N
	24	19	4,7 (5,3)	36	4,2 (4,8)	0,50 [-2,35; 3,35]	bd	N
	36	19	3,6 (4,2)	36	3,9 (4,6)	-0,30 [-2,71; 2,11]	bd	N
	52	19	3,2 (3,8)	36	3,3 (3,8)	-0,10 [-2,21; 2,01]	bd	N

#### 4.2.2.2. Odpowiedź serologiczna

Tabela 22.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem TDF w odniesieniu do serokonwersji HBsAg

Badanie (ETV vs TDF)	Parametr	OI [mies.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [CI95%]	NNT/RD [CI95%]	p	G
<b>Odpowiedź serologiczna</b>								
Mete 2012	Serokonwersja	24 vs 19	0/93 (0)	0/78 (0)	nd	nd	nd	N
Dogan 2012	Utrata HBsAg	52	0/19 (0)	0/36 (0)	nd	nd	nd	N

## 4.3. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

### 4.3.1. ETV vs LAM

#### 4.3.1.1. Działania niepożądane ogółem

Tabela 23.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego entekawiru z lamiwudyną z badań ETV-027 i ETV-023

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	ETV	LAM	RR [95% CI]	NNH/NNTRD [95%CI]	p/TH	G
			n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem	ETV-027	56	246/325 (76)	248/313 (79)	0,96 [0,88; 1,04]	-0,04 [-0,10; 0,03]	bd	W
	ETV-023	52	154/258 (60)	145/261 (56)	1,07 [0,93; 1,25]	0,04 [-0,04; 0,13]	bd	W
	Metaanaliza	52–56	400/583 (69)	393/574 (68)	1,00 [0,93; 1,08]	-0,00 [-0,05; 0,05]	0,16	W
AEs związane z leczeniem	ETV-027	56	109/325 (34)	102/313 (33)	1,03 [0,83; 1,28]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd	Ś
Utrata z powodu AE	ETV-027	56	6/325 (2)	9/313 (3)	0,64 [0,23; 1,78]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,44	Ś
	ETV-023	52	1/258 (<1)	3/261 (1)	0,34 [0,04; 3,22]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd	Ś
	Metaanaliza	52–56	7/583 (1)	12/574 (2)	0,57 [0,23; 1,43]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,61	Ś
SAE ogółem	ETV-027	56	21/325 (6)	24/313 (8)	0,84 [0,48; 1,48]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,64	Ś
	ETV-023	52	9/258 (3)	12/261 (5)	0,76 [0,33; 1,77]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	Ś
	Metaanaliza	52–56	30/583 (5)	36/574 (6)	0,82 [0,51; 1,30]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,84	Ś
Poważne AEs	ETV-027	56	27/325 (8)	34/313 (11)	0,76 [0,47; 1,24]	-0,03 [-0,07; 0,02]	0,5	W
	ETV-023	52	18/258 (7)	19/261 (7)	0,96 [0,51; 1,78]	0,00 [-0,05; 0,04]	bd	Ś
	Metaanaliza	52–56	45/583 (8)	53/574 (9)	0,83 [0,57; 1,22]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,57	Ś

Punkt końcowy	Badanie	OI [tyg.]	ETV	LAM	RR [95% CI]	NNH/NNI/RD [95%CI]	p/TH	G
			n/N (%)	n/N (%)				
Zgony	ETV-027	56	2/325 (1)	0/313 (0)	4,82 [0,23; 99,92]	0,01 [-0,004; 0,02]	0,50	N
	ETV-023	52	0/33 (0)	0/40 (0)	nd	nd	bd	nd
	Metaanaliza	52–56	2/358 (1)	0/353 (0)	3,12 [0,31; 31,01]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,58	N

#### 4.3.1.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 24.  
Szczegółowe bezpieczeństwo dla porównania bezpośredniego entekawiru z lamiwudyną w badaniach ETV-027 i ETV-023

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ETV	LAM	p/TH†	RR [95% CI]	NNH/NNI/RD [95%CI]	G	
			n/N (%)	n/N (%)					
<b>Szczegółowe AE: Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych</b>									
Albuminy	ETV-027 [3]	56	23/325 (7)	16/313 (5)	NS	1,38 [0,75; 2,57]	0,02 [-0,02; 0,06]	Ś	
	Ogółem	ETV-023 [4]	52	17/258 (7)	23/261 (9)	bd	0,75 [0,41; 1,37]	-0,02 [-0,07; 0,02]	Ś
	> 2x wartość wyjściowa	ETV-027 [2]	56	11/324 (3)	14/311 (5)	bd	0,75 [0,35; 1,64]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś
	> 3x wartość wyjściowa	ETV-027 [2]	56	5/324 (2)	8/311 (3)	bd	0,60 [0,20; 1,81]	-0,01 [-0,03; 0,01]	Ś
Amylaza	ETV-027 [3]	56	88/325 (27)	85/313 (27)	NS	1,00 [0,77; 1,29]	-0,00 [-0,07; 0,07]	Ś	
	Ogółem	ETV-023 [4]	52	67/258 (26)	76/261 (29)	bd	0,89 [0,67; 1,18]	-0,03 [-0,11; 0,05]	W
	Metaanaliza	52–56	155/583 (27)	161/574 (28)	0,56	0,95 [0,79; 1,14]	-0,01 [-0,07; 0,04]	W	
	We krwi; ogółem	ETV-027 [3]	56	16/325 (5)	7/313 (2)	bd	2,20 [0,92; 5,28]	0,03 [-0,002; 0,06]	Ś
We krwi; związane z leczeniem	ETV-027 [3]	56	14/325 (4)	5/313 (2)	bd	2,70 [0,98; 7,40]	<b>NNH = 36 [18; 977]</b>	Ś	



Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ETV		LAM	p/TH†	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	G
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
<b>Bilirubina całkowita</b>	ETV-027 [3]	56	114/325 (35)	59/313 (19)	NS	<b>1,86 [1,42; 2,45]</b>	<b>NNH = 6 [4; 10]</b>	W	
<b>Hiperglikemia</b>	ETV-027 [3]	56	55/325 (17)	50/313 (16)	NS	1,06 [0,75; 1,50]	0,01 [-0,05; 0,07]	Ś	
<b>INR</b>	ETV-027 [3]	56	101/325 (31)	81/313 (26)	NS	1,20 [0,94; 1,54]	0,05 [-0,02; 0,12]	Ś	
<b>Lipaza</b>	<b>Ogółem</b>	ETV-027 [3]	56	98/325 (30)	78/313 (25)	NS	1,21 [0,94; 1,56]	0,05 [-0,02; 0,12]	Ś
	<b>Związane z leczeniem</b>	ETV-027 [3]	56	14/325 (4)	12/313 (4)	bd	1,12 [0,53; 2,39]	0,00 [-0,03; 0,04]	Ś
<b>PT</b>	ETV-027 [3]	56	124/325 (38)	103/313 (33)	NS	1,16 [0,94; 1,43]	0,05 [-0,02; 0,13]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Infekcje i zakażenia</b>									
<b>Grypa</b>	ETV-027 [3]	56	29/325 (9)	18/313 (6)	NS	1,55 [0,88; 2,74]	0,03 [-0,01; 0,07]	Ś	
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>	ETV-027 [3]	56	44/325 (14)	45/313 (14)	NS	0,94 [0,64; 1,38]	-0,01 [-0,06; 0,05]	Ś	
	ETV-023 [4]	52	15/258 (6)	10/261 (4)	bd	1,52 [0,69; 3,32]	0,02 [-0,02; 0,06]	Ś	
	Metaanaliza	52–56	59/583 (10)	55/574 (10)	0,28	1,04 [0,74; 1,47]	0,00 [-0,03; 0,04]	Ś	
<b>Kaszel</b>	ETV-027 [3]	56	20/325 (6)	20/313 (6)	NS	0,96 [0,53; 1,75]	-0,00 [-0,04; 0,04]	Ś	
<b>Przeziębienia</b>	ETV-027 [3]	56	28/325 (9)	24/313 (8)	NS	1,12 [0,67; 1,89]	0,01 [-0,03; 0,05]	Ś	
	ETV-023 [4]	52	52/258 (20)	35/261 (13)	bd	<b>1,50 [1,02; 2,23]</b>	<b>NNH = 14 [7; 295]</b>	Ś	
	Metaanaliza	52–56	80/583 (14)	59/574 (10)	0,38	1,35 [0,98; 1,84]	0,04 [-0,002; 0,07]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</b>									
<b>Nowotwory łagodne i złośliwe</b>	ETV-027 [3]	56	7/325 (2)	4/313 (1)	bd	1,69 [0,50; 5,70]	0,01 [-0,01; 0,03]	Ś	
<b>Nowotwory złośliwe</b>	ETV-023 [4]	52	0/258 (0)	0/261 (0)	bd	nd	nd	nd	
<b>Zmiany przedrakowe</b>	ETV-023 [5]	52	0/258 (0)	0/261 (0)	bd	nd	nd	nd	
<b>Szczegółowe AEs: Stany ogólne</b>									
<b>Ból brzucha</b>	<b>Ogółem</b>	ETV-027 [3]	56	12/325 (4)	16/313 (5)	NS	0,72 [0,35; 1,50]	-0,01 [-0,05; 0,02]	Ś

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ETV	LAM	p/TH†	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	G	
			n/N (%)	n/N (%)					
<b>Związane z leczeniem</b>			11/325 (3)	5/313 (2)	bd	2,12 [0,74; 6,03]	0,02 [-0,01; 0,04]	Ś	
<b>Ból głowy</b>	<b>Ogółem</b>	ETV-027 [3]	56	50/325 (15)	53/313 (17)	NS	0,91 [0,64; 1,29]	-0,02 [-0,07; 0,04]	Ś
	<b>Związane z leczeniem</b>			20/325 (6)	22/313 (7)	bd	0,88 [0,49; 1,57]	-0,01 [-0,05; 0,03]	Ś
<b>Ból pleców</b>	ETV-027 [3]	56	26/325 (8)	25/313 (8)	NS	1,00 [0,59; 1,70]	0,00 [-0,04; 0,04]	Ś	
<b>Ból w nadbrzuszu</b>	ETV-027 [3]	56	30/325 (9)	24/313 (8)	bd	1,20 [0,72; 2,01]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś	
	ETV-023 [4]	52	13/258 (5)	15/261 (6)	bd	0,88 [0,43; 1,81]	-0,01 [-0,05; 0,03]	Ś	
	Metaanaliza	52–56	43/583 (7)	39/574 (7)	0,48	1,08 [0,71; 1,64]	0,01 [-0,02; 0,03]	Ś	
<b>Gorączka</b>	ETV-027 [3]	56	14/325 (4)	16/313 (5)	NS	0,84 [0,42; 1,70]	-0,01 [-0,04; 0,02]	Ś	
<b>Ospalność</b>	ETV-027 [3]	56	3/325 (1)	4/313 (1)	bd	0,72 [0,16; 3,20]	-0,00 [-0,02; 0,01]	Ś	
<b>Senność</b>	ETV-027 [3]	56	3/325 (1)	3/313 (1)	bd	0,96 [0,20; 4,74]	-0,00 [-0,02; 0,01]	Ś	
<b>Zmęczenie</b>	<b>Ogółem</b>	ETV-027 [3]	56	27/325 (8)	27/313 (9)	NS	0,96 [0,58; 1,60]	-0,00 [-0,05; 0,04]	Ś
		ETV-023 [4]	52	13/258 (5)	27/261 (10)	bd	<b>0,49 [0,26; 0,92]</b>	<b>NNT = 19 [11; 134]</b>	W
	Metaanaliza	52–56	40/583 (7)	54/574 (9)	0,1	0,73 [0,49; 1,08]	-0,03 [-0,06; 0,01]	W	
	<b>Związane z leczeniem</b>	ETV-027 [3]	56	11/325 (3)	12/313 (4)	bd	0,88 [0,40; 1,97]	-0,00 [-0,03; 0,02]	Ś
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
<b>Ogółem</b>	ETV-027 [3]	56	65/325 (20)	64/313 (20)	bd	0,98 [0,72; 1,33]	-0,00 [-0,07; 0,06]	Ś	
<b>Bóle mięśni</b>	ETV-027 [3]	56	16/325 (5)	12/313 (4)	NS	1,28 [0,62; 2,67]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś	
<b>Bóle stawów</b>	ETV-027 [3]	56	25/325 (8)	15/313 (5)	NS	1,61 [0,86; 2,99]	0,03 [-0,01; 0,07]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia naczyniowe</b>									
<b>Udar zakrzepowy</b>	ETV-027 [3]	56	0/325 (0)	0/313 (0)	bd	nd	nd		
<b>Zaburzenia krążenia</b>	ETV-027 [3]	56	4/325 (1)	6/313 (2)	bd	0,64 [0,18; 2,25]	-0,01 [-0,03; 0,01]	Ś	
<b>Zaburzenia naczyniowe ogółem</b>	ETV-027 [3]	56	11/325 (3)	17/313 (5)	bd	0,62 [0,30; 1,31]	-0,02 [-0,05; 0,01]	Ś	

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ETV		LAM	p/TH†	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	G
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)				
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia pracy nerek i dróg moczowych</b>									
Ogółem	ETV-027 [3]	56	23/325 (7)	17/313 (5)	bd	1,30 [0,71; 2,39]	0,02 [-0,02; 0,05]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych</b>									
Ogółem	ETV-027 [3]	56	10/325 (3)	3/313 (1)	bd	3,21 [0,89; 11,56]	0,02 [-0,0005; 0,04]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia psychiatryczne</b>									
Bezsennosc	ETV-027 [3]	56	17/325 (5)	19/313 (6)	NS	0,86 [0,46; 1,63]	-0,01 [-0,04; 0,03]	Ś	
Drażliwość	ETV-027 [3]	56	0/325 (0)	2/313 (1)	bd	0,19 [0,01; 4,00]	-0,01 [-0,02; 0,004]	Ś	
Lęk	ETV-027 [3]	56	5/325 (2)	2/313 (1)	bd	2,41 [0,47; 12,32]	0,01 [-0,01; 0,03]	Ś	
Zaburzenia psychiatryczne ogółem	ETV-027 [3]	56	40/325 (12)	33/313 (11)	bd	1,17 [0,76; 1,80]	0,02 [-0,03; 0,07]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej</b>									
Ogółem	ETV-027 [3]	56	36/325 (11)	40/313 (13)	bd	0,87 [0,57; 1,32]	-0,02 [-0,07; 0,03]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
Ogółem	ETV-027 [3]	56	48/325 (15)	51/313 (16)	bd	0,91 [0,63; 1,30]	-0,02 [-0,07; 0,04]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia układu nerwowego</b>									
Migrena	ETV-027 [3]	56	4/325 (1)	1/313 (<1)	bd	3,85 [0,43; 34,28]	0,01 [-0,004; 0,02]	Ś	
Omdlenia wazowagalne	ETV-027 [3]	56	1/325 (<1)	1/313 (<1)	bd	0,96 [0,06; 15,33]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś	
Parestezje	ETV-027 [3]	56	5/325 (2)	5/313 (2)	bd	0,96 [0,28; 3,29]	-0,00 [-0,02; 0,02]	Ś	
Zaburzenia neurologiczne	Ogółem	ETV-027 [3]	56	82/325 (25)	85/313 (27)	bd	0,93 [0,72; 1,21]	-0,02 [-0,09; 0,05]	W
		ETV-023 [5]	52	10/258 (4)	9/261 (3)	bd	1,12 [0,46; 2,72]	0,004 [-0,03; 0,04]	Ś
	Metaanaliza	52-56	92/583 (16)	94/574 (16)	0,68	0,95 [0,74; 1,22]	-0,01 [-0,05; 0,03]	W	
	Związane z leczeniem	ETV-027 [2]	56	0/325 (0)	0/313 (0)	bd	nd	nd	
Zapalenie centralnego ukl. nerwowego	ETV-027 [2]	56	59/325 (18)	59/313 (19)	bd	0,96 [0,70; 1,33]	-0,01 [-0,07; 0,05]	Ś	

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ETV	LAM	p/TH†	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	G	
			n/N (%)	n/N (%)					
Zawroty głowy	Ogółem	ETV-027 [3]	56	13/325 (4)	17/313 (5)	NS	0,74 [0,36; 1,49]	-0,01 [-0,05; 0,02]	Ś
	Związane z leczeniem	ETV-027 [3]	56	11/325 (3)	12/313 (4)	bd	0,88 [0,40; 1,97]	-0,00 [-0,03; 0,02]	Ś
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>									
Biegunka		ETV-027 [3]	56	20/325 (6)	12/313 (4)	NS	1,61 [0,80; 3,23]	0,02 [-0,01; 0,06]	Ś
		ETV-023 [4]	52	13/258 (5)	4/261 (2)	bd	<b>3,29 [1,09; 9,95]</b>	<b>NNH = 28 [15; 222]</b>	W
		Metaanaliza	52–56	33/583 (6)	16/574 (3)	0,28	<b>2,02 [1,13; 3,62]</b>	<b>NNH = 35 [19; 184]</b>	W
Dyspepsja		ETV-027 [3]	56	26/325 (8)	19/313 (6)	NS	1,32 [0,74; 2,33]	0,02 [-0,02; 0,06]	Ś
Nudności	Ogółem			17/325 (5)	12/313 (4)	NS	1,36 [0,66; 2,81]	0,01 [-0,02; 0,05]	Ś
	Związane z leczeniem	ETV-027 [3]	56	11/325 (3)	10/313 (3)	bd	1,06 [0,46; 2,46]	0,00 [-0,03; 0,03]	Ś
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem		ETV-027 [3]	56	111/325 (34)	98/313 (31)	bd	1,09 [0,87; 1,36]	0,03 [-0,04; 0,10]	Ś
Zapalenie trzustki		ETV-023 [4]	52	0/258 (0)	0/261 (0)	bd	nd	nd	nd
<b>Poważne i/lub zagrażające życiu AE: Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych</b>									
ALT		ETV-027 [2]	56	45/324 (14)	53/311 (17)	bd	0,81 [0,57; 1,17]	-0,03 [-0,09; 0,02]	W
Amylaza		ETV-027 [3]	56	8/325 (2)	5/313(2)	bd	1,54 [0,51; 4,66]	0,01 [-0,01; 0,03]	Ś
AST		ETV-027 [3]	56	15/325 (5)	20/313 (6)	bd	0,72 [0,38; 1,39]	-0,02 [-0,05; 0,02]	Ś
Białkomocz		ETV-027 [3]	56	3/325 (1)	3/313 (1)	bd	0,96 [0,20; 4,74]	-0,00 [-0,02; 0,01]	Ś
Bilirubina całkowita		ETV-027 [3]	56	5/325 (2)	4/313 (1)	bd	1,20 [0,33; 4,44]	0,00 [-0,02; 0,02]	Ś
Glikozuria		ETV-027 [3]	56	18/325 (6)	17/313 (5)	bd	1,02 [0,54; 1,94]	0,00 [-0,03; 0,04]	Ś
Hiperglikemia		ETV-027 [3]	56	17/325 (5)	11/313 (4)	bd	1,49 [0,71; 3,13]	0,02 [-0,01; 0,05]	Ś
Hipoglikemia		ETV-027 [3]	56	2/325 (1)	2/313 (1)	bd	0,96 [0,14; 6,79]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś
INR		ETV-027 [3]	56	5/325 (2)	4/313 (1)	bd	1,20 [0,33; 4,44]	0,00 [-0,02; 0,02]	Ś
Krwimocz		ETV-027 [3]	56	31/325 (10)	27/313 (9)	bd	1,11 [0,68; 1,81]	0,01 [-0,04; 0,05]	Ś

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ETV	LAM	p/TH†	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	G	
			n/N (%)	n/N (%)					
Lipaza	ETV-027 [3]	56	17/325 (5)	13/313(4)	bd	1,26 [0,62; 2,55]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś	
pCO <sub>2</sub>	ETV-027 [3]	56	3/325 (1)	3/313 (1)	bd	0,96 [0,20; 4,74]	-0,00 [-0,02; 0,01]	Ś	
Płytki krwi	ETV-027 [3]	56	1/325 (<1)	1/313 (<1)	bd	0,96 [0,06; 15,33]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś	
Potas	ETV-027 [3]	56	2/325 (1)	3/313 (1)	bd	0,64 [0,11; 3,82]	-0,00 [-0,02; 0,01]	Ś	
PT	ETV-027 [3]	56	5/325 (2)	3/313 (1)	bd	1,61 [0,39; 6,66]	0,01 [-0,01; 0,02]	Ś	
Skoki ALT	stopień 3	ETV-027 [3]	56	6/325 (2)	10/313 (3)	0,32	0,58 [0,21; 1,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]	Ś
	stopień 4	ETV-027 [1]	56	3/325 (1)	5/313 (2)	0,5	0,58 [0,14; 2,40]	-0,01 [-0,02; 0,01]	Ś
		ETV-023 [4]	52	11/258 (4)	15/261 (15)	bd	0,74 [0,35; 1,58]	-0,01 [-0,05; 0,02]	Ś
		Metaanaliza	52–56	14/583 (2)	20/574 (3)	0,76	0,70 [0,36; 1,37]	-0,01 [-0,03; 0,01]	Ś
<b>Poważne i/lub zagrażające życiu AE: Stany ogólne</b>									
Ból głowy	ETV-027 [2]	56	2/325 (1)	0/313 (0)	bd	4,82 [0,23; 99,92]	0,01 [-0,00; 0,02]	Ś	
<b>Poważne i/lub zagrażające życiu AE: Zaburzenia układu nerwowego</b>									
Zaburzenia neurologiczne	ETV-027 [2]	56	2/325 (1)	0/313 (0)	bd	4,82 [0,23; 99,92]	0,01 [-0,004; 0,02]	Ś	
<b>Szczegółowe SAEs: Infekcje i zakażenia</b>									
Zakażenie dróg moczowych	ETV-027 [3]	56	1/325 (<1)	1/313 (<1)	bd	0,96 [0,06; 15,33]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś	
<b>Szczegółowe SAEs: Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</b>									
Łagodny przerost prostaty	ETV-027 [3]	56	0/325 (0)	2/313 (1)	bd	0,19 [0,01; 4,00]	-0,01 [-0,02; 0,004]	Ś	
Nowotwór złośliwy wątroby	ETV-027 [3]	56	2/325 (1)	2/313 (1)	bd	0,96 [0,14; 6,79]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś	
Rak piersi	ETV-027 [3]	56	1/325 (<1)	1/313 (<1)	bd	0,96 [0,06; 15,33]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś	
<b>Szczegółowe SAEs: Stany ogólne</b>									
Ból brzucha	ETV-027 [3]	56	1/325 (<1)	2/313 (1)	bd	0,48 [0,04; 5,28]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś	
Ból w klatce piersiowej	ETV-027 [3]	56	1/325 (<1)	1/313 (<1)	bd	0,96 [0,06; 15,33]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś	

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ETV	LAM	p/TH†	RR [95% CI]	NNH/NNT/RD [95%CI]	G	
			n/N (%)	n/N (%)					
<b>Bóle poproceduralne</b>	ETV-027 [3]	56	1/325 (<1)	2/313 (1)	bd	0,48 [0,04; 5,28]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś	
<b>Gorączka</b>	ETV-027 [3]	56	0/325 (0)	2/313 (1)	bd	0,19 [0,01; 4,00]	-0,01 [-0,02; 0,004]	Ś	
<b>Wypadek drogowy</b>	ETV-027 [3]	56	2/325 (1)	0/313 (0)	bd	4,82 [0,23; 99,92]	0,01 [-0,004; 0,02]	Ś	
<b>Szczegółowe SAEs: Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
<b>Cukrzyca</b>	ETV-027 [3]	56	0/325 (0)	1/313 (<1)	bd	0,32 [0,01; 7,85]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś	
<b>Szczegółowe SAEs: Zaburzenia pracy nerek i dróg moczowych</b>									
<b>Kamienie nerkowe</b>	ETV-027 [3]	56	2/325 (1)	0/313 (0)	bd	4,82 [0,23; 99,92]	0,01 [-0,004; 0,02]	Ś	
<b>Szczegółowe SAEs: Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych</b>									
<b>Zaburzenia pracy wątroby</b>	<b>Ogółem</b>	ETV-027 [2]	56	0/325 (0)	1/313 (<1)	bd	0,33 [0,01; 8,15]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś
		ETV-023 [4]	52	5/258 (2)	12/261 (5)	bd	0,42 [0,15; 1,18]	-0,03 [-0,06; 0,00]	Ś
	Metaanaliza	52–56	5/583 (1)	13/586 (2)	0,87	0,41 [0,15; 1,10]	-0,01 [-0,03; 0,001]	W	
	<b>Bez skoków ALT</b>	ETV-027 [2]	56	0/325 (0)	1/313 (<1)	bd	0,32 [0,01; 7,85]	-0,00 [-0,01; 0,01]	Ś
	<b>Ze skokami ALT</b>	ETV-027 [2]	56	0/325 (0)	0/313 (0)	bd	nd	nd	nd

† - W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

### 4.3.2. ADV vs PLC

#### 4.3.2.1. Działania niepożądane ogółem

Tabela 25.  
Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego adefowiru z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniu ADV-438 (Hadziyannis 2003)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	ADV	PLC	RR [95% CI]	NNH/NNT/RD [95%CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem	48	94/123 (76)	45/61 (74)	1,04 [0,87; 1,24]	0,03 [-0,11; 0,16]	bd	W
Utrata z powodu AE	48	1/123 (1)	0/61 (0)	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	Ś
SAE ogółem	48	4/123 (3)	4/61 (7)	0,50 [0,13; 1,92]	-0,03 [-0,10; 0,04]	bd	Ś
SAE związane z leczeniem	48	0/123 (0)	0/61 (0)	nd	nd	bd	nd
Poważne AEs	48	7/123 (6)	6/61 (10)	0,58 [0,20; 1,65]	-0,04 [-0,13; 0,04]	bd	Ś
Zgony	48	0/123 (0)	0/61 (0)	nd	nd	bd	nd

#### 4.3.2.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 26.  
Szczegółowe bezpieczeństwo dla porównania bezpośredniego adefowiru z placebo w badaniu ADV-438

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ADV	PLC	p	RR [95% CI]	NNH/NNT/RD [95%CI]	G	
			n/N ()	n/N ()					
<b>Szczegółowe AEs: Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych</b>									
Hipofosfatemia	stopień 1	ADV-438 [9]	48	6/123 (5)	1/61 (2)	bd	2,98 [0,37; 24,17]	0,03 [-0,02; 0,08]	Ś
	stopień 2	ADV-438 [9]	48	4/123 (3)	1/61 (2)	bd	1,98 [0,23; 17,37]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ADV	PLC	p	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	G	
			n/N ()	n/N ()					
Karnityna	ADV-438 [9]	48	4/123 (3)	1/61 (2)	bd	1,98 [0,23; 17,37]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś	
Kreatynina	< 0,3 mg/dl	ADV-438 [9]	48	2/123 (2)	3/61 (5)	bd	0,33 [0,06; 1,93]	-0,03 [-0,09; 0,03]	Ś
	< 0,5 mg/dl	ADV-438 [9]	48	22/123 (18)	8/61 (13)	bd	1,36 [0,65; 2,88]	0,05 [-0,06; 0,16]	Ś
	stopień 1	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
	stopień 2	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
<b>Szczegółowe AEs: Infekcje i zakażenia</b>									
Grzybicze zapalenie skóry	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	1/61 (2)	bd	0,50 [0,03; 7,79]	-0,01 [-0,04; 0,03]	Ś	
Kaszel	ADV-438 [9]	48	10/123 (8)	4/61 (7)	bd	1,24 [0,41; 3,79]	0,02 [-0,06; 0,09]	Ś	
Nieżyt nosa	ADV-438 [8]	48	6/123 (5)	1/61 (2)	bd	2,98 [0,37; 24,17]	0,03 [-0,02; 0,08]	Ś	
Objawy grypopodobne	ADV-438 [8]	48	13/123 (11)	13/61 (21)	bd	0,50 [0,25; 1,004]	-0,11 [-0,22; 0,01]	W	
Wzmógłony kaszel	ADV-438 [8]	48	10/123 (8)	4/61 (7)	bd	1,24 [0,41; 3,79]	0,02 [-0,06; 0,09]	Ś	
Zapalenie gardła	ADV-438 [8]	48	23/123 (19)	14/61 (23)	bd	0,81 [0,45; 1,47]	-0,04 [-0,17; 0,08]	Ś	
Zapalenie oskrzeli	ADV-438 [9]	48	5/123 (4)	3/61 (5)	bd	0,83 [0,20; 3,35]	-0,01 [-0,07; 0,06]	nd	
<b>Szczegółowe AEs: Stany ogólne</b>									
Bezsennaść	ADV-438 [8]	48	6/123 (5)	4/61 (7)	bd	0,74 [0,22; 2,54]	-0,02 [-0,09; 0,06]	Ś	
Ból brzucha	ADV-438 [8]	48	18/123 (15)	3/61 (5)	bd	2,98 [0,91; 9,71]	<b>NNH = 10 [5; 69]</b>	Ś	
Ból głowy	ADV-438 [8]	48	29/123 (24)	10/61 (16)	bd	1,44 [0,75; 2,75]	0,07 [-0,05; 0,19]	Ś	
Ból ogółem	ADV-438 [8]	48	10/123 (8)	6/61 (10)	bd	0,83 [0,32; 2,17]	-0,02 [-0,11; 0,07]	Ś	
Ból pleców	ADV-438 [8]	48	12/123 (10)	4/61 (7)	bd	1,49 [0,50; 4,42]	0,03 [-0,05; 0,11]	Ś	
Gorączka	ADV-438 [9]	48	5/123 (4)	3/61 (5)	bd	0,83 [0,20; 3,35]	-0,01 [-0,07; 0,06]	Ś	



Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ADV	PLC	p	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	G	
			n/N ()	n/N ()					
<b>Przypadkowe urazy</b>	ADV-438 [9]	48	4/123 (3)	2/61 (3)	bd	0,99 [0,19; 5,27]	-0,00 [-0,05; 0,05]	Ś	
<b>Senność</b>	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	3/61 (5)	bd	0,17 [0,02; 1,56]	-0,04 [-0,10; 0,02]	Ś	
<b>Spadek libido</b>	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	2/61 (3)	bd	0,10 [0,00; 2,05]	-0,03 [-0,08; 0,02]	Ś	
<b>Świąd</b>	ADV-438 [9]	48	2/123 (2)	2/61 (3)	bd	0,50 [0,07; 3,44]	-0,02 [-0,07; 0,03]	Ś	
<b>Zmęczenie</b>	ADV-438 [8]	48	16/123 (13)	10/61 (16)	bd	0,79 [0,38; 1,64]	-0,03 [-0,14; 0,08]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>									
<b>Anoreksja</b>	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	4/61 (7)	bd	0,12 [0,01; 1,09]	-0,06 [-0,12; 0,01]	W	
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
<b>Artretyzm</b>	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	2/61 (3)	bd	0,10 [0,00; 2,05]	-0,03 [-0,08; 0,02]	Ś	
<b>Bóle mięśni</b>	ADV-438 [9]	48	4/123 (3)	1/61 (2)	bd	1,98 [0,23; 17,37]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś	
<b>Bóle stawów</b>	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	2/61 (3)	bd	0,25 [0,02; 2,68]	-0,02 [-0,07; 0,02]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>									
<b>Biegunka</b>	ADV-438 [9]	48	5/123 (4)	2/61 (3)	bd	1,24 [0,25; 6,21]	0,01 [-0,05; 0,06]	Ś	
<b>Dyspepsja</b>	ADV-438 [8]	48	6/123 (5)	2/61 (3)	bd	1,49 [0,31; 7,16]	0,02 [-0,04; 0,07]	Ś	
<b>Nudności</b>	ADV-438 [9]	48	5/123 (4)	2/61 (3)	bd	1,24 [0,25; 6,21]	0,01 [-0,05; 0,06]	Ś	
<b>Wymioty</b>	ADV-438 [9]	48	4/123 (3)	1/61 (2)	bd	1,98 [0,23; 17,37]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś	
<b>Wzdęcia</b>	ADV-438 [9]	48	5/123 (4)	2/61 (3)	bd	1,24 [0,25; 6,21]	0,01 [-0,05; 0,06]	Ś	
<b>Poważne i/lub zagrażające życiu AE: Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych</b>									
ALT	<b>stopień 3</b>	ADV-438 [9]	48	11/123 (9)	13/61 (21)	bd	<b>0,42 [0,20; 0,88]</b>	<b>NNT = 9 [5; 109]</b>	W
	<b>stopień 4</b>	ADV-438 [9]	48	2/123 (2)	7/61 (11)	bd	<b>0,14 [0,03; 0,66]</b>	<b>NNT = 11 [6; 65]</b>	W

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ADV	PLC	p	RR [95% CI]	NNH/NNT/RD [95%CI]	G	
			n/N ()	n/N ()					
Amylaza	stopień 3	ADV-438 [9]	48	4/123 (3)	0/61 (0)	bd	4,50 [0,25; 82,26]	0,03 [-0,01; 0,07]	Ś
	stopień 4	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
AST	stopień 3	ADV-438 [9]	48	4/123 (3)	4/61 (7)	bd	0,50 [0,13; 1,92]	-0,03 [-0,10; 0,04]	Ś
	stopień 4	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	5/61 (8)	bd	0,05 [0,00; 0,81]	<b>NNT = 13 [7; 97]</b>	W
Bilirubina całkowita	stopień 3	ADV-438 [9]	48	3/123 (2)	1/61 (2)	bd	1,49 [0,16; 14,01]	0,01 [-0,03; 0,05]	Ś
	stopień 4	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
Czas protrombinowy	stopień 3	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
	stopień 4	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
Glikozuria	stopień 3	ADV-438 [9]	48	3/123 (2)	1/61 (2)	bd	1,49 [0,16; 14,01]	0,01 [-0,03; 0,05]	Ś
	stopień 4	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
Hiperglikemia	stopień 3	ADV-438 [9]	48	2/123 (2)	1/61 (2)	bd	0,99 [0,09; 10,73]	-0,00 [-0,04; 0,04]	Ś
	stopień 4	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
Hiperkaliemia	stopień 3	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
	stopień 4	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
Hipofosfatemia	stopień 3	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
	stopień 4	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
Hiponatremia	stopień 3	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
	stopień 4	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
Kinaza kreatynowa	stopień 3	ADV-438 [9]	48	4/123 (3)	2/61 (3)	bd	0,99 [0,19; 5,27]	-0,00 [-0,05; 0,05]	Ś
	stopień 4	ADV-438 [9]	48	2/123 (2)	3/61 (5)	bd	0,33 [0,06; 1,93]	-0,03 [-0,09; 0,03]	Ś

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ADV	PLC	p	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	G	
			n/N ()	n/N ()					
Kreatynina	stopień 3	ADV-438 [10]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
	stopień 4	ADV-438 [10]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
Krwimocz	stopień 3	ADV-438 [9]	48	10/123 (8)	2/61(3)	bd	2,48 [0,56; 10,97]	0,05 [-0,02; 0,11]	Ś
	stopień 4	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	0/61 (0)	bd	nd	nd	nd
Skoki ALT	stopień 4	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	5/61 (8)	bd	<b>0,05 [0,003; 0,81]</b>	<b>NNT = 13 [8; 108]</b>	W
Trombocytopenia	stopień ≥3	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
<b>Poważne i/lub zagrażające życiu AE: Infekcje i zakażenia</b>									
Infekcja dróg moczowych	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś	
Infekcja wirusem HIV	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś	
Infekcje wirusowe	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś	
Zapalenie gardła	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś	
<b>Poważne i/lub zagrażające życiu AE: Stany ogólne</b>									
Ból brzucha	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś	
Ból głowy	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	1/61 (2)	bd	0,17 [0,01; 4,03]	-0,02 [-0,06; 0,02]	Ś	
Ból ogółem	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś	
Ropień	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	1/61 (2)	bd	0,17 [0,01; 4,03]	-0,02 [-0,06; 0,02]	Ś	
Zmęczenie	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś	
<b>Poważne i/lub zagrażające życiu AE: Zaburzenia naczyniowe</b>									
Niedokrwienie mózgu	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	1/61 (2)	bd	0,17 [0,01; 4,03]	-0,02 [-0,06; 0,02]	Ś	

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	ADV	PLC	p	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	G
			n/N ()	n/N ()				
<b>Poważne i/lub zagrażające życiu AE: Zaburzenia psychiatryczne</b>								
Zaburzenia nerwicowe	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	1/61 (2)	bd	0,17 [0,01; 4,03]	-0,02 [-0,06; 0,02]	Ś
<b>Poważne i/lub zagrażające życiu AE: Zaburzenia układu nerwowego</b>								
Zapalenie nerwu	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	1/61 (2)	bd	0,17 [0,01; 4,03]	-0,02 [-0,06; 0,02]	Ś
<b>Poważne i/lub zagrażające życiu AE: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>								
Dolegliwości odbytu	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
<b>Szczegółowe SAE</b>								
Ból poproceduralny	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
Gorączka denga	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
Kolka nerkowa	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
Przemijający atak niedokrwienny	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	1/61 (2)	bd	0,17 [0,01; 4,03]	-0,02 [-0,06; 0,02]	Ś
Ropień odbytu	ADV-438 [9]	48	1/123 (1)	0/61 (0)	bd	1,50 [0,06; 36,29]	0,01 [-0,02; 0,04]	Ś
Wyciek płynu stawowego	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	1/61 (2)	bd	0,17 [0,01; 4,03]	-0,02 [-0,06; 0,02]	Ś
Zapalenie ślinianek	ADV-438 [9]	48	0/123 (0)	1/61 (2)	bd	0,17 [0,01; 4,03]	-0,02 [-0,06; 0,02]	Ś

### 4.3.3. LAM vs PLC

#### 4.3.3.1. Działania niepożądane ogółem

Tabela 27.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego lamiwudyny z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniach Tassopoulos 1999 i Chan 2007

Punkt końcowy	OI [tyg.]	LAM	PLC	RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem	26	28/60 (47)	40/65 (62)	0,76 [0,54; 1,06]	-0,15 [-0,32; 0,02]	NS	W
Utrata z powodu AE	26	1/60 (2)	0/65 (0)	3,25 [0,13; 78,18]	0,02 [-0,03; 0,06]	NS	Ś

#### 4.3.3.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 28.  
Szczegółowe bezpieczeństwo dla porównania bezpośredniego lamiwudyny z placebo w badaniu Tassopoulos 1999

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	LAM	PLC	p	RR [95% CI]	NNH/NNT/RD [95% CI]	G
			n/N ()	n/N ()				
<b>Szczegółowe AEs: Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych</b>								
Ogółem (stopień ≥3)	Tassopoulos 1999 [13]	26	6/60 (10)	13/65 (20)	bd	0,50 [0,20; 1,23]	-0,10 [-0,22; 0,02]	W
Bilirubina całkowita	Tassopoulos 1999 [13]	26	0/60 (0)	0/65 (0)	bd	nd	nd	nd
<b>Szczegółowe AEs: Infekcje</b>								
Kaszel	Tassopoulos 1999 [13]	26	4/60 (7)	3/65 (5)	bd	1,44 [0,34; 6,19]	0,02 [-0,06; 0,10]	Ś
Wirusowe infekcje dróg oddechowych	Tassopoulos 1999 [13]	26	3/60 (5)	2/65 (3)	bd	1,63 [0,28; 9,39]	0,02 [-0,05; 0,09]	Ś
Zapalenie migdałków	Tassopoulos 1999 [13]	26	1/60 (2)	0/65 (0)	bd	3,25 [0,13; 78,18]	0,02 [-0,03; 0,06]	Ś

Punkt końcowy	Źródło [Ref.]	OI [tyg.]	LAM	PLC	p	RR [95% CI]	NNH/NNT/RD [95% CI]	G
			n/N ()	n/N ()				
<b>Szczegółowe AEs: Stany ogólne</b>								
<b>Ból głowy</b>	Tassopoulos 1999 [13]	26	10/60 (17)	12/65 (18)	bd	0,90 [0,42; 1,93]	-0,02 [-0,15; 0,12]	Ś
<b>Zaburzenia termoregulacji</b>	Tassopoulos 1999 [13]	26	5/60 (8)	4/65 (6)	bd	1,35 [0,38; 4,81]	0,02 [-0,07; 0,11]	Ś
<b>Zawroty głowy</b>	Tassopoulos 1999 [13]	26	1/60 (2)	4/65 (6)	bd	0,27 [0,03; 2,36]	-0,04 [-0,11; 0,02]	Ś
<b>Złe samopoczucie i zmęczenie</b>	Tassopoulos 1999 [13]	26	8/60 (13)	8/65 (12)	bd	1,08 [0,43; 2,70]	0,01 [-0,11; 0,13]	Ś
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>								
<b>Ból mięśniowo-szkieletowy</b>	Tassopoulos 1999 [13]	26	2/60 (3)	4/65 (6)	bd	0,54 [0,10; 2,85]	-0,03 [-0,10; 0,05]	Ś
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia układu krwionośnego i chłonnego</b>								
<b>Żółtaczka</b>	Tassopoulos 1999 [13]	26	0/60 (0)	1/65 (2)	bd	0,36 [0,01; 8,69]	-0,02 [-0,06; 0,03]	Ś
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>								
<b>Biegunka</b>	Tassopoulos 1999 [13]	26	3/60 (5)	2/65 (3)	bd	1,63 [0,28; 9,39]	0,02 [-0,05; 0,09]	Ś
<b>Ból brzucha i dyskomfort</b>	Tassopoulos 1999 [13]	26	4/60 (7)	8/65 (12)	bd	0,54 [0,17; 1,71]	-0,06 [-0,16; 0,05]	Ś
<b>Dyspepsja</b>	Tassopoulos 1999 [13]	26	2/60 (3)	1/65 (2)	bd	2,17 [0,20; 23,29]	0,02 [-0,04; 0,07]	Ś
<b>Infekcje przewodu pokarmowego</b>	Tassopoulos 1999 [13]	26	3/60 (5)	3/65 (5)	bd	1,08 [0,23; 5,16]	0,00 [-0,07; 0,08]	Ś
<b>Nudności i wymioty</b>	Tassopoulos 1999 [13]	26	5/60 (8)	1/65 (2)	bd	5,42 [0,65; 45,04]	0,07 [-0,01; 0,14]	Ś

#### 4.3.4. TDF vs ADV

##### 4.3.4.1. Działania niepożądane ogółem

Tabela 29.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem w populacji mieszanej w badaniu TDV-102 (Marcellin 2008)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	TDF	ADV	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	p	G
		n/N (%)	n/N (%)				
AE ogółem	48	317/426 (74)	158/215 (73)	1,01 [0,92; 1,12]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd	W
Utrata z powodu AE	48	5/426 (1)	3/215 (1)	0,84 [0,20; 3,49]	-0,00 [-0,02; 0,02]	bd	Ś
SAE ogółem	48	27/426 (6)	14/215 (7)	0,97 [0,52; 1,82]	-0,00 [-0,04; 0,04]	bd	Ś
SAE związane z leczeniem	48	7/426 (2)	5/215 (2)	0,71 [0,23; 2,20]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	Ś
Zgony	48	0/250 (0)	0/125 (0)	nd	nd	bd	nd

##### 4.3.4.2. Szczegółowe działania niepożądane

Tabela 30.  
Szczegółowe bezpieczeństwo dla porównania tenofowiru z adefowirem w populacji mieszanej w badaniu TDF- 102/103

Punkt końcowy	Źródło Ref.	OI [tyg.]	TDF	ADV	p	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	G
			n/N ()	n/N ()				
<b>Szczegółowe AEs: Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych</b>								
Klirens kreatyniny <sup>a</sup>	TDF- 102/103 [6]	48	0/250 (0)	0/125 (0)	bd	nd	nd	nd
Kreatynina <sup>a</sup>	TDF- 102/103 [6]	48	0/250 (0)	0/125 (0)	bd	nd	nd	nd

Punkt końcowy	Źródło Ref.	OI [tyg.]	TDF	ADV	p	RR [95% CI]	NNH/NNTR/RD [95%CI]	G	
			n/N ()	n/N ()					
<b>Szczegółowe AEs: Infekcje</b>									
<b>Ból gardła i krtani</b>	TDF- 102/103 [6]	48	15/426 (4)	11/215 (5)	bd	0,69 [0,32; 1,47]	-0,02 [-0,05; 0,02]	Ś	
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>	TDF- 102/103 [6]	48	13/426 (3)	11/215 (5)	bd	0,60 [0,27; 1,31]	-0,02 [-0,05; 0,01]	Ś	
<b>Przeziębienie</b>	TDF- 102/103 [6]	48	42/426 (10)	24/215 (11)	bd	0,88 [0,55; 1,42]	-0,01 [-0,06; 0,04]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Stany ogólne</b>									
<b>Ból głowy</b>	TDF- 102/103 [6]	48	55/426 (13)	30/215 (14)	bd	0,93 [0,61; 1,40]	-0,01 [-0,07; 0,05]	Ś	
<b>Ból nadbrzusza</b>	TDF- 102/103 [6]	48	30/426 (7)	11/215 (5)	bd	1,38 [0,70; 2,69]	0,02 [-0,02; 0,06]	Ś	
<b>Ból pleców</b>	TDF- 102/103 [6]	48	30/426 (7)	10/215 (5)	bd	1,51 [0,75; 3,04]	0,02 [-0,01; 0,06]	Ś	
<b>Ból proceduralny</b>	TDF- 102/103 [6]	48	16/426 (4)	12/215 (6)	bd	0,67 [0,32; 1,40]	-0,02 [-0,05; 0,02]	Ś	
<b>Zawroty głowy</b>	TDF- 102/103 [6]	48	24/426 (6)	7/215 (3)	bd	1,73 [0,76; 3,95]	0,02 [-0,01; 0,06]	Ś	
<b>Zmęczenie</b>	TDF- 102/103 [6]	48	36/426 (8)	16/215 (7)	bd	1,14 [0,65; 2,00]	0,01 [-0,03; 0,05]	Ś	
<b>Szczegółowe AEs: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>									
<b>Biegunka</b>	TDF- 102/103 [6]	48	28/426 (7)	11/215 (5)	bd	1,28 [0,65; 2,53]	0,01 [-0,02; 0,05]	Ś	
<b>Nudności</b>	TDF- 102/103 [6]	48	40/426 (9)	6/215 (3)	bd	<b>3,36 [1,45; 7,81]</b>	<b>NNH = 15 [9; 32]</b>	W	
<b>Poważne i/lub zagrażające życiu AE: Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych</b>									
<b>skoki ALT</b>	<b>stopień 3</b>	TDF- 102/103 [6]	48	13/426 (3)	2/215 (1)	bd	3,28 [0,75; 14,41]	<b>NNH = 47 [23, 2258]</b>	Ś
	<b>stopień 4</b>	TDF- 102/103 [6]	48	11/426 (3)	4/215 (2)	bd	1,39 [0,45; 4,31]	0,01 [-0,02; 0,03]	Ś
<b>SAE związane z leczeniem</b>									
<b>Toksyczna miopatia</b>	TDF- 102/103 [6]	48	0/426 (0)	0/215 (0)	bd	nd	nd	nd	
<b>Trombocytopenia</b>	TDF- 102/103 [6]	48	1/426 (<1)	0/215 (0)	bd	1,52 [0,06; 37,10]	0,00 [-0,01; 0,01]	Ś	

a) Wynik dla populacji HBeAg(-)



## 5. DANE DLA LEKOOPORNOŚCI

### 5.1. Bariera genetyczna dla lekooporności poszczególnych AN

Tabela 31.  
Wyniki analizy lekooporności dla entekawiru

ETV						
Przedział czasowy	Okres interwencji [tyg.]	Badanie	Status HBeAg	n/N	Lekooporność [%]	Ref.
1 rok	bd	An 2012	mieszany	0/107	0%	[26]
	48	ETV-022	dodatni	0/339	0%	[503]
	48	ETV-027	ujemny	0/211	0%	[1]
2 lata	bd	An 2012	mieszany	0/107	0%	[26]
	96	BE-LOW	mieszany	0/182	0%	[504]
	96	ETV-022	dodatni	1/354	0,3%	[121]
	120	ETV-047	mieszany	1/66	1,5%	[505]
3 lata	bd	An 2012	mieszany	1/107	0,9%	[26]
	156	ETV-047	mieszany	bd/66	1,7% <sup>a</sup>	[505]
4 lata	bd	An 2012	mieszany	1/107	0,9%	[26]

a) Skumulowane prawdopodobieństwo wyznaczone na podstawie 1 zdarzenia w grupie ETV po 120 tyg. leczenia.

Tabela 32.  
Wyniki analizy lekooporności dla tenofowiru

TDF						
Przedział czasowy	Okres interwencji [tyg.]	Badanie	Status HBeAg	n/N (%)	Lekooporność [%]	Ref.
1 rok	48	TDF-102/TDF-103	mieszany	0/426	0%	[6]
2 lata	96	TDF-102/TDF-103	mieszany	0/370	0%	[506]
3 lata	144	TDF-102/TDF-103	mieszany	0/364	0%	[507]
4 lata	192	TDF-102/TDF-103	mieszany	0/348	0%	[508]
5 lat	260	TDF-102/TDF-103	mieszany	0/323	0%	[509]
6 lat	bd	TDF-102/TDF-103	mieszany	0/bd	0%	[510]

Tabela 33.  
Wyniki analizy lekooporności dla adefowiru

ADV						
Przedział czasowy	Okres interwencji [tyg.]	Badanie	Status HBeAg	n/N (%)	Lekooporność [%]	Ref.
6 mies.	24	He 2012	dodatni	0/50	0%	[143]
1 rok	bd	An 2012	mieszany	0/106	0%	[26]

ADV						
Przedział czasowy	Okres interwencji [tyg.]	Badanie	Status HBeAg	n/N (%)	Lekooporność [%]	Ref.
	48	ADV-437	dodatni	0/172	0%	[511]
		ADV-438	ujemny	0/183	0%	[512]
		He 2012	dodatnia	1/50	2,0%	[143]
		TDF-102/TDF-103	mieszany	4/215	1,9%	[6]
2 lata	bd	An 2012	mieszany	4/106	3,8%	[26]
	96	ADV-438	ujemny	5/183	3,0%	[512]
	96	He 2012	dodatni	2/50	4,0%	[143]
3 lata	bd	An 2012	mieszany	10/106	9,5%	[26]
	144	ADV-437	dodatni	2/65	3,1%	[294]
		ADV-438	ujemny	20/183	11,0%	[512]
4 lata	bd	An 2012	mieszany	27/106	25,7%	[26]
	192	ADV-438	ujemny	33/183	18,0%	[512]
5 lat	240	ADV-438	ujemny	53/183	29,0%	[512]

Tabela 34.  
Wyniki analizy lekooporności dla lamiwudyny

LAM						
Przedział czasowy	Okres interwencji [tyg.]	Badanie	Status HBeAg	n/N (%)	Lekooporność [%]	Ref.
6 mies.	22	He 2012	dodatni	0/50	0%	[143]
	24	ETV-047	mieszany	0/33	0%	[389]
	26	Tassopoulos 1999	ujemny	1/53	1,9%	[13]
	24	Yao 2009	dodatni	0/295	0%	[463]
1 rok	bd	An 2012	mieszany	23/107	21,4%	[26]
	48	He 2012	dodatni	11/50	21,0%	[143]
	48	ETV-022	dodatni	45/355	12,7%	[503]
	48	ETV-027	ujemny	20/313	6,4%	[1]
	52	Chan 2007	ujemny	16/70	22,9%	[52]
	52	Dienstag 1999	dodatni	14/44	31,8%	[89]
	52	Lai 1998	dodatni	19/354	14,2%	[209]
	52	Tassopoulos 1999	ujemny	11/41	26,8%	[17]
	52	Yao 2009	dodatni	43/295	14,6%	[513]
	2 lata	bd	An 2012	mieszany	40/107	37,1%
48		He 2012	dodatni	17/50	34,0%	[143]
104		Chan 2007	ujemny	22/70	31,4%	[52]
		Tassopoulos 1999	ujemny	23/66	34,8%	[371]

LAM						
Przedział czasowy	Okres interwencji [tyg.]	Badanie	Status HBeAg	n/N (%)	Lekooporność [%]	Ref.
		Yao 2009	dodatni	167/336 <sup>a</sup>	<b>49,7%</b>	[461]
3 lata	bd	An 2012	mieszany	46/107	<b>42,8%</b>	[26]
	140	CALM	mieszany	209/430	<b>48,6%</b>	[257]
	156	Lai 1998	dodatni	27/51	<b>52,9%</b>	[247]
	156	Yao 2009	dodatni	196/278 <sup>a</sup>	<b>70,5%</b>	[461]
4 lata	bd	An 2012	mieszany	69/107	<b>64,7%</b>	[26]
	208	Lai 1998	dodatni	39/58	<b>67,2%</b>	[56]
	208	Yao 2009	dodatni	184/273 <sup>a</sup>	<b>67,4%</b>	[461]
5 lat	260	Yao 2009	dodatni	160/226	<b>70,8%</b>	[461]

a) Wartość odnosi się do całkowitej liczby pacjentów.

**Tabela 35.**  
Podsumowanie wyników analizy lekooporności AN

Przedział czasowy	LAM	ADV	ETV	TDF
6 mies.	0,2%	0%	bd	bd
1 rok	12,4%	0,7%	0%	0%
2 lata	42,8%	3,2%	0,3%	0%
3 lata	55,2%	9,0%	0,9% <sup>a</sup>	0%
4 lata	66,4%	20,8%	0,9%	0%
5 lat	70,8%	29%	bd	0%
6 lat	bd	bd	bd	0%

a) Prawdopodobieństwo wyznaczone w badaniu ETV-047 wynosiło 1,7% po 156 tygodniach terapii.

## 5.2. Skuteczność terapii AN u pacjentów bez i z lekoopornością

**Tabela 36.**  
Porównanie punktów końcowych w populacji ogólnej (mieszanej pod względem statusu HBeAg) z lekooporności i bez lekooporności

Punkt końcowy	Rodzaj AN	Populacja bez lekooporności		Populacja z lekoopornością	
		n/N	%	n/N	%
Zanik HBV DNA <sup>a</sup>	ETV	888/1173	76%	49/228	22%
	TDF	360/426	85%	bd	bd
	ADV	190/541	35%	21/53	40%
	łącznie AN	<b>1438/2140</b>	<b>67%</b>	<b>70/281</b>	<b>25%</b>
Normalizacja ALT <sup>b</sup>	ETV	920/1173	78%	141/209	68%
	TDF	295/405	73%	bd	bd
	ADV	351/574	61%	53/82	65%

Punkt końcowy	Rodzaj AN	Populacja bez lekooporności		Populacja z lekoopornością	
		n/N	%	n/N	%
	Łącznie AN	<b>1566/2152</b>	<b>73%</b>	<b>194/291</b>	<b>67%</b>
Poprawa histologiczna	ETV	434/610	71%	68/124	55%
	TDF	312/426	73%	bd	bd
	ADV	313/504	62%	bd	bd
	Łącznie	<b>1059/1540</b>	<b>69%</b>	<b>68/124</b>	<b>55%</b>

a) Zanik HBV DNA &lt;300-400 kopii/ml lub dostępny wynik dla zaniku HBV DNA, gdy nie podano informacji o progu detekcji.

b) Normalizacja ≤1xULN lub ≤1,25xULN

Tabela 37.

Porównanie punktów końcowych w populacji HBeAg-ujemnej z lekooporności i bez lekooporności

Punkt końcowy	Rodzaj AN	Populacja bez lekooporności		Populacja z lekoopornością	
		n/N	%	n/N	%
Zanik HBV DNA <sup>a</sup>	ETV	375/414	91%	bd	bd
	TDF	230/250	92%	bd	bd
	ADV	137/248	55%	9/15	60%
	Łącznie AN	<b>742/912</b>	<b>81%</b>	<b>9/15</b>	<b>60%</b>
Normalizacja ALT <sup>b</sup>	ETV	333/414	80%	bd	bd
	TDF	180/236	76%	bd	bd
	ADV	175/234	75%	20/29	69%
	Łącznie AN	<b>688/884</b>	<b>78%</b>	<b>20/29</b>	<b>69%</b>
Poprawa histologiczna	ETV	208/296	70%	bd	bd
	TDF	181/250	72%	bd	bd
	ADV	163/246	66%	bd	bd
	Łącznie	<b>552/792</b>	<b>70%</b>	<b>bd</b>	<b>bd</b>

a) Zanik HBV DNA &lt;300 kopii/ml lub dostępny wynik dla zaniku HBV DNA, gdy nie podano informacji o progu detekcji

b) Normalizacja ≤1xULN lub ≤1,25xULN

### 5.2.1. Pacjenci bez lekooporności

Tabela 38.

Szczegółowe wyniki dla TDF w pacjentów bez lekooporności

Badanie	Status HBeAg	Definicja	TDF	
			n/N	[%]
<b>Zanik HBV DNA</b>				
TDF-102 [6, 7]	ujemny	<169 kopii/ml	228/250	91%
		<300 kopii/ml	230/250	92%
		<400 kopii/ml	233/250	93%
TDF-103 [6, 145]	dodatni	<169 kopii/ml	121/176	69%
		<300 kopii/ml	130/176	74%

Badanie	Status HBeAg	Definicja	TDF	
			n/N	[%]
		<400 kopii/ml	134/176	76%
<b>Normalizacja ALT</b>				
TDF-102 [6, 7]	ujemny	–	180/236	76%
TDF-103 [6, 145]	dodatni	–	115/169	68%
<b>Poprawa histologiczna</b>				
TDF-102 [6, 7]	ujemny	≥ 2 pkt. redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia	181/250	72%
TDF-103 [6, 145]	dodatni	≥ 2 pkt. redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia	131/176	74%

Tabela 39.  
Szczegółowe wyniki dla ADV w pacjentów bez lekooporności

Badanie	Status HBeAg	Definicja	ADV	
			n/N	[%]
<b>Zanik HBV DNA</b>				
ADV-437 [298]	dodatni	<400 kopii/ml	36/171	21%
ADV-438 [8]	ujemny	<400 kopii/ml	63/123	51%
TDF-102 [6, 7]	ujemny	<169 kopii/ml	70/125	56%
		<300 kopii/ml	74/125	59%
		<400 kopii/ml	79/125	63%
TDF-103 [6, 145]	dodatni	<169 kopii/ml	8/90	9%
		<300 kopii/ml	11/90	12%
		<400 kopii/ml	12/90	13%
EARLY [250]	dodatni	<300 kopii/ml	6/32	19%
<b>Normalizacja ALT</b>				
ADV-437 [298]	dodatni	–	81/168	48%
ADV-438 [8]	ujemny	–	84/116	72%
TDF-102 [6, 7]	ujemny	–	91/118	77%
TDF-103 [6, 145]	dodatni	–	49/90	54%
EARLY [250]	dodatni	≤1xULN	20/32	63%
He 2012 [143]	dodatni	–	26/50	53%

Badanie	Status HBeAg	Definicja	ADV	
			n/N	[%]
<b>Poprawa histologiczna</b>				
ADV-437 [298]	dodatni	≥ 2 pkt. redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia	89/168	53%
ADV-438 [8]	ujemny	≥ 2 pkt. redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia	77/121	64%
TDF-102 [6, 7]	ujemny	≥ 2 pkt. redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia	86/125	69%
TDF-103 [6, 145]	dodatni	≥ 2 pkt. redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia	61/90	68%

Tabela 40.  
Szczegółowe wyniki dla ETV w pacjentów bez lekooporności

Badanie	Status HBeAg	Definicja	ETV	
			n/N	[%]
<b>Zanik HBV DNA</b>				
BE-LOW [504]	mieszany	<50 IU/ml (~290 kopii/ml)	128/182	70%
	ujemny		51/56	91%
EARLY [250]	dodatni	<300 kopii/ml	19/33	58%
ETV-022 [353, 503]	dodatni	<200 kopii/ml	221/354	62%
		<300 kopii/ml	236/354	67%
		<400 kopii/ml	246/354	69%
ETV-023 [4, 5]	mieszany	<300 kopii/ml	197/258	76%
		<400 kopii/ml	202/258	78%
	ujemny	<300 kopii/ml	31/33	94%
ETV-027 [1–3]	ujemny	<200 kopii/ml	289/325	89%
		<300 kopii/ml	293/325	90%
		<400 kopii/ml	297/325	91%
Ren 2007 [367]	dodatni	–	15/21	71%
<b>Normalizacja ALT</b>				
BE-LOW [504]	mieszany	≤1xULN	151/182	83%
	ujemny	≤1xULN	49/56	88%
EARLY [250]	dodatni	≤1xULN	25/33	76%

Badanie	Status HBeAg	Definicja	ETV	
			n/N	[%]
ETV-022 [353, 503]	dodatni	≤1xULN	242/354	68%
		≤1,25xULN	276/354	78%
ETV-023 [4, 5]	mieszany	≤1xULN	231/258	90%
	ujemny	≤1xULN	31/33	94%
ETV-027 [1–3]	ujemny	≤1xULN	253/325	78%
		≤1,25xULN	280/325	86%
Ren 2007 [367]	dodatni	–	18/21	86%
<b>Poprawa histologiczna</b>				
ETV-022 [353, 503]	dodatni	≥ 2 pkt. redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia	226/314	72%
ETV-027 [1–3]	ujemny	≥ 2 pkt. redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia	208/296	70%

## 5.2.2. Pacjenci z lekoopornością

Nie zidentyfikowano badań oceniających stosowanie TDF w populacji pacjentów z lekoopornością

Tabela 41.  
Szczegółowe wyniki dla ADV w pacjentów z lekoopornością

Badanie	Status HBeAg	Definicja	ADV	
			n/N	[%]
<b>Zanik HBV DNA</b>				
Ahn 2011 [21]	dodatni	<300 kopii/ml	0/9	0%
Ha 2012 [514]	mieszany	<60 IU/ml (~350 kopii/ml)	12/29	41%
Vassiliadis 2009 [515]	ujemny	<400 kopii/ml	9/15	60%
<b>Normalizacja ALT</b>				
Ahn 2011 [21]	dodatni	–	3/5	60%
Ha 2012 [514]	mieszany	–	21/29	72%
Peters 2004 [516]	dodatni	–	9/19	47%
Rapti 2007 [517]	ujemny	≤49 IU/ml	13/14	93%
Vassiliadis 2009 [515]	ujemny	–	7/15	47%

**Tabela 42.**  
**Szczegółowe wyniki dla ETV w pacjentów z lekooporności**

Badanie	Status HBeAg	Definicja	ETV	
			n/N	[%]
<b>Zanik HBV DNA</b>				
ETV-014 [518]	mieszany	<400 kopii/ml	11/42	26%
ETV-026 [385]	dodatni	<300 kopii/ml	27/141	19%
Ryu 2010 [519]	mieszany	<300 kopii/ml	11/45	24%
<b>Normalizacja ALT</b>				
ETV-014 [518]	mieszany	<1,25x ULN	19/28	68%
ETV-026 [385]	dodatni	<1x ULN	86/141	61%
Ryu 2010 [519]	mieszany	–	36/40	90%
<b>Poprawa histologiczna</b>				
ETV-026 [385]	dodatni	≥ 2 pkt. redukcja zmian martwiczo-zapalnych wg skali Knodell bez jednoczesnego pogorszenia zwłóknienia	68/124	55%



## 6. DANE Z POSZERZONEJ ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Tabela 43.  
Podsumowanie metodyki badań uwzględnionych przy ocenie nefrotoksyczności preparatów AN

Badanie	Typ badania	Kierunek analizy	Badanie porównawcze	Oceniane interwencje (dawka [mg/dobę])	Liczebność próby	Średni okres leczenia [lata]	Analiza wariancji
Deterding 2011a	nRCT	retrospektywny	TAK	AN <sup>(bd)</sup> (ETV, ADV, LAM, TDF) vs non-AN <sup>(bd)</sup>	132 vs 132	BD	NIE
Deterding 2011b				ETV <sup>(bd)</sup> vs ADV <sup>(bd)</sup> vs TDF <sup>(bd)</sup> vs LAM <sup>(bd)</sup>	381	BD	NIE
Gish 2012	nRCT	retrospektywny	TAK	ETV <sup>(0,5/1,0)</sup> vs TDF <sup>(300)</sup>	80 vs 80	ETV: 2 (0,6–4,2) TDF: 1,5 (0,16–1,6)	TAK
Ha 2009	nRCT	retrospektywny	TAK	ADV <sup>(10)</sup> vs non-ADV	145 vs 145	ADV: 2,5 (0,5–6) Non-ADV: 1,5 (0,5–3)	TAK
Ha 2012	nRCT	retrospektywny	TAK	ETV <sup>(0,5/1,0)</sup> vs TDF <sup>(300)</sup> ± LAM <sup>(bd)</sup> vs non-AN	74 vs 50 vs 73	≥2	TAK
Mauss 2011	nRCT	prospektywny	TAK	AN <sup>(bd)</sup> (ETV, LAM, ADV, TDF) vs non-AN <sup>(bd)</sup>	137 (32/36/32/37) vs 60	1-2 <sup>a</sup> (0,5-4)	NIE
Seansawat 2012	nRCT	retrospektywny	TAK	ETV <sup>(0,5)</sup> vs ADV <sup>(10)</sup> vs TDF <sup>(300)</sup>	220 vs 180 vs 128	ETV: 4 <sup>a</sup> ADV: 5 <sup>a</sup> TDF: 3 <sup>a</sup>	NIE

a) Mediana.

Tabela 44.  
Podsumowanie charakterystyki populacji w badaniach uwzględnionych przy ocenie nefrotoksyczności preparatów AN w zakresie populacji

Badanie	Status HBeAg [%]	Średni wiek [lata]	[%] mężczyzn	Wcześniejsza terapia [%]	Marskość wątroby [%]	HCC [%]	Przeszczep narządu [%]	Schorzenia współtowarzyszące [%]	Różnica pomiędzy grupami <sup>a</sup>
Deterding 2011a	E(+): 100	44	60	BD	BD	BD	BD	BD	BD
Deterding 2011b	BD	47	80	BD	BD	BD	BD	DM (bd), HTN (bd), RD (19)	BD

Badanie	Status HBeAg [%]	Średni wiek [lata]	[%] mężczyzn	Wcześniejsza terapia [%]	Marskość wątroby [%]	HCC [%]	Przeszczep narządu [%]	Schorzenia współtowarzyszące [%]	Różnica pomiędzy grupami <sup>a</sup>
<b>Gish 2012</b>	BD	55	65	BD	BD	BD	nerka/wątroba: 18	<b>DM</b> (20), <b>HTN</b> (31), <b>pHTN</b> (16), <b>RD</b> (16)	<b>NS</b>
<b>Ha 2009</b>	E(+): 36	46	77	ADV/ETV: ~95	9	BD	BD	<b>DM</b> (11), <b>HTN</b> (26), <b>RD</b> (0)	<b>NS</b> z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• czasu terapii (p&lt;0,0001)</li> <li>• statusu HBeAg (0,01)</li> <li>• poziomu HBV DNA (p&lt;0,0001)</li> </ul>
<b>Ha 2012</b>	BD	43	62	AN: 0 <sup>b</sup>	41 <sup>c</sup>	BD	BD	<b>DM</b> (7), <b>HTN</b> (13), <b>RD</b> (0)	<b>NS</b> z wyjątkiem <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjściowego odsetka pacjentów z marskością (p&lt;0,0001)</li> <li>• wieku (p = 0,0043)</li> </ul>
<b>Mauss 2011</b>	E(+): 26	18-75 <sup>e</sup>	66	AN i non-AN: 0	BD	BD	BD	<b>DM</b> (0), <b>HTN</b> (0), <b>RD</b> (0)	BD
<b>Seansawat 2012</b>	MIX (bd)	BD	BD	AN: 0 <sup>b</sup>	0 <sup>d</sup>	0	BD	<b>DM</b> (bd), <b>HTN</b> (bd), <b>RD</b> (0)	BD

DM – cukrzyca; HTN – nadciśnienie; pHTN – nadciśnienie wrotne; RD – choroby nerek; non-AN – pacjenci nieleczeni AN; non-ADV – pacjenci nieleczeni ADV, otrzymywali leczenie ETV 0,5/1 mg/dobę

a) Dotyczy charakterystyki wyjściowej pacjentów;

b) Z wyjątkiem LAM;

c) Uwzględniono wyłącznie grupy stosujące ETV i TDF;

d) Dotyczy niewyrównanej marskości wątroby;

e) Zakres.

**Tabela 45.**  
**Podsumowanie wyników w badaniach uwzględnionych przy ocenie nefrotoksyczności preparatów AN**

Badanie	Definicja punktu końcowego	Preparat AN	Wyniki/Wnioski
<b>Nieprawidłowe wartości eGFR</b>			
<b>Mauss 2011</b>	↓eGFR >20 ml/min od wartości początkowej	<b>LAM</b> (6%); <b>ETV</b> (6%); <b>ADV</b> (0%); <b>TDF</b> (3%); <b>Non - AN:</b> (3%)	Terapia AN niezależnie od rodzaju preparatu skutkuje łagodnym obniżeniem funkcjonowania nerek
	eGFR <60 ml/ml	<b>AN</b> (bd)	Raportowano rzadkie przypadki niewydolności nerek, przy czym nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami, w tym także kontrolną
<b>Gish 2012</b>	eGFR <60 ml/ml (CG)	<b>ETV</b> (9%); <b>TDF</b> (23%)	p = 0,022
	↓eGFR ≥20% (CG)	<b>ETV</b> (36%); <b>TDF</b> (35%)	p = 0,869
	eGFR <60 ml/ml (MDRD)	<b>ETV</b> (18%); <b>TDF</b> (16%)	p = 0,679
	↓eGFR ≥20% (MDRD)	<b>ETV</b> (44%); <b>TDF</b> (41%)	p = 0,749
<b>Ha 2009</b>	↓eGFR ≥10-20% (CG)	<b>ADV</b> (30%); <b>non-ADV</b> (16%)	p = 0,0001
	↓eGFR ≥20-30% (CG)	<b>ADV</b> (15%); <b>non-ADV</b> (6%)	p = 0,0001
	↓eGFR ≥30% (CG)	<b>ADV</b> (7%); <b>non-ADV</b> (1%)	p = 0,0001
	↓eGFR ≥10-20% (MDRD)	<b>ADV</b> (31%); <b>non-ADV</b> (10%)	p = 0,0001
	↓eGFR ≥20-30% (MDRD)	<b>ADV</b> (17%); <b>non-ADV</b> (13%)	p = 0,0001
	↓eGFR ≥30% (MDRD)	<b>ADV</b> (9%); <b>non-ADV</b> (4%)	p = 0,0001
	eGFR = 50-80 ml/min (CG)	Pacjenci bez niewydolności nerek na <i>baseline</i> <b>ADV</b> (23%) <sup>e</sup> ; <b>non-ADV</b> (15%)	p = 0,005
	eGFR <50 ml/min (CG)	Pacjenci z łagodną niewydolnością na <i>baseline</i> <b>ADV</b> (24%); <b>non-ADV</b> (4,5%)	p = 0,005
	↓eGFR (MDRD)	<b>ADV</b> (bd); <b>non-ADV</b> (bd)	p = 0,0001
	eGFR <50 ml/min (MDRD)	<b>ADV</b> (12%); <b>non-ADV</b> (2%)	BD
<b>Ha 2012</b>	↓eGFR ≥20% (MDRD) od wartości początkowej	<b>ETV</b> (11%); <b>TDF±LAM</b> (12%);	BD
	↓eGFR ≥30% (MDRD) od wartości początkowej	<b>ETV</b> (4%); <b>TDF±LAM</b> (8%);	BD
	↓eGFR ≥40% (MDRD) od wartości początkowej	<b>ETV</b> (3%); <b>TDF±LAM</b> (4%);	p = NS
	↓eGFR* <sup>c</sup>	<b>ETV</b> (-7,6); <b>TDF±LAM</b> (-8,7); <b>Non-AN</b> (+7,4)	p = 0,07 (ETV vs non-AN) <sup>d</sup> p = 0,08 (TDF vs non-AN) <sup>d</sup>
<b>Seansawat 2012</b>	↓eGFR >20% (MDRD) od wartości początkowej	<b>ETV</b> (7%); <b>TDF</b> (8%); <b>ADV</b> (19%)	p = 0,001 Jedynie stosowanie ADV wiązało się w sposób istotny statystycznie z wystąpieniem zaburzeń czynności nerek
<b>Wzrost poziomu kreatyniny (SCr)</b>			
<b>Gish 2012</b>	↑SCr ≥0,2 mg/dl	<b>ETV</b> (40%); <b>TDF</b> (48%)	p = 0,339
	↑SCr ≥0,2 mg/dl <sup>a</sup>	<b>ETV</b> (29%); <b>TDF</b> (28%)	p = 0,860
	↑SCr ≥0,5 mg/dl <sup>a</sup>	<b>ETV</b> (14%); <b>TDF</b> (4%)	p = 0,025

Badanie	Definicja punktu końcowego	Preparat AN	Wyniki/Wnioski
	SCr $\geq 1,5$ mg/dl	ETV (15%); TDF (15%)	p = 1,000
	SCr $\geq 2,0$ mg/dl	ETV (6%); TDF (4%)	p = 0,468
	SCr $\geq 2,5$ mg/dl	ETV (8%); TDF (1%)	p = 0,053
Ha 2009	$\uparrow$ SCr $\geq 0,5$ mg/dl	ADV (5%) ; non-ADV (bd)	bd
Seansawat 2012	$\uparrow$ SCr	ADV < ETV; ADV = TDF; TDF = ETV	Po 1 i 2 roku terapii p = NS Po 3 roku terapii ADV < ETV (p = 0,028); ADF vs TDF (p = NS) ETV vs TDF (p = NS)
Detering 2011b	$\uparrow$ SCr	ETV, ADV, LAM, TDF	U pacjentów leczonych ADV odnotowano średni wzrost poziomu SCr o 34% od wartości początkowej, podczas gdy u pacjentów leczonych pozostałymi AN wzrost poziomu SCr nie przekroczył 10% od wartości początkowej
<b>Inne AEs</b>			
Seansawat 2012	Zespół Fanconiego	AN (0%)	BD
	Łagodne lub umiarkowane upośledzenie czynności nerek	AN (12%); Non-AN (7%)	p = 0,05
Detering 2011a	Nieprawidłowy poziom cystatyny C	AN (0%); non-AN (0%)	BD
	Glukoza	AN (5%) non-AN (bd)	BD
	Proteinuria	AN (11%); non-AN (bd)	BD

Non-AN – pacjenci nieleczeni AN; non-ADV – pacjenci nieleczeni ADV, otrzymywali leczenie ETV 0,5/1 mg/dobę

\* - ETV (-7,6 ml/min [-15,8; 0,6]) TDF (-8,7 [-18,3; 1,0]); non-AN (-7,4 [0,78; 14,1]); \*\* - -0,4 mg/dl

a) Potwierdzony;

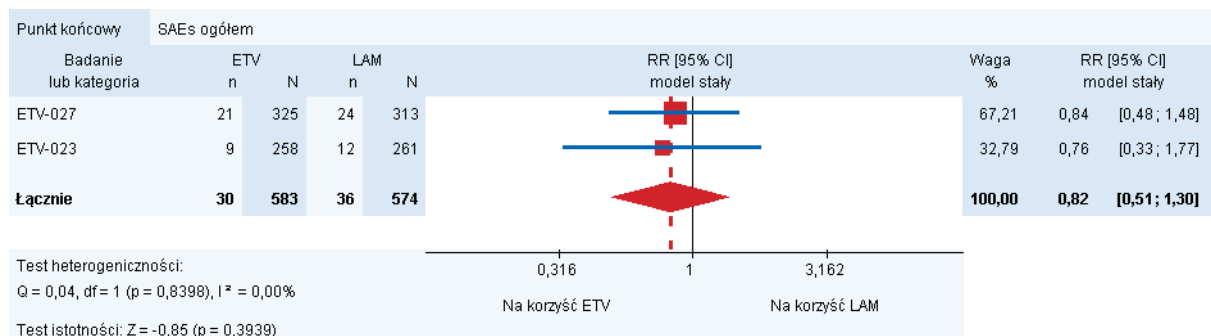
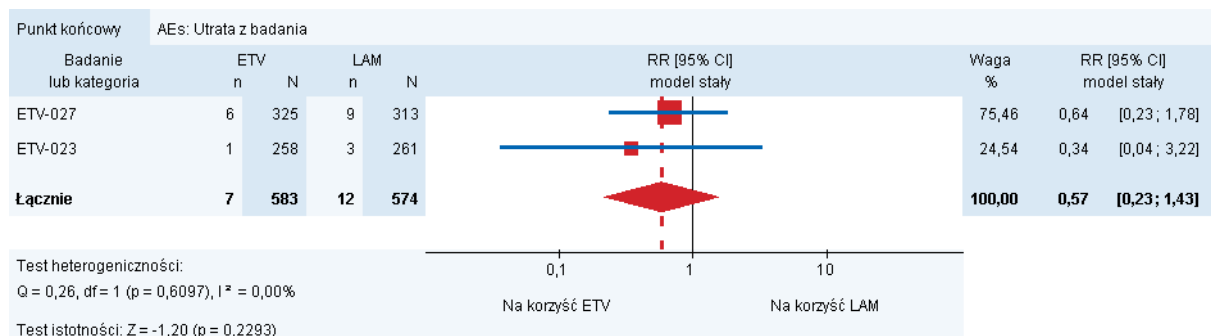
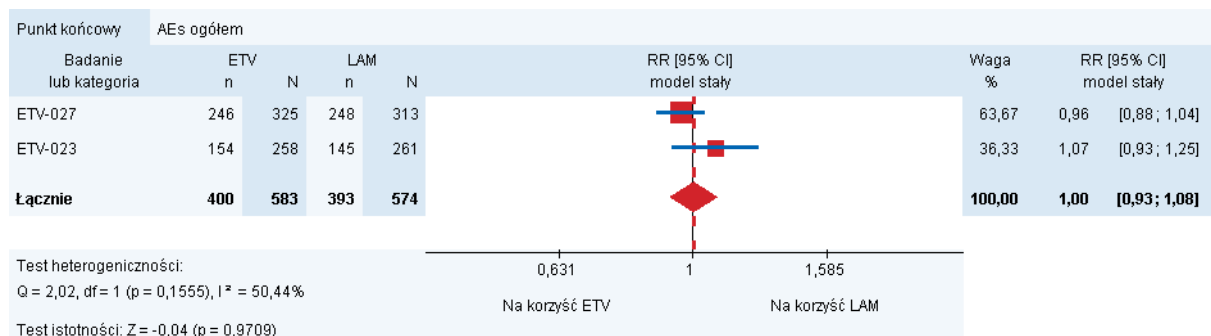
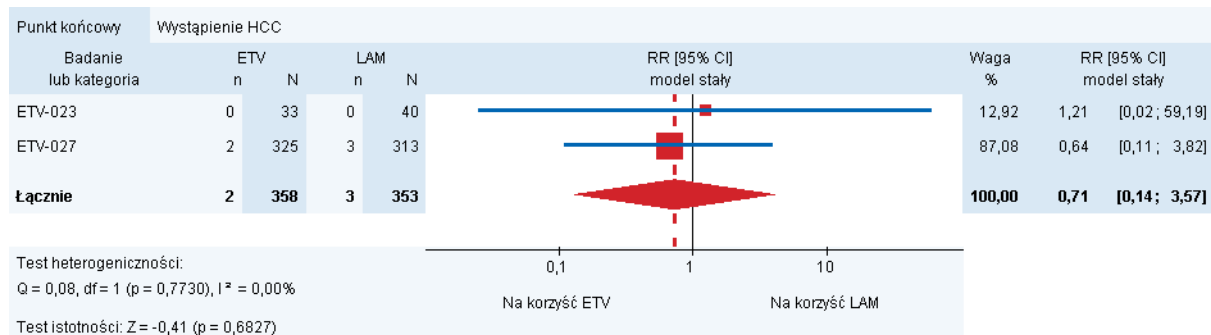
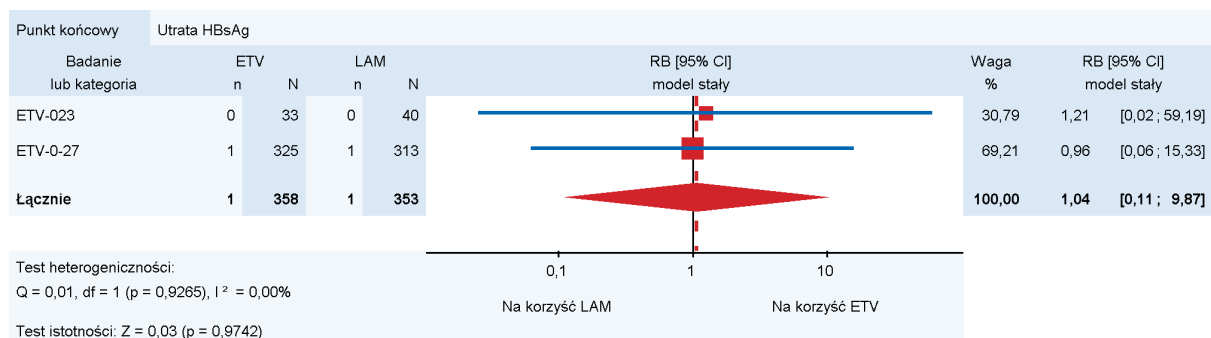
b) Odsetek pacjentów utrzymujących  $\downarrow$ eGFR  $>20\%$  był niższy w grupie ADV niż w grupie TDF i ETV w 2 i 3 roku terapii (p < 0,001);

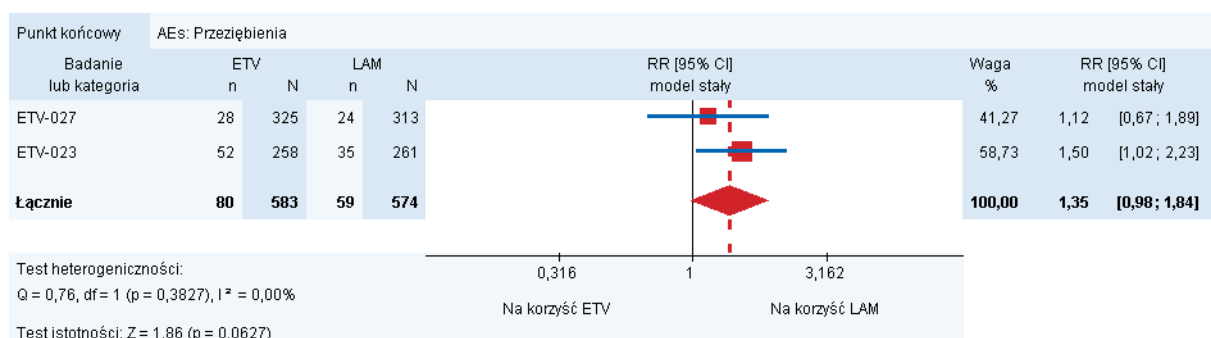
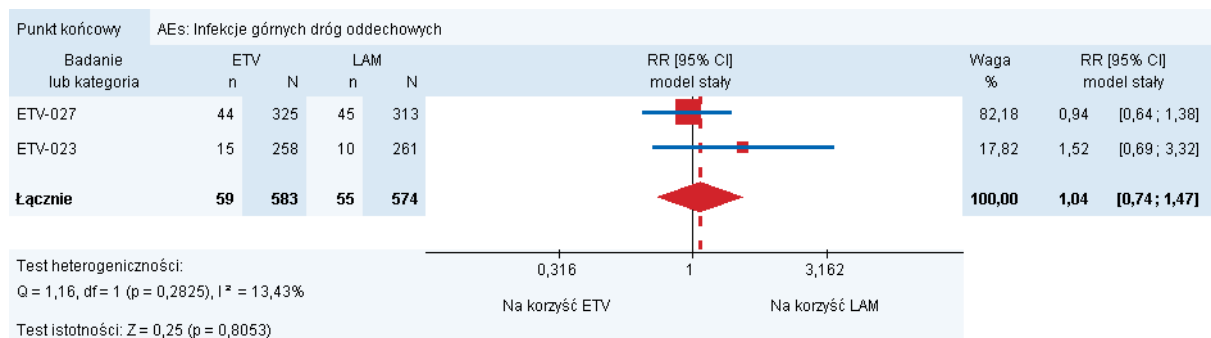
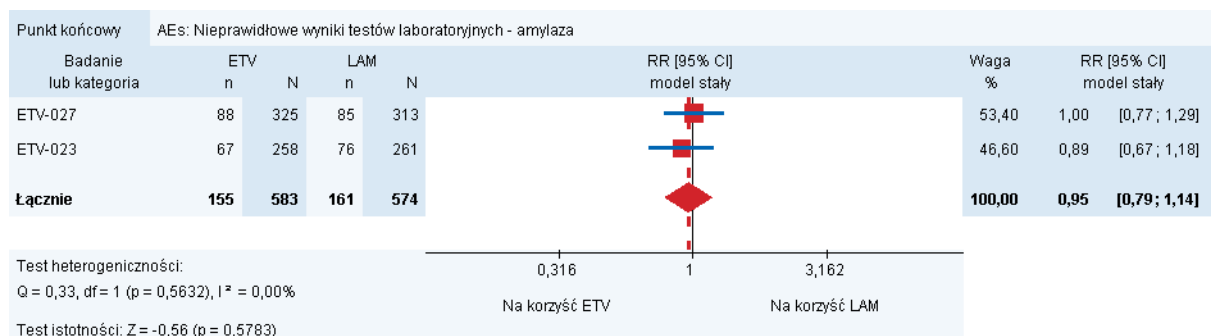
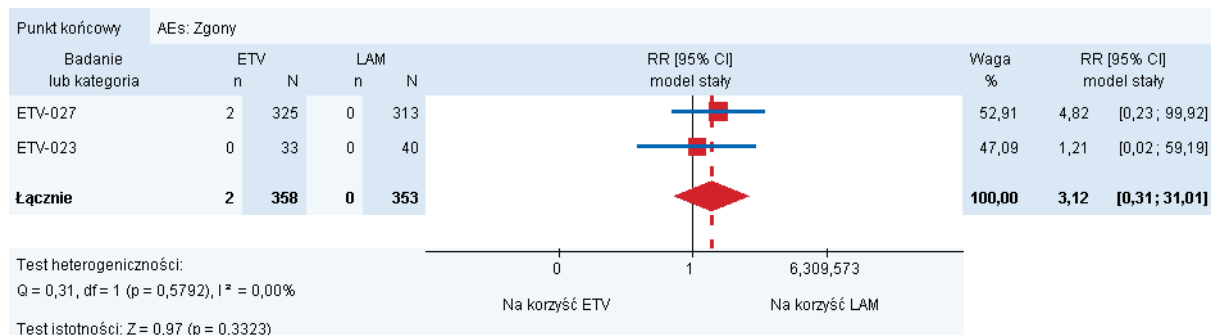
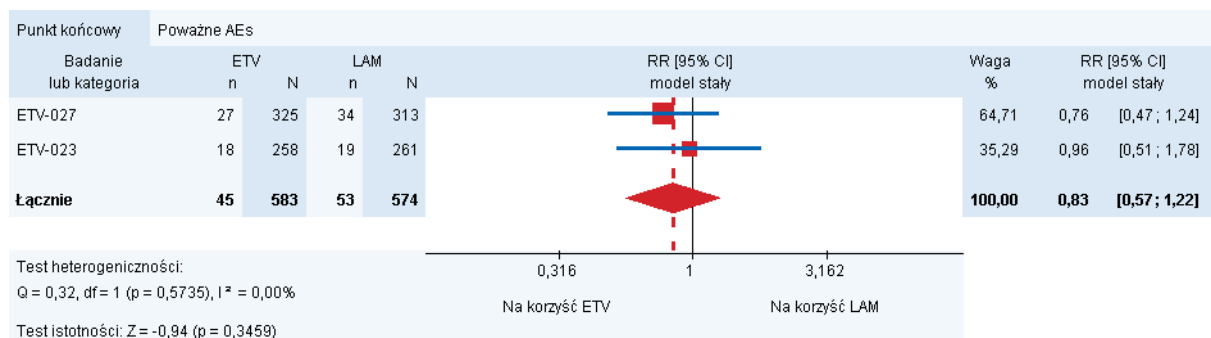
c) W analizie z dostosowaniem do czynników takich jak: wiek, płeć, nadciśnienie, marskość wątroby nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETV/TDF vs non-AN *baseline*, odpowiednio p = 0,67 i p = 0,18;

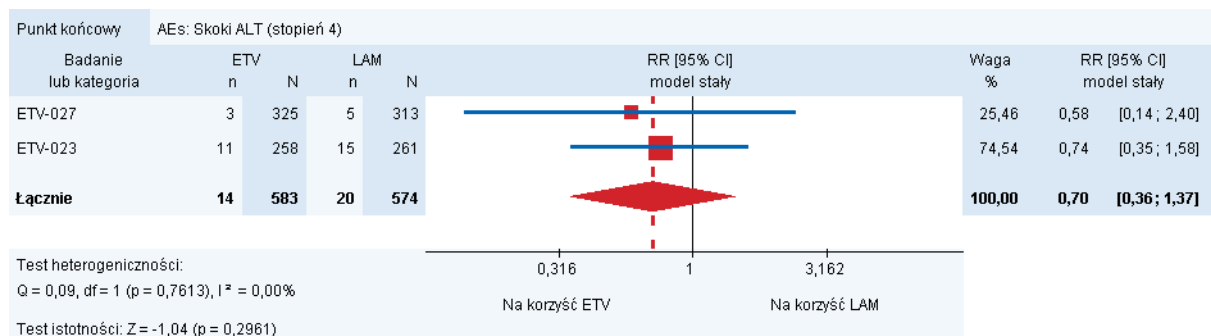
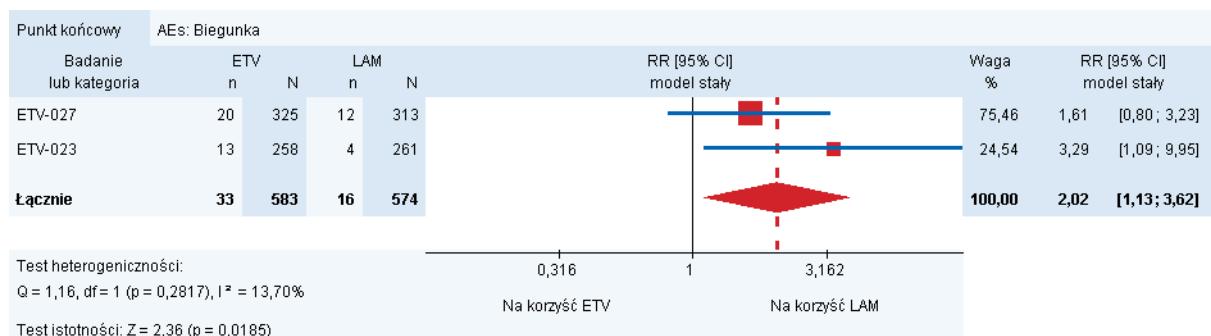
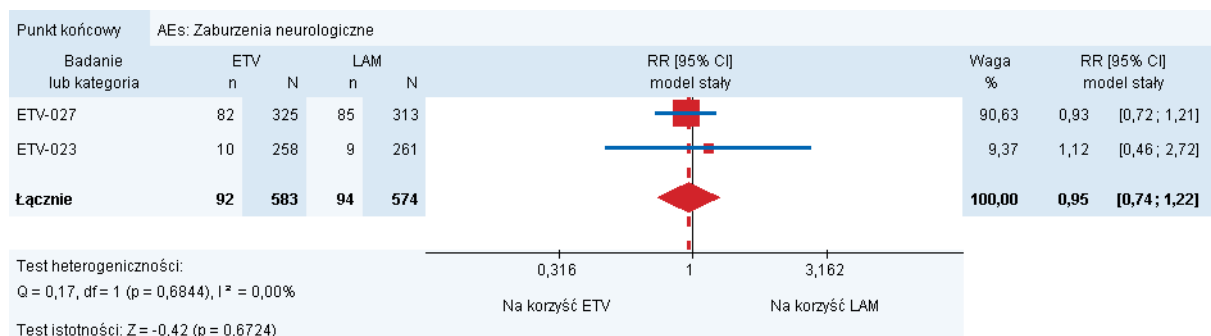
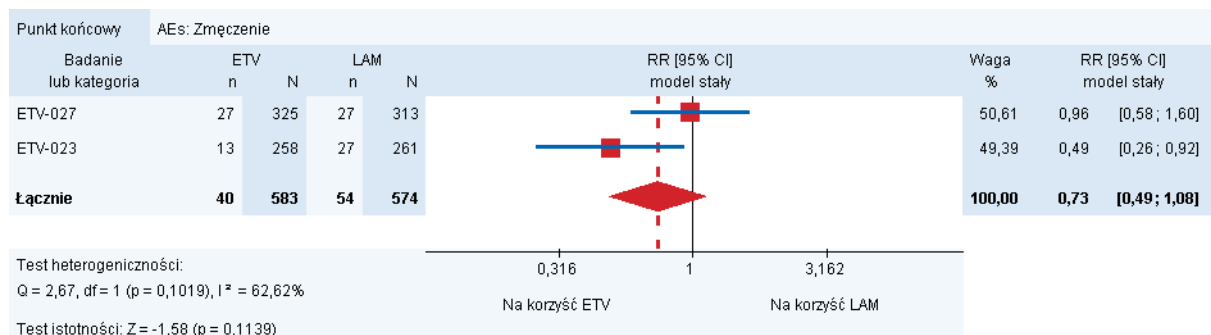
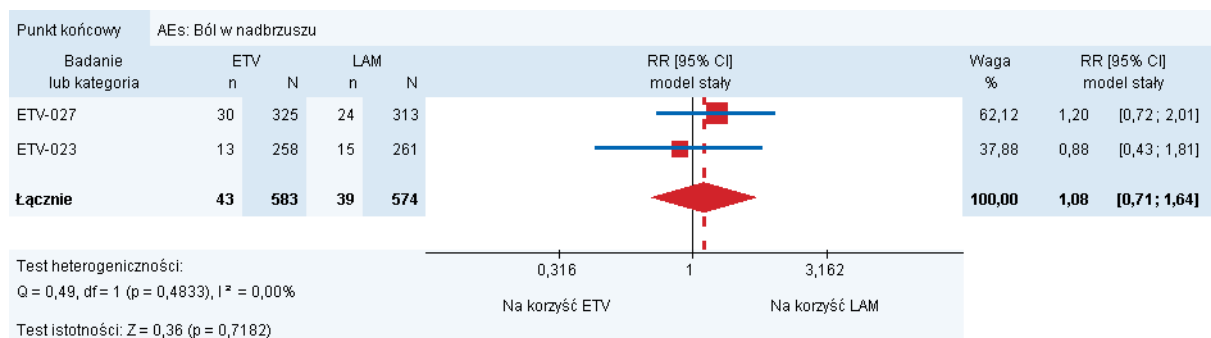
d) W stosunku do wartości *baseline* w grupie non-AN;

e) Ponadto u jednego pacjenta bez niewydolności nerek na *baseline* stwierdzono pogorszenie eGFR <50 ml/min.

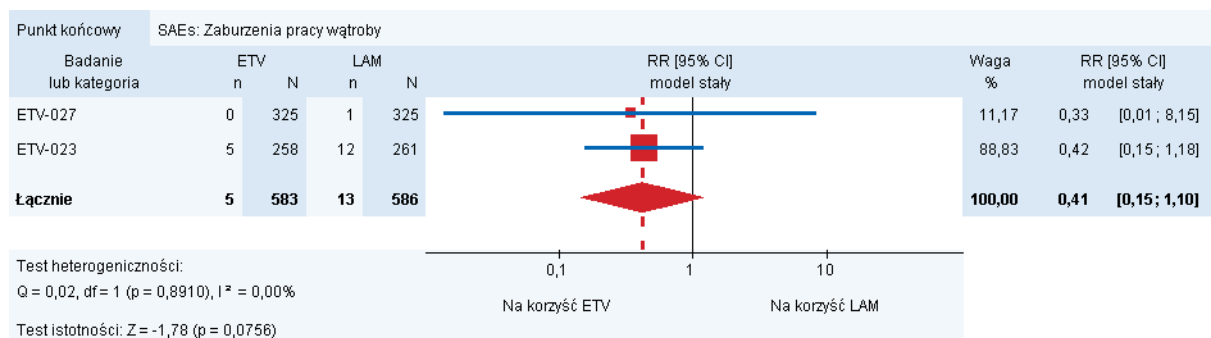




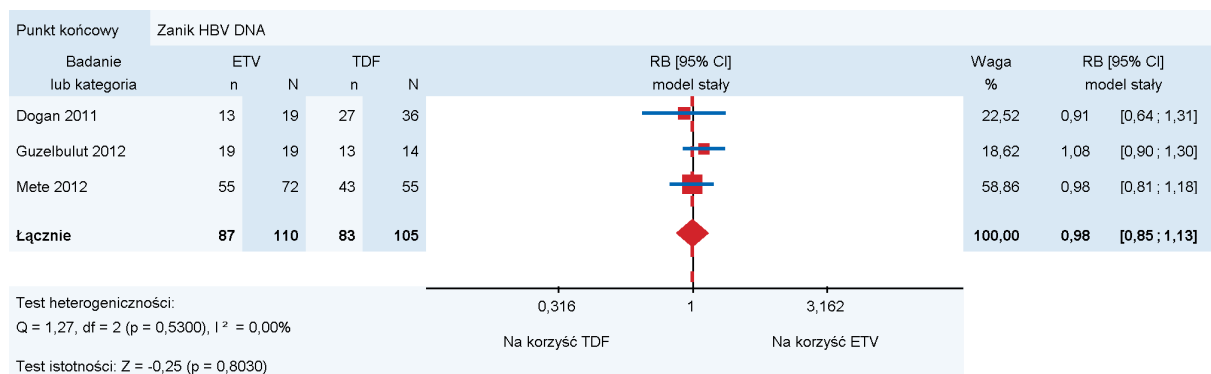
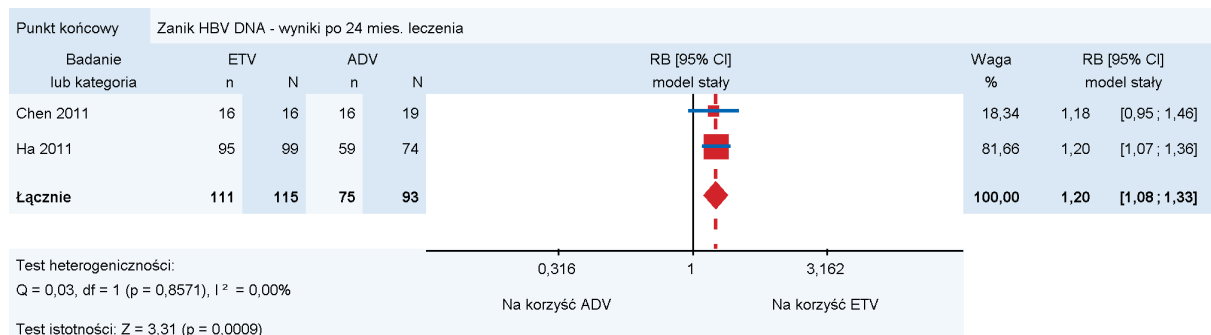
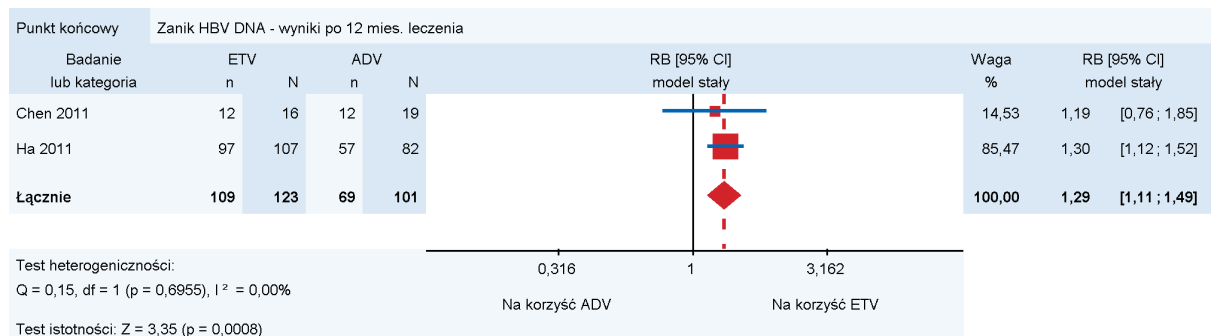


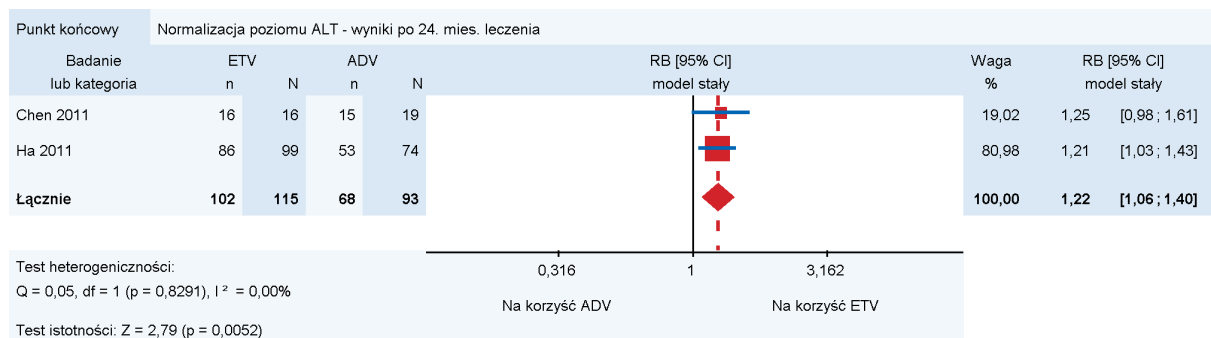
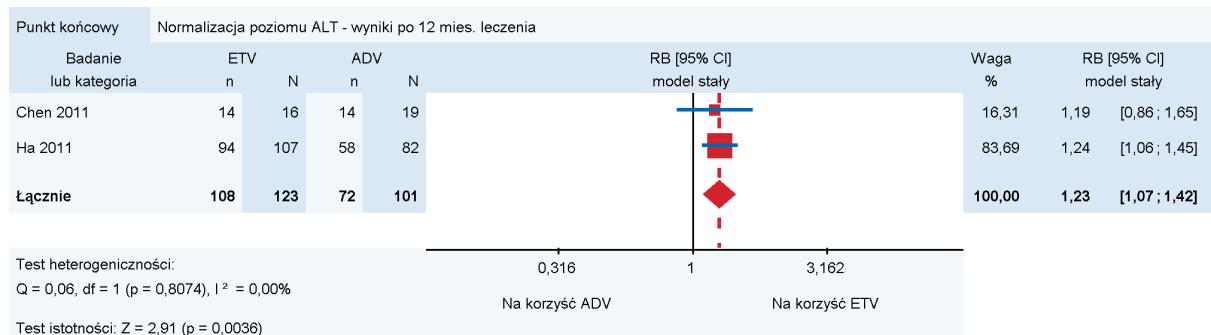
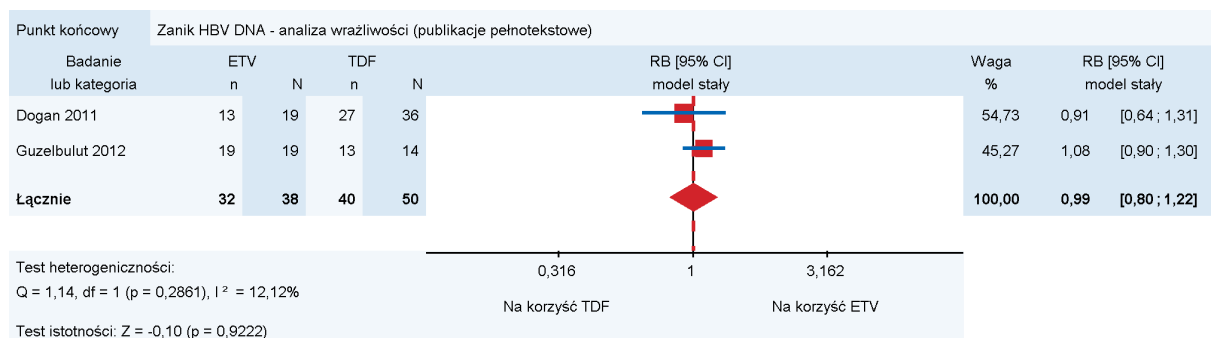






## 7.2. Wyniki metaanaliz dla badań nRCT





## 8. BADANIA W TOKU

Tabela 46.  
Badania w toku zidentyfikowane na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
<b>Randomized Trial of Tenofovir Versus Lamivudine Plus Adefovir in Lamivudine Plus Adefovir Treated Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B Patients With Undetectable Hepatitis B Virus DNA (NCT01732367)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat), HBsAg- i HBeAg-pozytywni z przewlekłym WZWB; poziom HBV DNA ≤20 IU/ml przez co najmniej 6 mies., po leczeniu lamiwudyną w połączeniu z adefowirem	171	Lamiwudyna + adefowir vs Tenofovir	Rozpoczęcie: XI 2012 Zakończenie zbierania danych: V 2015 (Keimyung University Dongsan Medical Center)
<b>A Multi-center, Randomized, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Generic Entecavir Monotherapy or in Combination With Adefovir for Chronic Hepatitis B Patients With Inadequate Response to NUC Therapy (NCT01341743)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci w wieku 18-65 lat, HBsAg-pozytywni, ALT <10 ULN; leczeni analogiem nukleozydowym/nukleotydydowym przez co najmniej 6 mies.	360	Entekawir vs Entekawir + adefowir	Rozpoczęcie: XII 2010 Zakończenie zbierania danych: VI 2014 (Nanfeng Hospital of Southern Medical University)
<b>Randomized Study Comparing Nucleoside Analogues Plus Tenofovir and Nucleoside Analogues Plus Adefovir in Chronic Hepatitis B Patients With Suboptimal Response to Adefovir-based Combination Therapy Due to Nucleoside Analogues Resistance (NCT01595633)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci w wieku >20 lat, z przewlekłym WZWB, leczeni analogiem nukleozydowym w połączeniu z adefowirem przez co najmniej 6 mies. z opornością na analogi nukleozydowe, HBV DNA ≥ 60 IU/ml	124	Adefowir vs Tenofovir	Rozpoczęcie: III 2012 Zakończenie zbierania danych: II 2014 (Yonsei University)
<b>Randomized Trial of Switch to Tenofovir Versus Continue Lamivudine/Adefovir Treatment in Lamivudine-resistance Chronic Hepatitis B Patients Who Have Undergone Lamivudine/Adefovir Add-on Treatment (NCT01491295)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (>18 lat), HBeAg-negatywni i HbeAg-pozytywni, HBV DNA < 12IU/ml, leczeni co najmniej 12 mies. lamiwudyną i adefowirem, oporni na lamiwudynę	160	Lamiwudyna + adefowir vs Tenofovir	Rozpoczęcie: IX 2012 Zakończenie zbierania danych: XII 2015 (Taipei Veterans General Hospital, Taiwan)

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
<b>Comparison of the Efficacy and Safety of Entecavir Versus Adefovir in Subjects Chronically Infected With Hepatitis B Virus and Evidence of Hepatic Decompensation (NCT00065507)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Pacjenci w wieku > 16 lat, z WZWB, CP ≥ 7	220	Entekawir vs Adefowir	Rozpoczęcie: VIII 2003 Zakończenie zbierania danych: VII 2012 (Bristol-Myers Squibb)
<b>A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Adolescents With Chronic Hepatitis B Infection (NCT00734162)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Pacjenci w wieku 12-17 lat, z przewlekłym WZWB, HBeAg-negatywni i HBeAg-pozytywni, HBV DNA > 100 000 kopii/ml	106	Tenofovir vs Placebo	Rozpoczęcie: IX 2008 Zakończenie zbierania danych: XI 2012 (Gilead Sciences)
<b>A Comparative Study of Entecavir vs. Adefovir Plus Lamivudine vs Combination Entecavir Plus Adefovir in Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B Subjects: The DEFINE Study (NCT00410202)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Pacjenci z opornością na lamiwudynę, z przewlekłym WZWB, HBV DNA > 1,72 x10 <sup>4</sup> IU/ml, HBeAg-pozytywni i HBeAb-negatywni, ALT ≤ 10x ULN	629	Entekawir vs Adefowir + lamiwudyna vs Entekawir + adefowir	Rozpoczęcie: III 2008 Zakończenie zbierania danych: VI 2012 (Bristol-Myers Squibb)
<b>Switching to Tenofovir Versus Continuing Entecavir in Chronic Hepatitis B Patients With Partial Virologic Response During Entecavir Therapy: STEEP Study (NCT01711567)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli pacjenci (≥19lat), z WZWB ≥6 mies., HBeAg-pozytywni lub negatywni, przyjmujący entekawir w dawce 0,5 mg > 12 mies., HBV DNA > 60IU/ml	110	Entekawir vs Tenofovir	Rozpoczęcie: XII 2012 Zakończenie zbierania danych: XII 2013 (Gilead Sciences)
<b>A Study of the Safety and Efficacy of Entecavir Plus Tenofovir in Adults With Chronic Hepatitis B Virus Infection With Previous Nucleoside/Nucleotide Treatment Failure (NCT01063036)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Pacjenci (≥18 lat) z przewlekłym WZWB, HBeAg-negatywni i HBeAg-pozytywni, wcześniejsza terapia entekawirem i/lub tenofowirem dozwolona	100	Entekawir vs Tenofovir	Rozpoczęcie: V 2010 Zakończenie zbierania danych: II 2014 (Bristol-Myers Squibb)
<b>A Multicenter Randomized Controlled Open-label Trial of Tenofovir Plus Entecavir Combination vs. Tenofovir Monotherapy in Chronic Hepatitis B Patients With Genotypic Resistance to Adefovir and Partial Virologic Response to Ongoing Treatment (NCT01639066)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci HBsAg-pozytywni ≥6 mies., HBeAg-negatywni i HBeAg-pozytywni, oporność na adefowir, HBV DNA ≥ 60 IU/ml	102	Tenofovir + entekawir vs tenofowir	Rozpoczęcie: IX 2012 Zakończenie zbierania danych: VI 2014 (Asan Medical Center)
<b>A Multicenter Randomized Controlled Open-label Trial of Tenofovir vs. Tenofovir Plus Entecavir in Chronic Hepatitis B Patients With Genotypic Resistance to Entecavir and Partial Virologic Response to Ongoing Treatment (NCT01639092)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci HBsAg-pozytywni ≥6 mies., HBeAg-negatywni i HBeAg-pozytywni, oporność na lamiwudynę, HBV DNA ≥60 IU/ml	126	Tenofovir + entekawir vs tenofowir	Rozpoczęcie: IX 2012 Zakończenie zbierania danych: VI 2014 (Asan Medical Center)

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
<b>The Antiviral Efficacy of Entecavir in Chronic Hepatitis B Within the European Network of Excellence (VIRGIL) (NCT01323452)</b>	<b>Typ:</b> obserwacyjne <b>Etap:</b> W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) HBsAg-pozytywni ≥6 mies., leczeni entekawirem ≥3 mies.	418	Entekawir	Rozpoczęcie: XI 2010 Zakończenie zbierania danych: III 2011 (Foundation for Liver Research)
<b>A Randomized, Open Label, Phase IV, Multicenter Study for Efficacy and Safety of Lamivudine Versus Entecarvir Therapy in HBV-related Advanced Liver Disease Patients With High Viral Load and Normal or Slightly Elevated Transaminase (NCT00823550)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (≥18 lat) HBsAg-pozytywni ≥6 mies., HBV DNA > 2000 IU/ml, ALT <2x ULN, nie leczeni analogami nukleozydowymi/nukleotydomi, ≥ 3 w skali METAVIR	462	Entekawir vs Lamiwudyna	Rozpoczęcie: I 2009 Zakończenie zbierania danych: XII 2010 (Yonsei University)
<b>Comparison Between Lamivudine and Entecavir Treatment in Patients With Spontaneous Severe Acute Exacerbation of Chronic Hepatitis B (NCT01627223)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Pacjenci ≥ 20 lat, HBsAg-pozytywni ≥6 mies. lub HBeAg-negatywni, HBV DNA ≥ 2 IU/ml, ALT ≥ 10xULN	98	Lamiwudyna vs Entekawir	Rozpoczęcie: VII 2012 Zakończenie zbierania danych: XII 2013 (Taichung Veterans General Hospital)
<b>A Study to Describe the Antiviral Effect of Entecavir (ETV) in Blacks/African Americans and Hispanics With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection Who Are Nucleoside-Naïve (NCT00371150)</b>	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> Zakończone	Pacjenci z przewlekłym WZWB, HBeAg-pozytywni i HBeAg-negatywni, czarni afro-amerykanie, hiszpanie, nie leczeni nukleozydami/nukleotydomi, ALT 1,3-10x ULN	131	Entekawir	Rozpoczęcie: XI 2006 Zakończenie zbierania danych: III 2012 (Bristol-Myers Squibb)
<b>Randomized, Open-Labelled Study Evaluating the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Continuing Lamivudine Therapy or Switching to Entecavir in Subjects With Chronic Hepatitis B With Detectable HBV DNA (NCT00625560)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> Zakończone	Dorośli (w wieku 18-70 lat), przyjmujący lamiwudynę, z przewlekłym WZWB ≥ 6 mies., HBV DNA ≥60IU/ml, HBeAg-pozytywni	72	Entekawir vs Lamiwudyna	Rozpoczęcie: II 2008 Zakończenie zbierania danych: V 2012 (Yonsei University)
<b>Randomized, Open-Labelled Study Evaluating the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Continuing Lamivudine Therapy or Switching to Entecavir in Subjects With Chronic Hepatitis B Who Achieved Undetectable HBV DNA (NCT00625339)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> Zakończone	Dorośli (w wieku 18-70 lat), przyjmujący lamiwudynę, z przewlekłym WZWB ≥6 mies., HBV DNA <60IU/ml, HBeAg-pozytywni	72	Entekawir vs Lamiwudyna	Rozpoczęcie: II 2008 Zakończenie zbierania danych: V 2012 (Yonsei University)

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
<b>A Comparative Study of Entecavir vs Adefovir Plus Lamivudine vs Combination Entecavir Plus Adefovir in Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B Chinese Subjects (NCT00986778)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> Przerwane	Pacjenci z przewlekłym WZWB, HBeAg-pozytywni, leczeni lamiwudyną, HBV DNA >17 200 IU/ml, ALT <10xULN	420	Lamiwudyna + Adefowir vs Entekawir + Adefowir	Rozpoczęcie: XII 2009 Zakończenie zbierania danych: XII 2012 (Bristol-Myers Squibb)
<b>A Phase III Study of Entecavir vs Lamivudine in Chronic Hepatitis B Subjects With Incomplete Response to Lamivudine (NCT00036608)</b>	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> Zakończone	Pacjenci (≥16 lat) z przewlekłym WZWB, HBeAg-pozytywni, częściowa odpowiedź na leczenie lamiwudyną	bd	Entekawir	Rozpoczęcie: I 2002 Zakończenie zbierania danych: IV 2011 (Bristol-Myers Squibb)
<b>Induction of Fibrosis Regression on Patients With Chronic Hepatitis B Infection (NCT01341106)</b>	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Pacjenci z przewlekłym WZWB, z dostępnymi wynikami biopsji (< 3 mies.), zwłóknienia w wątrobie	100	Entekawir	Rozpoczęcie: IV 2011 Zakończenie zbierania danych: XI 2012 (RWTH Aachen University)
<b>A Comparative Study of the Antiviral Efficacy and Safety of Entecavir (ETV) Versus Placebo in Pediatric Subjects With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection Who Are HBeAg-Positive (NCT01079806)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutuje pacjentów)	Pacjenci w wieku 2-18 lat, HBsAg-pozytywni, HBeAg-pozytywni, ALT >1,5-10x ULN, HBV DNA >100 000 kopii/ml	180	Entekawir vs Placebo	Rozpoczęcie: VII 2010 Zakończenie zbierania danych: IV 2018 (Bristol-Myers Squibb)
<b>A Randomized, Multicenter, Prospective Study to Compare Antiviral Efficacy and Safety of Switching to ETV Plus TDF Versus Maintaining LAM/LDT Plus ADF Combination in CHC With PVR to LAM/LDF Plus ADF Combination Rescue Therapy for YMDD Mutation (NCT01597934)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Pacjenci w wieku ≥20 lat, HBsAg - pozytywni ≥6 mies., oporność na lamiwudynę lub LdT, HBeAg-pozytywni lub negatywni, częściowa odpowiedź (HBV DNA ≥60 IU/ml) na leczenie Lamiwudyna + adefowir lub LdT + adefowir	104	Lamiwudyna + Adefowir vs Entekawir + Tenofowir	Rozpoczęcie: IX 2012 Zakończenie zbierania danych: V 2013 (Yonsei University)
<b>A Prospective and Open-Label Study of the Effect on Proximal Tubular Function in Asian-American Patients Receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) or Entecavir (ETV) for HBV Treatment (NCT01715987)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Pacjenci w wieku 18-70 lat, HBeAg-pozytywni lub negatywni, z przewlekłym WZWB, Azjaci, Amerykanie, leczeni entekawirem lub tenofowirem ≥12-44 mies.	80	Tenofowir vs Entekawir	Rozpoczęcie: X 2012 Zakończenie zbierania danych: X 2014 (New Discovery LLC)
<b>Clinical Effects and Cost-effectiveness Analysis of Early Anti-viral Therapy on HBV-related Compensated Liver Cirrhosis (NCT01720238)</b>	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutuje pacjentów)	Pacjenci w wieku 18-70 lat, HBeAg-pozytywni z HBV DNA 3-10 IU/ml lub HBeAg-negatywni z HBV DNA > 102 IU/ml, wyrównana czynność wątroby	800	Entekawir vs Lamiwudyna + Adefowir	Rozpoczęcie: III 2012 Zakończenie zbierania danych: XII 2014 (Beijing Friendship Hospital)

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
<b>The Incidence of Lactic Acidosis During Entecavir Treatment in Chronic Hepatitis B Patients With Severe Cirrhosis or Hepatic Failure (NCT01354652)</b>	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18-65 lat), z przewlekłym WZWB $\geq 6$ mies., MELD $\geq 18$ , poziom mleczanu we krwi $\leq 2$ mmol/l, marskość wątroby	90	Entekawir vs Lamiwudyna vs brak leczenia	Rozpoczęcie: V 2011 Zakończenie zbierania danych: V 2013 (Asan Medical Center)
<b>A Study of 48 Versus 96 Weeks of Peginterferon Alfa-2a [Pegasys] Treatment, With or Without Entecavir, in Patients With Chronic Hepatitis B. (NCT01179594)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> Odwołane	Dorośli ( $\geq 18$ lat) z WZWB $\geq 6$ mies., HBeAg-negatywni	400	Entekawir vs placebo	Rozpoczęcie: bd Zakończenie zbierania danych: bd (Hoffmann-La Roche)
<b>A Randomized Controlled Trial of Lamivudine in Acute Hepatitis B (NCT00380614)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> Zakończony	Dorośli (5-75 lat) ze zdiagnozowaną ostrą postacią WZWB	bd	Lamiwudyna	Rozpoczęcie: II 2002 Zakończenie zbierania danych: bd (Maulana Azad Medical College)
<b>Hepatitis B Surface Antigen Loss in Chronic Hepatitis B Patients With Low Viral Load (NCT00973219)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18-70 lat), HbsAg-pozytywni $>6$ mies., HbeAg-negatywni $>6$ mies.	150	Adefowir + PEG-INF vs Tenofovir + PEG-INF vs brak leczenia	Rozpoczęcie: IX 2009 Zakończenie zbierania danych: IX 2013 (Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA))
<b>Tenofovir in Chronic Hepatitis B With Mild ALT Elevation (NCT01522625)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (25-70 lat), HbsAg-pozytywni $>6$ mies., HBeAg-pozytywni lub negatywni	160	Tenofovir vs Placebo	Rozpoczęcie: I 2012 Zakończenie zbierania danych: I 2015 (E-DA Hospital)
<b>Efficacy Optimizing Research of Lamivudine Therapy (EXPLORE) (NCT01088009)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18-65 lat), HBeAg - pozytywni, HbsAg - pozytywni ( $\geq 6$ mies.)	360	Adefowir vs Adefowir + Lamiwudyna	Rozpoczęcie: III 2010 Zakończenie zbierania danych: XII 2012 (Nanfang Hospital of Southern Medical University)

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
<b>Influence of Antiviral Treatment to the Long-Term Prognosis of Patients With Chronic HBV Infection (NCT00810524)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (20–45 lat), HbsAg-pozytywni >6 mies., HBeAg-pozytywni	600	Lamiwudyna, Telbiwudyna, Entekawir, Adefowir	Rozpoczęcie: I 2007 Zakończenie zbierania danych: I 2017 (Sun Yat-sen University)
<b>Entecavir for Subjects With Chronic Hepatitis B Infection: An Early Access Program (NCT00096811)</b>	<b>Typ:</b> Expanded Access <b>Etap:</b> Poszerzony dostęp nie jest już dostępny dla tego typu terapii	Dorośli (≥16 lat)	bd	Entekawir	Rozpoczęcie: IX 2003 Zakończenie zbierania danych: VIII 2008 (Bristol-Myers Squibb)
<b>Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg in Chinese Subjects With Chronic Hepatitis B (NCT01300234)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–69 lat) z chronicznym WZWB, HBeAg-pozytywni lub negatywni, nieleczeni wcześniej analogami nukleotydów (wcześniejsze leczenie lamiwudyną dozwolone u <10% badanej populacji)	494	Tenofowir vs adefowir	Rozpoczęcie: III 2011 Zakończenie zbierania danych: XII 2012 (GlaxoSmithKline)
<b>A Phase II Dose Response Study in Japan in Chronic Hepatitis B (NCT01022801)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> Zakończone	Dorośli (20–75 lat), HBsAg-pozytywni lub negatywni względem IgM z biopsją wątroby potwierdzającą WZWB, HBeAg-pozytywni lub negatywni z obecnością przeciwciał anty-HBe	120	Entekawir	Rozpoczęcie: VIII 2003 Zakończenie zbierania danych: III 2005 (Bristol-Myers Squibb)
<b>Study of Effects and Safety Between Adefovir Dipivoxil Plus Polyene Phosphatidylcholine Versus Adefovir Dipivoxil Alone in Chronic Hepatitis B Patients (NCT01436539)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli (18–65 lat) z chronicznym WZWB, HBsAg-pozytywni ≥6 mies.	300	Adefowir + PPC vs Adefowir	Rozpoczęcie: IX 2011 Zakończenie zbierania danych: III 2013 (Jun Cheng)
<b>A Efficacy and Safety Study of Adefovir Dipivoxil to Treat Chinese Patients With HBeAg+ve Chronic Hepatitis B (NCT00857675)</b>	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> Zakończone	Dorośli (18–65 lat) HBsAg-pozytywni i HBeAg-negatywni ≥6 mies.	480	Adefowir vs Placebo	Rozpoczęcie: XII 2002 Zakończenie zbierania danych: III 2008 (GlaxoSmithKline)
<b>Data przeszukania: 14 styczeń 2013</b>					



Tabela 47.  
Badania kliniczne w toku wg ISRCTN

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ (RCT), etap badania	Populacja (pacjenci nieleczeni AN)	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/zakończenia / Sponsor
German Acute Hepatitis B Study: a double-blind placebo-controlled randomised two-armed parallel-group phase IIb multi-centre trial (ISRCTN07772084)	Typ: RCT Etap: Zakończone	Dorośli (≥18 lat) hospitalizowani z powodu ostrego zapalenia wątroby, HBsAg-pozytywni, zdiagnozowani <8 dni wcześniej	140	Lamiwudyna vs Placebo	Rozpoczęcie: 31/12/2006 Zakończenie: 31/12/2009 (Bundesministerium für Bildung und Forschung Förderkennzeichen)
<b>Data przeszukania: 14 styczeń 2012</b>					

Tabela 48.  
Badania kliniczne w toku wg ClinicalTrialsRegister.eu

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia badania (sponsor)
A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of HBeAg Positive Chronic Hepatitis B. (EudraCT number 2004-005120-41)	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli (18-69 lat), z przewlekłym WZWB, HbsAg-pozytywni ≥6 mies., HBeAg-pozytywni, ALT >2xULN I ≤10xULN, HBV DNA >100 000 kopii/ml, nie leczeni nukleotydami ≥12 tyg. oraz nukleozydami ≥12 tyg., biopsja wątroby w ciągu 6 mies. Przed włączeniem do badania	240	Tenofovir vs Adefowir	04.04.2005 (Gilead Sciences Incorporated)
A Comparative Study of the Antiviral Efficacy and Safety of Entecavir Plus Tenofovir versus Adefovir Added to Continuing Lamivudine in Adults with Lamivudine Resistant Chronic Hepatitis B Virus Infection (2007-001269-14)	Typ: RCT Etap: W toku	Pacjenci z przewlekłym WZWB, HBeAg-pozytywni lub negatywni, leczeni lamiwudyną, oporność na lamiwudynę	84	Entekawir + Tenofovir vs Adefowir + Lamiwudyna	18.07.2008 (Bristol-Myers Squibb)
A Randomized, Double-Blind, Controlled Evaluation of Tenofovir DF versus Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Presumed Pre-core Mutant Chronic Hepatitis B (2004-005119-27)	Typ: RCT Etap: W toku	Dorośli pacjenci (18-69 lat), HBsAg ≥ 6 mies., HBeAG-negatywni lub pozytywni, ALT >ULN I ≤10xULN, HBV DNA >100 000 kopii/ml, nie leczeni tenofowirem lub adefowirem > 12 tyg., nie leczeni nukleozydami > 12 tyg.	300	Tenofovir vs Adefowir	31.03.2005 (Gilead Sciences Incorporated)

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia badania (sponsor)
Clinical trial with tenofovir versus lamivudine plus edefovir dipivoxil in lamivudine-resistant chronic hepatitis-B patients with undetectable viral load (2011-000629-55)	Typ: RCT Etap: W toku	Pacjenci (≥ 18 lat), HBsAg-pozytywni, z przewlekłym WZWB, oporność na lamiwudynę, leczeni lamiwudyną i adefowirem ≥ 6 mies., z wyrównaną czynnością wątroby	100	Tenofovir vs Lamiwudyna + Adefovir	03.11.2011 (Manuel Rodríguez García)
A Comparative Study of the Antiviral Efficacy and Safety of Entecavir (ETV) versus Placebo in Pediatric Subjects with Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection who are HBeAg-Positive (2009-016357-17)	Typ: RCT Etap: W toku	Pacjenci w wieku 2-18 lat, HBsAg-pozytywni, HBeAg-pozytywni, ALT >1,5-10x ULN, HBV DNA >100 000 kopii/ml	180	Entekawir vs Placebo	15.10.2010 (Bristol-Myers Squibb)
A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Antiviral Efficacy, Safety, and Tolerability of Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Placebo in Adolescents with Chronic Hepatitis B Infection (2007-003704-35)	Typ: RCT Etap: W toku	Pacjenci w wieku 12-17 lat, z przewlekłym WZWB, HBsAg-pozytywni ≥6 mies., HBeAg-pozytywni, HBV DNA ≥105 kopii/ml, ALT ≥2xULN, nie leczeni wcześniej tenofowirem	100	Tenofovir vs Placebo	27.06.2008 (Gilead Science Incorporated)
A Comparative Study of Chronic Hepatitis B Subjects Treated with Entecavir Plus Tenofovir Combination Therapy vs Entecavir Monotherapy in Adults who are Treatment-Naïve to Nucleosides and Nucleotides: The BE-LOW Study (2006-000421-62)	Typ: RCT Etap: W toku	Pacjenci z przewlekłym WZWB, HBsAg-pozytywni, z wyrównaną czynnością wątroby	462	Entekawir + Tenofovir vs Entekawir	06.04.2007 (Bristol-Myers Squibb)
A Study of the Safety and Efficacy of Entecavir plus Tenofovir in Adults with Chronic Hepatitis B Virus Infection with Previous Nucleoside/Nucleotide Treatment Failure (2009-015705-40)	Typ: bd Etap: W toku	Pacjenci w przewlekłym WZWB, HBsAg-pozytywni, HBeAg-pozytywni lub negatywni, HBV DNA >50 IU/ml, po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia	125	Entekawir + Tenofovir	24.12.2009 (Bristol-Myers Squibb)
<b>Data przeszukania: 14 styczeń 2012</b>					

## 9. FORMULARZE OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

### 9.1. Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych

Tabela 49.  
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

### 9.2. Formularz oceny wiarygodności badań nRCT z grupą kontrolną

Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

#### Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
  - a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wpisać) w danej społeczności,
  - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności,

- c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze),
  - d. nie określono metody doboru kohorty.
2. Dobór kohorty bez narażenia
- a. z tej samej społeczności co narażona kohorta,
  - b. z innego środowiska (z innej populacji),
  - c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia.
3. Stwierdzenie narażenia
- a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego),
  - b. ustrukturyzowany wywiad,
  - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej,
  - d. nie określono.
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania
- a. tak,
  - b. nie.

### **Porównywalność**

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
- a. w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik),
  - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika).

### **Punkt końcowy**

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego
- a. niezależna ocena z zaślepieniem,
  - b. odwołanie do dokumentacji,
  - c. raportowane przez pacjenta,
  - d. nie określono.
7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
- a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego),
  - b. nie.
8. Poprawność obserwacji kohort
- a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów.
  - b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych,

- c. < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych,
- d. nie określono.

## 10. FORMULARZE DLA EKSTRAHOWANYCH DANYCH

Tabela 50.  
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań randomizowanych

Nazwa badania			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
Oceniane punkty końcowe			
I-rzędowy PK			
Pozostałe PK			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji		Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów (pacjenci HBeAg(-))			
Wiek w latach, średnia (SD)			
Odsetek mężczyzn [%]			
Status HBeAg	Obecność HBeAg		
	%pacjentów HBeAg(-)		
	A		
	B		
Genotyp HBV (% pacjentów)	C		
	D		
	Inny		
HBV DNA [log <sub>10</sub> kopii/ml] średnia (SD)	Populacja mieszana		
	Pacjenci HBeAg(-)		
ALT [U/l]: średnia (SD)	Populacja mieszana		
	Pacjenci HBeAg(-)		
Zwłóknienie wątroby wg skali Ishaka [pkt.]			
Zmiany martwiczo-zapalne wg Knodell [pkt.]			
Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)			
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)			
Interwencja i komparator			
Schemat badania			
Interwencje			
Kointerwencje			
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]			
Metodyka			

Nazwa badania
Typ i podtyp badania wg AOTM
Randomizacja
Ukrycie kodu alokacji
Zaslepienie
Utrata z badania (%)
Testowana hipoteza wyjściowa
Metoda analizy wyników
Ocena w skali Jadad
Lokalizacja badania
Sponsor badania

Tabela 51.  
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań nierandomizowanych

Nazwa badania		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Oceniane punkty końcowe		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów		
Wiek w latach, średnia (SD)		
Odsetek mężczyzn		
Status HBeAg	Obecność HBeAg % pacjentów	
Genotyp HBV (% pacjentów)		
HBV DNA [ $\log_{10}$ kopii/ml]: średnia (SD)		
ALT [IU/L]: średnia (SD)		
Zwłóknienie wątroby wg Ishaka [pkt.]: średnia (SD)		
Zmiany martwiczo-zapalne wg Ishaka [pkt.] : średnia (SD)		
Wcześniejsze leczenie AN (% pacjentów)		
Wcześniejsze leczenie IFN (% pacjentów)		
Interwencja i komparator		
Interwencje		
Kointerwencje		

<b>Nazwa badania</b>
Okres interwencji w mies.: średnia (SD)
<b>Metodyka</b>
Typ i podtyp badania wg AOTM
Utrata z badania (%)
Testowana hipoteza wyjściowa
Ocena w skali NOS
Lokalizacja badania
Sponsor badania

Tabela 52.  
Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych dichotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 53.  
Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD



## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(10):1011–1020.
2. Raport Bristol-Mayers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI 463027. 52-week efficacy and cumulative safety through 16-Apr-2004. <http://ctr.bms.com/pdf//AI463027.pdf>.
3. Raport FDA. Medical Review - Entekawir. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2005/21797\\_BARACLUDE\\_mdr.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/21797_BARACLUDE_mdr.PDF).
4. Yao G, Chen C, Lu W, et al. Efficacy and safety of entecavir compared to lamivudine in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind trial in China. *Hepatology International*. 2007; 1(3):365–372.
5. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI463023. A phase 3 study in China of the safety and antiviral activity of entecavir vs lamivudine in adults with chronic hepatitis B infection. <http://ctr.bms.com/pdf//AI463023.pdf>.
6. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359(23):2442–2455.
7. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir df (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of HBeAG-negative chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0102. *Hepatology*. 2007; 46:290A–291A.
8. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348(9):800–807.
9. Raport FDA. Medical Review. - Adefowir. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2002/21-449\\_Hepsera.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-449_Hepsera.cfm).
10. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, et al. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney International*. 2004; 66(3):1153–1158.
11. Rivkin AM. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(4):625–633.
12. Chan HL-Y, Wang H, Niu J, et al. Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antiviral Therapy*. 2007; 12(3):345–353.
13. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1999; 29(3):889–896.
14. Chen EQ, Zhou TY, Liu L, et al. A comparison of treatment with adefovir and entecavir for chronic hepatitis B in China: The 2-year results of a prospective study: Adefovir versus Entercavir for Chronic Hepatitis B. *Hepat. Mon*. 2011; 11(1735-3408 (Electronic)):27–31.
15. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, et al. Medication nonadherence with long-term management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Dig. Dis. Sci*. 2011; 56(1573-2568 (Electronic)):2423–2431.
16. Mete B, Ceylan B, Ozgunes N, et al. Entecavir versus tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: Real-world data from the realstnull study. *Hepatology*. 2012; 56:356A.
17. Doğan ÜB, Kara B, Gümürdülü Y, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2012; 23(3):247–252.
18. Guzelbulut F, Ovunc AO, Oetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59(0172-6390 (Print)):477–480.
19. Ahn SH, Park JY, Lee HJ, et al. Prospective randomized trial of switching to entecavir (ETV) in chronic hepatitis B patients with suboptimal virologic response to lamivudine (LVD): Interim analysis at 48 weeks. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009; 24:A177.
20. Ahn SH, Park JY, Lee HJ, et al. Prospective randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with suboptimal virologic response to lamivudine: Interim analysis at 48 weeks. *Hepatology International*. 2010; 4(1):53.
21. Ahn SH, Kweon YO, Paik SW, et al. Telbivudine in combination with adefovir versus adefovir monotherapy in HBeAg-positive, lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol. Int*. 2011; (1936-0541 (Electronic)):
22. Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, et al. Overlap/switch to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients who responded to combination therapy: a pilot controlled study. *Internal Medicine*. 2010; 49(12):1067–1072.

23. Akarca U, Hatzis G, Kitus G, et al. Entecavir (ETV) treatment through 96 weeks results in virologic and biochemical improvement in HBeAg (-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). *Liver International*. 2006; 26:5.
24. Akyildiz M, Gunsar F, Ersoz G, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine for three months in patients with lamivudine resistant compensated chronic hepatitis B. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007; 52(12):3444–3447.
25. Ali HY. Trial of lamivudine in hepatitis B surface antigen carriers with persistent hepatitis B core IgM antibody. *Saudi Med J*. 2003; 24(9):996–999.
26. An P, Bian L, Yin B, et al. Risk factors of gene-resistant mutations in different nucleosides. *Hepato-gastroenterology*. 2012; 59(113):228–230.
27. Ang E, Flores H, Estanislao N. Adefovir and lamivudine versus adefovir alone in the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B infection- A meta-analysis. *Hepatology International*. 2009; 3(1):125.
28. Adefovir dipivoxil: An effective treatment option for chronic hepatitis B. *Drugs and Therapy Perspectives*. 2004; 20(4):1–4.
29. Chronic hepatitis B. A wider range of therapeutic options. *Prescrire international*. 2007; 16(90):157–162.
30. Second tenofovir phase III study for the chronic HBV reaches primary endpoint. *AIDS Patient Care STDS*. 2007; 21(8):607–608.
31. Arnold E, Yuan Y, Iloeje U, et al. Cost-effectiveness analysis of entecavir versus lamivudine in the first-line treatment of australian patients with chronic hepatitis B. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2008; 6(4):231–246.
32. Alsinde HA. Focused Conference Group: FC01 - Clinical pharmacology in the emerging countries lamivudine trial in hepatitis b surface antigen carriers with persistence hepatitis b core IgM antibody. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2010; 107:112.
33. Atkins M, Gray DF. Lamivudine resistance in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 1998; 28(1):169.
34. Azam M, Khan M, Abdullah S, et al. Telbivudine and entecavir for adult chronic hepatitis B patients in Bangladesh: Results at 1 year. *Hepatology International*. 2012; 6(1):127.
35. Azam M, Khan M, Uddin A, et al. Efficacy of 52 weeks treatment with entecavir vs adefovir for chronic hepatitis B in Bangladesh. *Hepatology International*. 2012; 6(1):126.
36. Blaker PA, Lee L, Ali A, et al. Long term experience using tenofovir and entecavir in the management of chronic hepatitis B in teaching hospital practice. *Gut*. 2011; 60:A226.
37. Bozkaya H, Yurdaydin C, Idilman R, et al. Lamivudine treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with low level viraemia. *Antivir. Ther*. 2005; 10(2):319–325.
38. Bristol-Myers Squibb. Clinical Study Report AI463014.
39. Brodzinski A, Fueloep B, Schlosser B, et al. Prevalence of renal alterations indicative for proximal tubular damage (PTD) in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection during long-term treatment with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Hepatology*. 2010; 52:515A–516A.
40. Brooks EA, Lacey LF, Payne SL, et al. Economic evaluation of lamivudine compared with interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis B in the United States. *Am J Manag Care*. 2001; 7(7):677–682.
41. Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2008; 48:S33.
42. Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, et al. Two years safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBV-induced cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2009; 50:S10.
43. Buti M, Morillas RM, Prieto M, et al. Efficacy and safety of entecavir in clinical practice in treatment-naive Caucasian chronic hepatitis B patients. *Eur.J Gastroenterol.Hepatol*. 2012; 24(1473-5687 (Electronic)):535–542.
44. Buti M, Fung S, Gane E, et al. Clinical, virological, serological and histological outcomes in cirrhotic patients with chronic Hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 5 years. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S197–S198.
45. Carey I, Mendes A, Joshi D, et al. Efficacy, resistance profile and safety of de novo lamivudine plus adefovir combination therapy versus entecavir monotherapy in chronic hepatitis B: A single centre experience. *Hepatology*. 2010; 52:511A.
46. Carey I, Nguyen Dorothy, Joe H, Al-Freah M, et al. De-novo antiviral therapy with nucleos(t)ide analogues in «real-life» patients with chronic hepatitis B infection: Comparison of virological responses between lamivudine + adefovir vs entecavir vs tenofovir therapy. *Gut*. 2011; 60:A22–A23.
47. Carey I, Mendes A, Joshi D, et al. Long-term de-novo lamivudine + adefovir combination therapy in chronic hepatitis B is efficient, but has negative impact on renal/bone safety in comparison to entecavir monotherapy. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S284.
48. Carey I, Mendes A, Joshi D, et al. Switch to other nucleos(T)ide analogues therapy in chronic hepatitis B cohort on long-term de-novo combination therapy with lamivudine plus adefovir: Efficacy and safety. *Hepatology*. 2011; 54:1050A.

49. Carey I, Nguyen HL, Joe D, et al. De-novo antiviral therapy with nucleos(T)ide analogues in «real-life» patients with chronic hepatitis B infection: Comparison of virological responses between lamivudine+adefovir vs. entecavir vs. tenofovir therapy. *Hepatology*. 2011; 54:1022A.
50. Carrouee-Duranteil S, Duranteil D, Werle-Lapostolle B, et al. Suboptimal response to adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B in nucleoside-naïve patients is not due to pre-existing drug-resistant mutants. *Antivir. Ther.* 2008; 13(3):381–388.
51. Chan HL, Wong ML, Hui AY, et al. Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol.* 2003; 9(12):2695–2697.
52. Chan H, Heathcote EJ, Marcellin P. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 147(11):745–754.
53. Chan HL-Y, Wong GLH, Chan HY, et al. Role of on-treatment hepatitis B virus DNA monitoring during entecavir therapy in a real-life observational cohort. *Hepatology*. 2011; 54:1052A–1053A.
54. Chan HLY, Wong GL, Lo AO, et al. Impact of severe Hepatitis reactivation on the kinetics of Hepatitis B surface antigen levels in Hepatitis B E antigen (HBeAg)-negative chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S182.
55. Chang TT, Hadziyannis S, Cianciara J, et al. Sustained viral load and ALT reduction following 48 weeks of entecavir treatment in subjects with chronic hepatitis B who have failed lamivudine [abstract]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2002; 36:300A.
56. Chang T-T, Lai C-L, Chien R-N, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 19(11):1276–1282.
57. Chang TT, Gish R, de MR, et al. Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of HBeAg(+) chronic hepatitis B: results of phase III study ETV- 022 in nucleoside-naïve patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40:193A.
58. Chang T-T, Chao Y-C, Gorbakov VV, et al. Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*. 2009; 16(11):784–789.
59. Chang TT, Lai CL, Kew YS, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51(2):422–430.
60. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 52(3):886–893.
61. Chang TT, Lai CL, Lai CL, et al. Long-term virological suppression, resistance and histological improvement in nucleos(t)ide-naïve asian chronic hepatitis B patients treated with entecavir in studies ETV-022/-027/-901. *Hepatology International*. 2011; 5(1):119–120.
62. Cheinquer H, Raptoulou-Gigi M, Sarin SK, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation: Week 96 results. *Hepatology International*. 2011; 5(1):272.
63. Chen CH, Wang JH, Lu SN, et al. Treatment response of combined lamivudine plus adefovir dipivoxil or entecavir monotherapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2010; 52:551A.
64. Chen EQ, Tang H, Zhou TY, et al. Biochemical and virological response of adefovir dipivoxil and enter-cavir for the treatment of naïve chronic hepatitis B patients in China. *Hepatology International*. 2010; 4(1):143.
65. Chen J. Nucleoside analogues in patients with chronic severe hepatitis B for one year survival rate. *Hepatology International*. 2011; 5(1):110.
66. Chen CH, Lee CM, Wang JH, et al. Entecavir versus lamivudine in chronic hepatitis B patients with acute exacerbation and hepatic decompensation. *Hepatology International*. 2012; 6(1):117–118.
67. Chen T, He Y, Liu X, et al. Nucleoside analogues improve the short-term and long-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *Clin Exp Med*. 2012; 12(1591-9528 (Electronic)):159–164.
68. Chen I, Dai CY, Hsieh MY, et al. Virological response in Taiwanese patients with negative HBeAg treated with entecavir therapy in clinical practice. *Hepatology International*. 2012; 6(1):107.
69. Cheng PN, Wu IC, Young KC, et al. The changes of intrahepatic cccDNA during entecavir or adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B patients. *Journal of Hepatology*. 2009; 50:S134.
70. Cheng PN, Liu WC, Tsai HW, et al. Association of intrahepatic cccDNA reduction with the improvement of liver histology in chronic hepatitis B patients receiving oral antiviral agents. *J Med. Virol.* 2011; 83(4):602–607.
71. Chien RN, Liaw YF. Short-term lamivudine therapy in HBeAg-negative chronic active hepatitis B in Taiwan. *Antivir. Ther.* 2006; 11(7):947–952.
72. Cho Y, Kim YJ, Lee DH, et al. Efficacy of adefovir + entecavir combination therapy in patients with adefovir or lamivudine resistant chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2011; 54:1062A.
73. Cho SB, Kee WJ, Kim SH, et al. The comparison of entecavir monotherapy and adefovir add-on therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2011; 5(1):139.

74. Chuang WL, Chien RN, Peng CY, et al. An observational study of entecavir treatment among treatment naive patients in outpatient settings in Taiwan. *Hepatology International*. 2012; 6(1):113–114.
75. Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006; 44(6):1656–1665.
76. Cooksley H, Chokshi S, Maayan Y, et al. Hepatitis B virus e antigen loss during adefovir dipivoxil therapy is associated with enhanced virus-specific CD4+ T-cell reactivity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008; 52(1):312–320.
77. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond P, et al. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B (Structured abstract). *Pharmacoeconomics*. 2000; 17:409–427.
78. Crowley S, Tognarini D, Desmond P, et al. Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: expected clinical and economic outcomes based on 4-year clinical trial data (Structured abstract). *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002; 17:153–164.
79. Cui YL, Yan F, Wang YB, et al. Nucleoside Analogue Can Improve the Long-Term Prognosis of Patients with Hepatitis B Virus Infection-Associated Acute on Chronic Liver Failure. *Dig Dis Sci*. 2010;
80. Da Silva LC, Rebello Pinho JR, Sitnik R, et al. Efficacy and tolerability of long-term therapy using high lamivudine doses for the treatment of chronic hepatitis B. *Journal of gastroenterology*. 2001; 36(7):476–485.
81. Dai C, Yeh M, Huang C, et al. Entecavir therapy for treatment-naive chronic hepatitis B patients in Taiwan. *Journal of viral hepatitis*. 2012; 19:25–26.
82. Dakin H, Fidler C, Harper C. Mixed treatment comparison meta-analysis evaluating the relative efficacy of nucleos(t)ides for treatment of nucleos(t)ide-naive patients with chronic hepatitis B. *Value in Health*. 2010; 13(1524-4733 (Electronic)):934–945.
83. Dat HT, Thuy PTT. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory patients chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2009; 3(1):100.
84. De-Man RA, Schalm SW, Main J, et al. A doze ranging study to determine the antiviral activity and safety of lamivudine (2'-deoxy-3'-thiacytidine) in patients with cronic hepatitis B infection [abstract]. *Gut*. 1993;S5.
85. De Man RA, Wolters LM, Nevens F, et al. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001; 34(3):578–582.
86. De Oliveira GLA, Almeida AM, Brandao CMR, et al. Efficacy and safety of tenofovir for the treatment of chronic hepatitis b: A systematic review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012; 21:89.
87. Del Poggio P, Zaccanelli M, Oggionni M, et al. Low-dose tenofovir is more potent than adefovir and is effective in controlling HBV viremia in chronic HBeAg-negative hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology*. 2007; 13(30):4096–4099.
88. Deterding K, Lampe N, Reijnders J, et al. 366 PREVALENCE AND SEVERITY OF KIDNEY DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B IN EUROPE: DATA FROM THE EUROPEAN VIRGIL COHORT. *Journal of Hepatology*. 2011; 54:S147.
89. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 341(17):1256–1263.
90. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003; 124(1):105–117.
91. Dogan UB, Kara B, Gumurdulu Y, et al. Comparison of the efficiency of tenofovir and entacavir for the treatment of nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2011; 5(1):135.
92. Durantel S, Werle B, Durantel D, et al. Different profiles of response to adefovir dipivoxil and factors that may influence response in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40:654A.
93. Elefsiniotis I, Buti M, Jardi R, et al. Clinical outcome of lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients with compensated cirrhosis under adefovir salvage treatment. Importance of HCC surveillance. *Eur.J Intern.Med*. 2009; 20(5):478–481.
94. Elsome AM, Marcellin P, Snow-Lampart A, et al. Evaluation of potential virologic resistance in HBV polymerase among subjects with persistent viremia following up to 144 weeks of therapy with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010; 25:A126–A127.
95. Elsome AM, Marcellin P, Heathcote J, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg-chronic hepatitis B virus infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012; 27:163–164.
96. Elsome AM, Sievert W, Strasser S, et al. Five years of treatment with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012; 27:164.
97. Fontana RJ. Management of decompensated chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2009; 3(1):20.
98. Fung S, Fabri M, Heathcoate EJ, et al. Reduced bone mineral density derived from dual X-ray absorptiometry assessments in lamivudine experienced patients with chronic hepatitis B (CHB). *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011; 26:103.

99. Fung J, Lai CL, Yuen J, et al. Randomized trial of lamivudine versus entecavir in entecavir-treated patients with undetectable hepatitis B virus DNA: outcome at 2 Years. *Hepatology*. 2011; 53(4):1148–1153.
100. Fung S, Buti M, Gane E, et al. Is hbeag loss associated with an improved outcome in hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF)? *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S200.
101. Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, et al. Long-term lamivudine treatment for chronic hepatitis B in Japanese patients: A project of Kyushu University liver disease study. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12(4):561–567.
102. Gane E, Benhamou Y, Gladysz A, et al. Lack of influence of baseline genotype on antiviral response in subjects with chronic hepatitis B infection receiving tenofovir DF 300 MG QD for 1 year. *Journal of Hepatology*. 2008; 48:S256.
103. Gane EJ, Sievert W, Weilert F, et al. Two year safety and tolerability of tenofovir disoproxil fumarate treatment in HBeAg negative and HBeAg positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009; 24:A309.
104. Gane EJ, Chan HL, Choudhuri G, et al. Treatment of decompensated HBV-cirrhosis: Results from 2-years randomized trial with telbivudine or lamivudine. *Journal of Hepatology*. 2010; 52:S4.
105. Gane E, Weilert F, Sievert W, et al. Three years efficacy and safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in asians with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B, preliminary analysis. *Hepatology International*. 2010; 4(1):18.
106. Gane EJ, Lee SS, Heathcote EJ, et al. Four years efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in Asians with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB), preliminary analysis. *Hepatology*. 2010; 52:559A.
107. Gane E, Heathcote EJ, Marcellin P, et al. HBsAg kinetics of decay and baseline characteristics of HBsAg-positive patients with chronic hepatitis B following 3 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment. *Journal of Hepatology*. 2010; 52:S388.
108. Gane EJ, Marcellin P, Sievert W, et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection in asian patients is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology*. 2011; 54:1038A–1039A.
109. Gane E, Lee SS, Heathcote EJ, et al. Efficacy/safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in asians with HBeAg+/HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB), four year preliminary analysis. *Hepatology International*. 2011; 5(1):11.
110. Gane E, Afdhal N, Buti M, et al. Factors associated with regression of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B (CHB) infection treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012; 27:164.
111. Gane E, Tsai N, Weilert F, et al. Five years of treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) for Chronic Hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology International*. 2012; 6(1):45–46.
112. Gara N, Zhao X, Collins MT, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012; 35(11):1317–1325.
113. Manas Garcia MD, Domper Bardaji F, Hernandez Albuja A, et al. Treatment response to lamivudine in chronic hepatitis B patients. *Anales de Medicina Interna*. 2005; 22(10):485–488.
114. Garg HK, Kumar A, Kumar M, et al. Tenofovir reduces morbidity and mortality in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure (ACLF): a randomized placebo controlled trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50:307A.
115. Garg H, Kumar A, Kumar M, et al. Tenofovir reduces morbidity and mortality in patients with spontaneous reactivation of hepatitis b presenting as Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF): A randomized placebo controlled trial. *Hepatology International*. 2010; 4(1):280–281.
116. George J, Gane EJ, Sievert WS, et al. HBsAg kinetics of decay and baseline characteristics of HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B following 3 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010; 25:A126.
117. Gilson RJ, Chopra KB, Newell AM, et al. A placebo-controlled phase I/II study of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 1999; 6(5):387–395.
118. Gish R, Chang TT, Hadziyannis S, et al. Sustained viral load and alt reduction following 48 weeks of entecavir treatment in HBEAG-negative and positive patients with chronic hepatitis B who have failed prior lamivudine therapy [abstract]. *Journal of Hepatology*. 2003; 38:32–33.
119. Gish RG, Chang TT, Hadziyannis S, et al. Lamivudine-refractory hepatitis B patients can be safely switched directly to entecavir 1 mg daily therapy [EASL abstract]. *Journal of Hepatology*. 2004; 40:127.
120. Gish R, Chang TT, Lai CL, et al. Hepatitis B surface antigen loss in antiviral-treated patients with HBEAG (plus) chronic hepatitis B (CHB) infection: observations from antiviral-naive patients treated with entecavir (ETV) or lamivudine (LVD). *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006; 44:558A.
121. Gish RG, Lok AS, Chang T-T, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007; 133(5):1437–1444.

122. Gish RG, Chang T, Lai C, et al. Loss of HBsAg in nucleoside-naïve HBeAg (+) chronic hepatitis B patients following treatment with entecavir or lamivudine: evaluation of HBV genotypes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50:487A–488A.
123. Gish RG, Tsai NCSC, Pan C, et al. Efficacy and safety of entecavir in nucleos(t)ide naïve asians with HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B: Results from studies ETV-022/027. *Hepatology*. 2010; 52:561A.
124. Gish RG, Chang T-T, Lai C-L, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*. 2010; 17(1):16–22.
125. Gish R, Mangahas M, Baqai S, et al. Risk of renal toxicity with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB). *Journal of Hepatology*. 2010; 52:S388–S389.
126. Gish RG, Clark MD, Kane SD, et al. Similar risk of renal events among patients treated with tenofovir or entecavir for chronic hepatitis B. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012; 10(8):941–946; quiz e68.
127. Giuberti T, Marzano A, Di Marco V, et al. Effectiveness of entecavir in field practice: Interim analysis of the Italian master-entas cohort study of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2011; 54:611A–612A.
128. Gordon SC, Marcellin P, Krastev Z, et al. 4 year efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in chronic hepatitis B patients with high viral load (HBV DNA (greater-than or equal to)9 LOG10 copies/ML): Preliminary analysis. *Hepatology*. 2010; 52:388A.
129. Gordon S, Corsa A, Liu Y, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg-chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology International*. 2012; 6(1):119.
130. Goulis I, Dalekos GN. Entecavir monotherapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008; 6(6):855–859.
131. Guner R, Hizel K, Tutuncu E, et al. Effectiveness and safety of long term entecavir treatment in anti-HBV drug experienced and naïve patients: A multicenter study from Turkey. *Hepatology International*. 2012; 6(1):110.
132. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, et al. Noncompliance, antiviral resistance, and virologic response (VR) in treatment-naïve hbeag-negative patients with chronic hepatitis B (CHB) on long-term therapy with entecavir 0.5 mg (ETV) or adefovir 10 mg (ADV) in a real-life clinical setting. *Hepatology*. 2009; 50:513A.
133. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, et al. Long-term outcome in treatment-naïve HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with entecavir 0.5 mg (ETV) or adefovir 10 mg (ADV) in a real-life clinical setting. *Hepatology International*. 2010; 4(1):144.
134. Ha P, He T, Lim J, et al. Do Tenofovir and Entecavir affect renal function in patients with chronic hepatitis B (CHB)? A two-year observational study from a single Australian centre. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012; 27:77–78.
135. Hadziyannis S, Tassopolous N, Heathcote E, et al. GS-98-438 A double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil (ADV) for presumed precore mutant chronic hepatitis B: 48 week results [abstract]. *Journal of Hepatology*. 2002; 36:4.
136. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J, et al. Two year results from a double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil (ADV) for presumed precore mutant chronic hepatitis B [abstract]. *Journal of Hepatology*. 2003; 38:143.
137. Hadziyannis S, Tassopolous N, Chang T, et al. Three year study of adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B (CHB) patients in a long term safety and efficacy study (LTSES). *Journal of Hepatology*. 2004; (40):17.
138. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, et al. Adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in HBeAg- chronic hepatitis B (CHB) patients. *Journal of Hepatology*. 2005; 42:178.
139. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2005; 42:754A.
140. Hadziyannis E, Sevastianos V, Georgiou A, et al. Treatment-related compared to spontaneously-occurring HBsAg loss in hbeag-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 50:509A–510A.
141. Hagmeyer KO, Pan YY. Role of lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Ann Pharmacother*. 1999; 33(10):1104–1112.
142. Hann HW, Dunn SR, Ahn M, et al. Question of ALT flare during switch to adefovir from lamivudine: A single center open-label, randomized, safety study (June 17, 2005 to February 5, 2009). *J Med.Virol*. 2010; 82(9):1489–1493.
143. He Z, Wang J, Liu K, et al. Randomized trial of lamivudine, adefovir, and the combination in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2012; 36(6):592–597.

144. Heathcote EJ, Jeffers L, Wright T, et al. Loss of serum HBV DNA and HBeAg and seroconversion following short-term (12 weeks) adefovir dipivoxil therapy in chronic hepatitis B: two placebo-controlled phase II studies [abstract]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1998; 28:317A.
145. Heathcote E, Gane E, DeMan R, et al. A randomized, double-blind, comparison of tenofovir DF (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of hbeag positive chronic hepatitis B (CHB): study GS-US-174-0103. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007; 46:861A.
146. Heathcote J, George J, Gordon S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (study 103). *Journal of Hepatology*. 2008; 48:S32.
147. Heathcote EJ, Gane AJ, deMan RA, et al. Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-positive patients with cepatitis B (Study 103), preliminary analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48:376A.
148. Heathcote EJ, Germanidis G, Dusheiko G, et al. Characteristics of HBeAg-positive patients with HbsAg loss/seroconversion following treatment with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Journal of Hepatology*. 2009; 50:S330.
149. Heathcote E, Gane EJ, De-Man RA, et al. Three years of tenofovir disoproxil (TDF) treatment in HBEAG-positive patients (HBEAG +) with chronic hepatitis B (Study 103), preliminary analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50:533A–534A.
150. Heathcote J, Gane EJ, DeMan RA, et al. Long term (4 year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAG-positive patients (HBeAG+) with chronic hepatitis B (study 103): Preliminary analysis e. *Hepatology*. 2010; 52:556A–557A.
151. Heathcote J, Manns M, Mathurin P, et al. Baseline genotype and hbsag were found to have significant association with HBeAg seroconversion following up to 4 years of tenofovir disoproxil fumarate treatment. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S287.
152. Heathcote EJ, Manns M, Mathurin P, et al. Genotype and baseline HBsAg levels are significantly associated with HBeAg seroconversion following up to 4 years tenofovir disoproxil fumarate treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011; 26:101.
153. Heathcote EJ, Manns MP, Mathurin P, et al. Genotype and baseline hbsag levels are significantly associated with hbeag seroconversion following up to 4 years of tenofovir disoproxil fumarate treatment. *Gastroenterology*. 2011; 140(5):S929.
154. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011; 140(1528-0012 (Electronic)):132–143.
155. Heo NY, Lim YS, Lee HC, et al. Lamivudine plus adefovir or entecavir for patients with chronic hepatitis B resistant to lamivudine and adefovir. *J Hepatol*. 2010; 53(3):449–454.
156. Heo J, Park JY, Lee H, et al. A 96-week randomized trial of switching to drug with a higher genetic barrier in chronic hepatitis B patients with partial virologic response to drug with a low genetic barrier. *Hepatology*. 2011; 54:1029A–1030A.
157. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2012; (1527-3350 (Electronic)):
158. Hou JL, Wang YZ, Zhou XQ, et al. Adefovir dipivoxil 10mg (ADV) resistance at 5 yrs in Chinese HBeAg+ve chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology International*. 2009; 3(1):114.
159. Hou J, Yin Y, Xu D. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology*. 2008; 47(2):447–454.
160. Hou J, Jia J, Wei L, et al. Randomized, observational study of long-term entecavir treatment versus other standard of care nucleos(T)ide analog therapy in nucleos(T)ide-naive patients with chronic hepatitis B from a «real-world» clinical practice setting in China. *Hepatology*. 2012; 56:384A.
161. Hsu YC, Mo LR, Chang CY, et al. Entecavir versus lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation. *Hepatology*. 2011; 54:1009A–1010A.
162. Hsu YC, Mo LR, Chang CY, et al. Entecavir versus lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation. *Antiviral therapy*. 2012; 17(4):605–612.
163. Hu J, He W, Liu X, et al. Lamivudine and entecavir significantly improved the prognosis of early- and mid-stage hepatitis B related acute on chronic liver failure - a prospective, randomized, open and parallel controlled clinical trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50:422A.
164. Hynicka LM, Yunker N, Patel PH. A review of oral antiretroviral therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2010; 44(7-8):1271–1286.
165. Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, et al. Comparison of the efficacies of lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012; 32(1478-3231 (Electronic)):656–664.
166. Ide T, Sata M, Chayama K, et al. Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. *Hepatol.int*. 2010; 4(3):594–600.

167. Ijaz S, Arnold C, Dervisevic S, et al. Dynamics of lamivudine-resistant hepatitis B virus during adefovir monotherapy versus lamivudine plus adefovir combination therapy. *Journal of Medical Virology*. 2008; 80(7):1160–1170.
168. Jochum C, Thon S, Timm J, et al. Changes of HBsAg levels in patients with effective nucleos(t)ide analogue therapy - Comparison of different treatment regimens. *Hepatology*. 2010; 52:531A.
169. Jacobson IM, Marcellin P, Buti M, et al. Factors associated with the lack of achievement of normal alt in chronic hepatitis b (chb) patients treated with tenofovir df (tdf) for up to 5 years. *Hepatology*. 2012; 56:394A.
170. Jayakumar R, Joshi YK, Singh S. Laboratory evaluation of three regimens of treatment of chronic hepatitis B: tenofovir, entecavir and combination of lamivudine and adefovir. *J Lab Physicians*. 2012; 4(0974-7826 (Electronic)):10–16.
171. Ji D, Shao Q, Li Z, et al. Virological response to entecavir is associated with a regression of liver stiffness measured by transient elastography in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2012; 56:371A–372A.
172. Jiang Y, Wang F, Liu Y, et al. The host immunity response of hepatitis B patients after adefovir dipivoxil and entecavir therapy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48:1020A–1021A.
173. Jiang YF, He B, Ma J, et al. Comparison of the antiviral effects of entecavir and adefovir dipivoxil in chronic HBV infection: a randomized control trial. *Acta Gastroenterol. Belg*. 2012; 75(0001-5644 (Print)):316–321.
174. Jones J, Colquitt J, Shepherd J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Health Technol Assess*. 2010; 14 Suppl 1(2046-4924 (Electronic)):23–29.
175. Kao JT, Peng CY, Lai HC, et al. Efficacy of entecavir in naive patients with chronic hepatitis B and decompensated liver cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009; 24:A202.
176. Karino Y, Toyota J, Kumada H, et al. Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2010; 4(1):414–422.
177. Ke CZ, Chen Y, Gong ZJ, et al. Dynamic changes of HBV DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells of chronic hepatitis patients after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(25):4061–4063.
178. Keeffe EB, Marcellin P. New and emerging treatment of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(3):285–294.
179. Kennedy PT, Lee HC, Jeyalingam L, et al. NICE guidelines and a treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B: a review of 12 years experience in west London. *Antivir. Ther*. 2008; 13(1359-6535 (Print)):1067–1076.
180. Khan MA, Azam G, Alam S, et al. Entecavir for chronic hepatitis B Bangladeshi patients: Interim analysis of 644 cases. *Hepatology International*. 2012; 6(1):115.
181. Kim KM, Choi W-B, Lim Y-S, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with ongoing lamivudine in patients with decompensated liver disease and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Journal of Korean Medical Science*. 2005; 20(5):821–828.
182. Kim YJ, Kim BG, Jung J-O, et al. High rates of progressive hepatic functional deterioration whether lamivudine therapy is continued or discontinued after emergence of a lamivudine-resistant mutant: a prospective randomized controlled study. *Journal of Gastroenterology*. 2006; 41(3):240–249.
183. Kim JH, Yu SK, Seo YS, et al. Clinical outcomes of chronic hepatitis B patients with persistently detectable serum hepatitis B virus DNA during lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22(8):1220–1225.
184. Kim W, Jung YJ, Kim D. Add-on adefovir is superior to a switch to entecavir as rescue therapy for lamivudineresistant patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 52:540A.
185. Kim SM, Shin HD, Yun SY, et al. Clinical efficacy of adefovir mono-switch versus adefovir add-on therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2010; 4(1):147.
186. Kim HJ, Park JH, Park DI, et al. Rescue therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: comparison between entecavir 1.0 mg monotherapy, adefovir monotherapy and adefovir add-on lamivudine combination therapy. *J Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 25(8):1374–1380.
187. Kim SS, Cho SW, Cheong JY, et al. Efficacy of adefovir-based combination therapy with entecavir or lamivudine for entecavir-resistant chronic hepatitis B patients. *Hepatology International*. 2011; 5(1):138.
188. Kim YJ, Cho HC, Gwak G-Y, et al. Renal impairment during long-term adefovir therapy in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int*. 2011; 5:150–151.
189. Kim KJ, Kim KM, Hwang S, et al. Anti-hepatitis B viral agents and osteomalacia: A 2-year longitudinal observational study in severance hospital. *Endocrine Reviews*. 2011; 32(3):
190. Kim YJ, Cho HC, Sinn DH, et al. Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012; 27(2):306–312.



191. Kim MN, Kim SU, Park JY, et al. Liver stiffness values using transient elastography can predict the development of liver-related events during 2-year entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2012; 56:432A.
192. Kim GA, Lim YS, An J, et al. Is HBsAg seroclearance following nucleoside analogue therapy durable in patients with chronic hepatitis B? *Hepatology*. 2012; 56:345A.
193. Kim BS, Ha KH, Kim KY, et al. Comparison of long-term efficacy of entecavir therapy in treatment-naive and lamivudine-experienced patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2012; 6(1):230.
194. Kim IH, Kwon DH, Kim SH, et al. Long-term efficacy of continuous entecavir 0.5 mg monotherapy in naive chronic hepatitis B patients with partial virological response at week 48. *Hepatology*. 2012; 56:376A.
195. Ko SY, Choe WH, Kwon SY, et al. Long-term impact of entecavir mono-therapy in chronic hepatitis B patients with a partial virologic response to entecavir therapy. *Hepatology*. 2012; 56:404A.
196. Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F, et al. Long-term outcome and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B or cirrhosis patients after nucleoside analog treatment with entecavir or lamivudine. *Hepatol. Res.* 2011; 41(5):405–416.
197. Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al. Response to long-term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Med Virol.* 2006; 78(10):1276–1283.
198. Koklu S, Tuna Y, Gulsen MT, et al. Long-term clinical outcomes of entecavir and .Tenofovir in hepatitis B cirrhosis. *Hepatology*. 2012; 56:383A.
199. Koklu S, Tuna Y, Gulsen MT, et al. Long-term Efficacy and Safety of Lamivudine, Entecavir, and Tenofovir for Treatment of Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(1542-7714 (Electronic)):88–94.
200. Koskinas J, Manesis EK, Kountouras D, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in HBeAg negative patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B: a prospective, randomized study. *Journal of Hepatology*. 2005; 42:181.
201. Kumar M, Sarin SK. Systematic review: combination therapies for treatment-naive chronic hepatitis B. *Aliment. Pharmacol Ther.* 2008; 27(12):1187–1209.
202. Pradeep KS, Medhi S, Asim M, et al. Evaluation of adefovir & lamivudine in chronic hepatitis B: correlation with HBV viral kinetic, hepatic-necro inflammation & fibrosis. *Indian J Med. Res.* 2011; 133(0971-5916 (Print)):50–56.
203. Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 2(3):266–272.
204. Kurihara T, Imazeki F, Yokosuka O, et al. Effect of lamivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B: discordant effect on HBeAg and HBV DNA according to pretreatment ALT level. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(22):3346–3350.
205. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, et al. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001; 35(6):749–755.
206. Kwon YO, Lee KS, Suh DJ, et al. Antiviral effects and safety of entecavir (ETV) versus lamivudine (LVD) in HBeAg-negative Korean Chronic Hepatitis B (CHB) patients: Week 48 interim analysis. *Hepatology International*. 2010; 4(1):169.
207. Lai CL, Ching CK, Tung AK, et al. Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1997; 25(1):241–244.
208. C.L. Lai, Liaw YF, Leung NWY, et al. Genotypic resistance to lamivudine in a prospective, placebo-controlled multicentre study in Asia of lamivudine therapy for chronic hepatitis B infection: incidence, kinetics of emergence, and correlation with disease parameters [abstract]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1997; 26:259A.
209. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 339(2):61–68.
210. Lai C, Rosmawati M, Lao J, et al. A phase II study of Entecavir vs Lamivudine in adults with chronic hepatitis B [abstract]. *Journal of Hepatology*. 2001; 34:24.
211. Lai C-L, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology*. 2002; 123(6):1831–1838.
212. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(6):687–696.
213. Lai CL, Lim SG, Brown NA, et al. A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40(3):719–726.
214. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2005; 129(2):528–536.
215. Lai CL, Gane E, Liaw YF. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357(25):2576–2588.

216. Lai CL, Elion R, Sherman M, et al. Entecavir (ETV) therapy in chronic hepatitis b patients previously treated with adefovir (ADV) with incomplete response on treatment or relapse off-treatment. *Journal of Hepatology*. 2009; 50:S334.
217. Lai CL, Elion RA, Sherman M, et al. Entecavir (ETV) therapy in chronic hepatitis B patients previously treated with adefovir (ADV) with incomplete response on-treatment or relapse off-treatment. *Gastroenterology*. 2009; 136(5):A868.
218. Lai CL, Ahn SH, Lee KS, et al. A phase iib study of the efficacy and safety of LB80380 vs entecavir in treatment-naive patients with chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S535.
219. Lai CL, Ahn SH, Lee KS, et al. Week 48 analysis of a phase IIB study of the efficacy and safety of LB80380 vs. entecavir in treatment-naive patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2011; 54:1442A.
220. Lampertico P. Entecavir versus lamivudine for HBeAg positive and negative chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2006; 45:457–60TN.
221. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, et al. Entecavir for NUC-naïve chronic hepatitis B patients in clinical practice: long-term effectiveness from a large multicenter cohort study in 376 patients. *60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; 3 listopad 2009; Boston, MA. .
222. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, et al. Entecavir for NUC-naive chronic hepatitis B patients in clinical practice: Long-term effectiveness from a large multicenter cohort study in 376 patients. *Hepatology*. 2009; 50:408A.
223. Lampertico P, Vigano M, Yurdaydin C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in field practice: A multicenter european cohort study of 737 patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 52:503A.
224. Lampertico P, Vigano M, Soffredini R, et al. Maintained long-term suppression of HBV replication in NUC-naive patients with chronic hepatitis B treated with ETV monotherapy in field practice: The Italian multicenter experience. *Hepatology*. 2010; 52:514A–515A.
225. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, et al. Effectiveness of Entecavir for NUC-naive, HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in clinical practice: A 2-year multicenter cohort study in 311 patients. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42:S39.
226. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, et al. Entecavir for nuc-naive chronic hepatitis B patients in clinical practice: Long-term effectiveness from a large multicenter cohort study in 376 patients. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42:S76.
227. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, et al. Effectiveness of entecavir for NUC-naive, HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in clinical practice: A 2-year multicenter cohort study in 311 patients. *Journal of Hepatology*. 2010; 52:S389–S390.
228. Lampertico P, Vigano M, Yurdaydin C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in field practice: A multicenter European cohort study of 737 patients with chronic hepatitis B. *Digestive and Liver Disease*. 2011; 43:S103–S104.
229. Lampertico P, Vigano M, Yurdaydin C, et al. Effectiveness and safety of Tenofovir disoproxil fumarate in field practice: A multicenter European cohort study of 737 patientswith chronic hepatitis B. *Digestive and Liver Disease*. 2011; 43:S164.
230. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, et al. 2-year effectiveness and safety of tenofovir in 302 nuc-naive patients with chronic hepatitis B: A multicenter european study in clinical practice. *Hepatology*. 2011; 54:1041A.
231. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in field practice: A multicenter European cohort study of 302 NUC-naive patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2011; 54:S293–S294.
232. Lampertico P, Vigano M, Soffredini R, et al. Maintained long-term suppression of HBV replication in NUC-naive patients with chronic hepatitis B treated with ETV monotherapy in field practice: The Italian multicenter experience. *Digestive and Liver Disease*. 2011; 43:S102–S103.
233. Lampertico P, Vigano M, Soffredini R, et al. Entecavir monotherapy in 418 nuc-naive patients with chronic hepatitis B from field practice: High efficacy and favorable safety profile over 3 years of treatment. *Hepatology*. 2011; 54:1043A.
234. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, et al. Tenofovir monotherapy suppressed viral suppression in most field practice, treatment-naive patients with chronic hepatitis B followed for 3 years in a multicenter European study. *Hepatology*. 2012; 56:389A.
235. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, et al. Tenofovir monotherapy for naive patients with chronic hepatitis B: A multicenter european study in clinical practice in 302 patients followed for 30 months. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S208.
236. Lampertico P, Soffredini R, Invernizzi F, et al. Maintained viral suppression and excellent safety profile of entecavir monotherapy in 418 nuc-naive patients with chronic hepatitis B: A 4-year field practice, multicenter study. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S206–S207.

237. Lampertico P, Soffredini R, Vigano M, et al. Entecavir treatment for NUC naïve, field practice patients with chronic hepatitis B: excellent viral suppression and safety profile over 5 years of treatment. *63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; 9 listopad 2012; Boston, MA. .
238. Le ST, Sahhar L, Lim J, et al. Do tenofovir and entecavir affect renal function in patients with chronic hepatitis B (CHB)? A two-year observational study from a single Australian centre. *Hepatology*. 2012; 56:410A.
239. Lee SS, Heathcote EJ, Sievert W, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus adefovir dipivoxil (ADV) in Asians with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B participating in studies 102 and 103. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48:746A–747A.
240. Lee KS, Kwon YO, Suh DJ, et al. The antiviral effects of entecavir (ETV) versus lamivudine (LVD) treatment in HBeAg-negative nucleos(t)ide-naïve Korean chronic hepatitis B (CHB) patients: Week 24 analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009; 24:A179.
241. Lee SS, Heathcote E, Sievert W, et al. Three years efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in Asians with HBeAG-positive and HBeAG-negative chronic hepatitis B. Preliminary analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50:538A–539A.
242. Lee DM, Cho YJ, Kim SS, et al. Add on lamivudine to adefovir monotherapy for the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *Hepatology International*. 2010; 4(1):148–149.
243. Lee SJ, Lee HJ, Yoon E, et al. Entecavir monotherapy versus entecavir plus adefovir combination for chronic hepatitis B patients with sequential lamivudine-adevovir resistance. *Hepatology*. 2011; 54:1031A.
244. Lee CM, Yoon SK, Huong DDL, et al. A three-year trial with adefovir dipivoxil (ADV) for patients with chronic hepatitis B (CHB) related advanced fibrosis or cirrhosis. *Hepatology International*. 2011; 5(1):143.
245. Lee D, Lee HJ, Cho J, et al. Entecavir treatment significantly reduces the risk of hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis B. *AASLD*; 2011371A.
246. Lee HW, Cha BK, Yang SY, et al. 48 weeks, profound suppression correlates with greater sustained response in treatment-naïve chronic hepatitis B patients treated with entecavir. *Hepatology*. 2011; 54:1029A.
247. Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001; 33(6):1527–1532.
248. Leung N, Peng CY, Sollano J, et al. Entecavir (ETV) results in higher HBV DNA reduction versus adefovir (ADV) in antiviral-naïve HBeAg(+) adults with high HBV DNA: week 96 results (E.A.R.L.Y. study). *Journal of Hepatology*. 2008; 48:S373.
249. Leung N, Peng CY, Yuen MF, et al. Entecavir (ETV) therapy for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir (ADV). *Hepatology International*. 2009; 3(1):130.
250. Leung N, Peng C-Y, Hann H-W, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 49(1):72–79.
251. Levrero M, Cimino L, Lampertico P, et al. Tenofovir (TDF) for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to adefovir (ADV) or ADV/LAM treatment: Results of the optib Italian multicenter prospective open label study. *Hepatology*. 2010; 52:389A.
252. Levrero M, Cimino L, Lampertico P. Optib - a multicenter prospective open label study on tenofovir (TDF) for chronic hepatitis B patients with suboptimal response to ADV or ADV/LAM treatment. *Journal of Hepatology*. 2010; 52:S319–S457.
253. Li N, Fang SM, Liu L, et al. Meta analysis of Entecavir for the treatment in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011; 26:154–155.
254. Liang J, Tang YF, Wu FS, et al. Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmazie*. 2012; 67(0031-7144 (Print)):883–890.
255. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology*. 2000; 119(1):172–180.
256. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, et al. Effects of lamivudine on disease progression and development of liver cancer in advanced chronic hepatitis B: a prospective double-blind placebo-controlled clinical trial [AASLD abstract]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2003; 38:262A–263A.
257. Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351(15):1521–1531.
258. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. *Antivir. Ther*. 2004; 9(2):257–262.
259. Liaw YF, Farrell G, Sung JJY, et al. Disease progression in chronic hepatitis B with advanced fibrosis or cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2005; 42:183.
260. Liaw YF, Lee CM, Akarca US, et al. Interim Results of a double-blind, randomized phase 2 study of the safety of tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine plus tenofovir disoproxil fumarate, and entecavir in the

- treatment of chronic hepatitis B subjects with decompensated liver disease. *Hepatology*. 2009; 50:409A–410A.
261. Liaw Y, Raptopoulou GM, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50:505A.
262. Liaw Y, E. Gane, Leung N. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009; 136(2):486–495.
263. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Risk and predictors of mortality or hepatocellular carcinoma among entecavir-or adefovir-treated chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation. *Journal of Hepatology*. 2010; 52:S390–S391.
264. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir (ETV) versus adefovir (ADV) in Chronic Hepatitis B (CHB) patients with evidence of hepatic decompensation. *Hepatology International*. 2010; 4(1):168–169.
265. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir (ETV) vs. adefovir (ADV) in chronic hepatitis B (CHB) patients with evidence of hepatic decompensation: ETV-048 study. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010; 25:A125.
266. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology*. 2011; 53(1):62–72.
267. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology*. 2011; 54(1):91–100.
268. Lim SG, Marcellin P, Tassopoulos N, et al. Clinical trial: effects of adefovir dipivoxil therapy in Asian and Caucasian patients with chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 26(10):1419–1428.
269. Lim YS, Lee JY, Lee D, et al. A prospective randomized trial of switching to entecavir plus adefovir after failure of lamivudine plus adefovir in chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Hepatology*. 2011; 54:1015A.
270. Lin Q, Zhang DZ. E.A.C.H.: Entecavir (ETV) versus adefovir (ADV) for patients with chronic hepatitis B: Therapy for 48 weeks. *Hepatology International*. 2010; 4(1):152–153.
271. Lin B, Ha NB, Liu A, et al. Incidence and predictors of hepatitis b e antigen (HBEAG) seroconversion in chronic hepatitis B (CHB) patients treated with anti-HBV therapy in routine clinical practice. *Gastroenterology*. 2011; 140(5):S931.
272. Liu A, Ha NB, Lin B, et al. Incidence of hepatitis b e antigen (HBEAG) seroconversion and suboptimal response in chronic hepatitis B (CHB) patients treated with entecavir 0.5 mg daily in routine clinical practice. *Gastroenterology*. 2011; 140(5):S931–S932.
273. Liu A, Ha NB, Lin B, et al. Low hepatitis B envelope antigen seroconversion rate in chronic hepatitis B patients on long-term entecavir 0.5 mg daily in routine clinical practice. *Eur.J Gastroenterol.Hepatol*. 2012; (1473-5687 (Electronic)):
274. Liu Y, Yuan Z, Tang H, et al. Entecavir monotherapy in na naive chronic hepatitis B and cirrhosis patients: A retrospective and prospective cohort study over 4 years of treatment. *Hepatology*. 2012; 56:363A.
275. Lok ASF, Lai CL, Leung N, et al. Long-Term Safety of Lamivudine Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003; 125(6):1714–1722.
276. Lok ASF. Evolution of nucleoside/tide analogues for hepatitis B: Is the ideal drug here yet? *Journal of Hepatology*. 2009; 51(2):416–418.
277. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(T)ide-naive patients with chronic hepatitis B (CHB): The below study. *Hepatology*. 2011; 54:471A.
278. Lu W, Oo AM, Dan YY, et al. Efficacy and safety of entecavir monotherapy versus standard of care in chronic hepatitis B: 2-year interim single centre report of the realm study. *Hepatology*. 2011; 54:1043A–1044A.
279. Malaguarnera M, Restuccia S, Ferlito L, et al. Antiviral drugs in chronic hepatitis B: Review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001; 39(1):4–11.
280. Mallet V, Poizot-Martin I, Vallet-Pichard A, et al. Renal impairment under nucleotide analogues in a monocentric cohort of patients with chronic hbv mono-infection. *Hepatology*. 2011; 54:1047A.
281. Manns M, Jeffers L, Dalekos G, et al. Safety and efficacy of 96 weeks of tenofovir disoproxil fumarate therapy in lamivudine experienced patients. *Journal of Hepatology*. 2009; 50:S335.
282. Manns MP, Jeffers L, Dalekos GN, et al. Safety and efficacy of 96 weeks of tenofovir disoproxil fumarate therapy in lamivudine experienced patients. *Gastroenterology*. 2009; 136(5):A799.
283. Manns M, Akarca US, Chang TT, et al. Low rates of nucleos(t)ide-associated adverse events in the long-term experience with entecavir. *Journal of Hepatology*. 2010; 52:S393.

284. Manns M, Akarca US, Chang TT, et al. Low rates of nucleos(t)ide associated adverse events with long-term entecavir therapy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010; 25:A124.
285. Manns MP, Akarca US, Chang TT, et al. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11(1744-764X (Electronic)):361–368.
286. Mao Y, Zeng M, Gao Z, et al. Efficacy, safety and low resistance of three years therapy with adefovir dipivoxil (ADV) in Chinese patients with HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006; 44:699A.
287. Mao YM, Zeng MD, Yao GB, et al. Efficacy and safety of 5 years uninterrupted adefovir dipivoxil 10mg (ADV) in Chinese HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology International*. 2009; 3(1):61–62.
288. Mao M. Renal safety of adefovir dipivoxil (ADV) for two-year treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int*. 2012; 6(67):309.
289. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Characterization of HBsAg decline by genotype in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011; 26:101–102.
290. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. GS-98-437 A double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil (ADV) for the treatments of patients with HBeAg+ chronic hepatitis B infection: 48 week results (abstract). *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001; 34:340A.
291. Marcellin P, Goodman Z, Chang TS, et al. Histological improvement in HBeAg positive chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil [abstract]. *Journal of Hepatology*. 2002; 36:8.
292. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Baseline alt predicts histologic and serologic response in patients with HBeAg+ chronic hepatitis B treated with adefovir dipivoxil (adv) [abstract]. *Journal of Hepatology*. 2002; 36:122.
293. Marcellin P, Hadziyannis S, Tassopoulos N, et al. 48 weeks of adefovir dipivoxil (ADV) results in a consistent and significant improvement in liver histology and virological status regardless of baseline Knodell fibrosis score in patients with HBeAg - chronic hepatitis B [AASLD abstract]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2003; 38:713A.
294. Marcellin P, Chang TT, Lim S, et al. Long term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) 10 MG in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients: increasing serologic, virologic and biochemical response over time. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40:655A.
295. Marcellin P, Chang T, Lim S, et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients. *Journal of Hepatology*. 2005; 42:31–32.
296. Marcellin P, Lada O, Asselah T. Treatment of chronic hepatitis B with the combination of pegylated interferon with lamivudine. *Hepatol.Res*. 2007; 37(s1):S55–S61.
297. Marcellin P, Jacobson I, Habersetzer F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (STUDY 102). *Journal of Hepatology*. 2008; 48:S26.
298. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008; 48(3):750–758.
299. Marcellin P, Heathcote EJ, Jacobson I, et al. Safety and tolerability of 96 weeks of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in hbeag negative and positive patients infected with chronic hepatitis B (CHB). *Journal of Hepatology*. 2009; 50:S336–S337.
300. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. Three years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (Study 102); preliminary analysis. *Hepatology*. 2009; 50:532A–533A.
301. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Long term (3 year) efficacy, safety and resistance of Tenofovir Disoproxil Dumarate (TDF) treatment in HBeAg positive and negative patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2010; 4(1):17.
302. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. Continued efficacy and safety through 4 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (STUDY 102): Preliminary analysis. *Hepatology*. 2010; 52:555A–556A.
303. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. HBSAG kinetics in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S297.
304. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Characterization of HBSAG kinetics and hbsag seroconversion in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Hepatology*. 2011; 54:1036A.
305. Marcellin P, Jenny Heathcote E, Corsa A, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg-chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2011; 54:480A.

306. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. 4 year efficacy and safety of tenofovir df treatment in hbeag-negative and HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology International*. 2011; 5(1):128.
307. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology*. 2011; 54:1011A–1012A.
308. Marcellin P, Zoulim F, Causse X, et al. High efficacy and safety of tenofovir DF in 441 naive and nuc-experienced chronic hepatitis B patients: A real life multicenter prospective cohort study. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S210.
309. Marcellin P, Buti M, Gane EJ, et al. Six years of treatment with tenofovir df for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical and serological responses with no detectable resistance. *Hepatology*. 2012; 56:374A–375A.
310. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet*. 2012; (1474-547X (Electronic)):
311. Margeridon S, Carrouee-Duranteil S, Chemin I, et al. Rolling circle amplification, a powerful tool for genetic and functional studies of complete hepatitis B virus genomes from low-level infections and for directly probing covalently closed circular DNA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008; 52(9):3068–3073.
312. Martino AC, Henderson WA, Rivera E, et al. Patient-related symptoms in individuals with chronic hepatitis B virus treated with lamivudine and adefovir or adefovir monotherapy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50:528A–529A.
313. Marzano A, Gaia S, Barbon V, et al. Therapy with adefovir alone or combined with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B: clinical and virological aspects. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006; 44:231A.
314. Mason N, Manns M, Akarca U, et al. Low rates of nucleos(t)ide-associated adverse events in the long-term experience with entecavir. *Gut*. 2010; 59:A45.
315. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol.Res*. 2005; 32(3):173–184.
316. Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, et al. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol.Res*. 2011; 41(6):505–511.
317. Mauss S, Berger F, Filmann N, et al. Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2011; 55(6):1235–1240.
318. Min AD, Tsai N, Manns MP, et al. Low rates of nucleos(T) Ide-associated adverse events in the Long-Term experience with entecavir. *Gastroenterology*. 2010; 138(5):S832.
319. Minde Z, Yimin M, Guangbi Y, et al. Five years of treatment with adefovir dipivoxil in Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2012; 32(1):137–146.
320. Moucari R, Bourliere M, Ripault MP, et al. HBsAg decline in chronic hepatitis B patients treated with Potent NUCs. *Hepatology*. 2009; 50:507A.
321. Mumtaz K, Subhan A, Hamid S, et al. Lamivudine for chronic hepatitis B in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; (2):
322. Nam SW, Bae SH, Lee SW, et al. Short-term overlap lamivudine treatment with adefovir dipivoxil in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14(11):1781–1784.
323. Nguyen HL, Al-Freah MA, Sherwood RA, et al. No effect of tenofovir or entecavir on vitamin d levels in chronic hepatitis B monoinfected patients. Single centre «real life» cohort experience. *Hepatology*. 2011; 54:610A–611A.
324. Nguyen VG, Ha NB, Ha NB, et al. Long-term treatment response to entecavir and adefovir in treatment-naive chronic hepatitis B E antigen-negative patients in a community setting. *Gastroenterology*. 2011; 140(5):S933.
325. Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Patients with hbeag-positive chronic hepatitis B (CHB) with a maintained virological response to entecavir achieved hbsag clearance when switched to peginterferon alfa-2a therapy (the osst study). *Hepatology*. 2011; 54:1010A–1011A.
326. Ohkoshi S, Ogata N, Ichida T. The long-term clinical outcome of 1-year treatment of chronic hepatitis B with lamivudine - 5 years observation. *Hepatology Research*. 2003; 27(1):13–17.
327. Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2012; 57(1600-0641 (Electronic)):508–514.
328. Oo AM, Wei L, Young DY, et al. Efficacy and safety of entecavir monotherapy versus lamivudine and adefovir in chronic Hepatitis B. *Hepatology International*. 2012; 6(1):114.
329. Ooi M, Shadbolt B, Teoh N, et al. Does week 4 viral load monitoring after commencing on antiviral therapy have clinical and predictive value in management of chronic hepatitis B infection? *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012; 27:173–174.
330. Orlewska E. The cost-effectiveness of alternative therapeutic strategies for the management of chronic hepatitis B in Poland. *Value Health*. 2002; 5(5):405–421.

331. Ovunc AOK, Guzelbulut F, Senates E, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis b patients with high viral load and/or high fibrosis scores at week 48 of therapy. *Gastroenterology*. 2011; 140(5):S930–S931.
332. Ozeki I, Kimura M, Arakawa T, et al. Efficacy of entecavir and adefovir combination therapy in patients with chronic hepatitis B refractory to lamivudine and adefovir combination therapy. *Journal of Japanese Society of Gastroenterology*. 2011; 108(2):202–209.
333. C. Pallier, Rodriguez C, Brillet R, et al. Complex dynamics of hepatitis B virus resistance to adefovir. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 49(1):50–59.
334. Pan C, Tong MJ, Kowdley KV, et al. Long-term entecavir treatment for up to 5 years in asians with HBeAg-positive nucleos(t)ide naive chronic hepatitis B: Results from ETV-022 and -901. *Hepatology*. 2010; 52:557A.
335. Pan C, Chan S, Trinh HN, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) shows similar virologic suppression and safety between Asians and non-Asians with chronic hepatitis B (CHB). *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011; 26:102.
336. Pan CQ, Tong M, Kowdley KV, et al. High Rates of Viral Suppression After Long-term Entecavir Treatment of Asian Patients With Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 10(9):1047–1050.
337. Papatheodoridis GV, Goulis I, Manolakopoulos S, et al. Changes of serum HBSAG levels in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients under longterm therapy with nucleos(T)ide analogue(S). *Hepatology*. 2011; 54:1054A.
338. Papatheodoridis GV, Goulis I, Manolakopoulos S, et al. Long-term entecavir (ETV) therapy improves liver stiffness measurements (LSMs) in patients with hbeag-negative chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology*. 2012; 56:380A.
339. Park CH, Kim HY, Yoo SH, et al. Five years' experience of entecavir treatment and its durability in Korean chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2011; 54:1037A–1038A.
340. Pellicelli AM, Barbaro G, Barbarini G, et al. Efficacy of entecavir as rescue therapy in lamivudine-resistant patients with HBV liver cirrhosis and waiting for orthotopic liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48:701A–702A.
341. Peng CY, Lai HC, Su WP, et al. Association between quantitative serum HBsAg level and therapeutic response to entecavir in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2012; 56:367A–368A.
342. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2002; 36(1):186–194.
343. Perrillo R, Hann H-W, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004; 126(1):81–90.
344. Perrillo RP, Hann HW, Schiff E, et al. Extended treatment with lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Hepatol.Int*. 2011; 5(2):654–663.
345. Peters M, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil (adv) alone and in combination with lamivudine (lam) suppresses lam-resistant hepatitis b virus (hbv) replication: 16 week interim analysis [abstract]. *Journal of Hepatology*. 2002; 36:6.
346. Petersen J, Heyne R, Mauss S, et al. Tenofovir DF for chronic hepatitis B patients in field practice--results from the geminis german multicenter observational study. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S212–S213.
347. Piao CY, Fujioka S, Iwasaki Y, et al. Lamivudine treatment in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma--using an untreated, matched control cohort. *Acta Med Okayama*. 2005; 59(5):217–224.
348. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in «real-life» settings: from clinical trials to clinical practice. *J Viral Hepat*. 2012; 19(1365-2893 (Electronic)):377–386.
349. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, et al. Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with FibroTest-ActiTest in patients infected by hepatitis B virus. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007; 46:682A.
350. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, et al. Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-ActiTest) in patients infected by hepatitis B virus. *J Viral Hepat*. 2009; 16(3):203–213.
351. Qin WX, Sun X, Li YP, et al. Lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2006; 6(1):23–29.
352. Qiu YW, Huang LH, Jiang XH, et al. Treatment of chronic hepatitis B patients harboring YMDD variants. *World Chinese Journal of Digestology*. 2009; 17(29):3034–3037.
353. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI463022. A phase 3 study of the safety and antiviral activity of entecavir vs lamivudine in adults with chronic hepatitis B infection who are positive for hepatitis B e antigen. <http://ctr.bms.com/pdf/AI463022.pdf>.
354. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI 463079. A randomized, open-label, comparative study to evaluate early viral load reductions and exploratory viral kinetics following administration of entecavir of adefovir in nucleoside-naive adults with chronic hepatitis B infection. <http://ctr.bms.com/pdf/AI463079.pdf>.

355. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI463079 - Addendum 2. A randomized, open-label, comparative study to evaluate early load reductions and viral kinetics of HBV following of entecavir or adefovir in nucleoside-naive adults with chronic hepatitis B infection. <http://ctr.bms.com/pdf//AI463079Addend02.pdf>.
356. Raport Bristol-Myers Squibb. Synopsis. Clinical Study Report AI463079 Addendum 1-24 week. A randomized, open-label, comparative study to evaluate early viral load reductions and viral kinetics following administration of entecavir or adefovir in nucleoside-naive adults with HBeAg-antigen positive chronic hepatitis B infection. <http://ctr.bms.com/pdf//AI463079Addend01.pdf>.
357. Raport FDA. Statistical review(s) - Entekawir. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2005/21797\\_BARACLUDE\\_medr.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/21797_BARACLUDE_medr.PDF).
358. Raport FDA. Statistical Review(s) - Lamiwudyna.
359. Raport FDA. Medical Review(s) - Lamiwudyna. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/98/21003\\_Epivir-HBV\\_medr\\_P1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/21003_Epivir-HBV_medr_P1.pdf).
360. Raport GlaxoSmithKline. Raport GlaxoSmithKline: A double-blind placebo controlled clinical end-points trial of lamivudine in patients with hepatitis B related cirrhosis. [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result\\_detail.jsp?protocollid=NUCB4006&studyId=6505C78E-8EEF-4E50-8DC0-1B2BC98CD8B7&compound=lamivudine](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocollid=NUCB4006&studyId=6505C78E-8EEF-4E50-8DC0-1B2BC98CD8B7&compound=lamivudine).
361. Raport GlaxoSmithKline. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of Two Dosage Regimens of Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result\\_detail.jsp?protocollid=NUCB3009&studyId=7F8CA87E-1C05-44B3-B112-47B236EFF8BA&compound=lamivudine&type=Compound&letterrange=L-P](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocollid=NUCB3009&studyId=7F8CA87E-1C05-44B3-B112-47B236EFF8BA&compound=lamivudine&type=Compound&letterrange=L-P).
362. Raport GlaxoSmithKline. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of Lamivudine In Subjects In China With Chronic Hepatitis B Infection Followed By Long-Term (5 Years) Lamivudine Treatment. [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result\\_detail.jsp?protocollid=NUCB3026&studyId=FB60B8AE-6119-46F8-8F57-11C6F229E9A3&compound=lamivudine&type=Compound&letterrange=L-P](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocollid=NUCB3026&studyId=FB60B8AE-6119-46F8-8F57-11C6F229E9A3&compound=lamivudine&type=Compound&letterrange=L-P).
363. Raport GlaxoSmithKline. A Study of Lamivudine in Patients With HBeAb Positive Chronic Hepatitis B Infection; Week 52 (End of Treatment) Analysis. [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result\\_detail.jsp?protocollid=NUCB3014&studyId=6B777CFE-2DDF-4B45-B329-9A824B9E4B26&compound=lamivudine&type=Compound&letterrange=L-P](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocollid=NUCB3014&studyId=6B777CFE-2DDF-4B45-B329-9A824B9E4B26&compound=lamivudine&type=Compound&letterrange=L-P).
364. Rapti IN, Dimou E, Mitsoula P, et al. Combination of adefovir dipivoxil with lamivudine vs. adefovir alone in lamivudine-resistant HBEAG-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006; 44:558A.
365. Rapti I, Dimou E, Hadziyannis SJ. Adefovir dipivoxil add - on treatment to lamivudine resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. Virological response and development of resistance after combination treatment of at least 5-year duration. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50:503A.
366. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol*. 2010; 52(1600-0641 (Electronic)):493–500.
367. Ren F-Y, Piao D-M, Piao X-X. A one-year trial of entecavir treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2007; 13(31):4264–4267.
368. Ren H, Meng QH, Li DK, et al. Early virologic response and viral kinetic in HBeAg-positive chronic Hepatitis B (CHB) patients: Comparison among Lamivudine (LAM), Entecavir (ETV) and Telbivudine (LDT). *Hepatology International*. 2012; 6(1):127–128.
369. Ridruejo E, Adrover R, Cocozzella D, et al. Effectiveness of entecavir in chronic hepatitis B NUC-naive patients in routine clinical practice. *International journal of clinical practice*. 2011; 65(8):866–870.
370. Ridruejo E, Silva MO. Safety of long-term nucleos(t)ide treatment in chronic hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11(1744-764X (Electronic)):357–360.
371. Rizzetto M, Tassopoulos NC, Goldin RD, et al. Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2005; 42(2):173–179.
372. Rizzetto M, Marcellin P, Heathcote EJ, et al. Three years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAG-negative and positive patients with chronic hepatitis B (study 102 and study 103). *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42:S8–S9.
373. Roberts SK, Gane EJ, Weilert F, et al. Safety and efficacy in lamivudine (LAM) experienced chronic hepatitis B (CHB) patients treated for 2 years with tenofovir disoproxil fumarate (TDF). *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009; 24:A299.
374. Robinson DM, Scott LJ, Plosker GL. Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs*. 2006; 66(12):1605–1622.
375. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: A prospective study. *Journal of Hepatology*. 2003; 39(4):614–619.
376. Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, et al. Comparison of entecavir (ETV) monotherapy and lamivudine (LAM) plus adefovir (ADV) in patients with chronic hepatitis B who have sequentially failed with LAM and ADV. *Hepatology International*. 2010; 4(1):165.



377. Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, et al. Rescue efficacy of lamivudine and adefovir compared to entecavir monotherapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2010; 4(1):165.
378. Santantonio T, Fasano M, Durantel S, et al. Adefovir dipivoxil resistance patterns in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antivir. Ther.* 2009; 14(4):557–565.
379. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *Journal of Hepatology*. 2003; 38(6):818–826.
380. Schiff E, Simsek H, Lee WM, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008; 103(11):2776–2783.
381. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol.Hepatol.* 2011; 9(1542-7714 (Electronic)):274–276.
382. Seansawat K, Tanwandee T. Renal abnormality in chronic hepatitis B patients treated with oral nucleoside analogs. *Hepatology*. 2012; 56:380A–381A.
383. Seto WK, Lai CL, Fung J, et al. Outcome of 4-year treatment of entecavir for treatment-naive chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2011; 54:S301.
384. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir is superior to continued lamivudine for the treatment of lamivudine-refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B: results of phase III study ETV-026. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40:664A.
385. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2006; 130(7):2039–2049.
386. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008; 48(1):99–108.
387. Shi J, Yu J, Li X, et al. Efficacy and safety of lamivudine plus adefovir de novo combination therapy and entecavir monotherapy in CHB patients. *Hepatology*. 2010; 52:541A.
388. Shin KY, Choi HM, Oh SY, et al. Post-marketing surveillance for the safety and effectiveness of adefovir in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011; 19(2):180–191.
389. Shindo M, Chayama K, Mochida S, et al. Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naive Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatology International*. 2009;
390. Shouval D, Lai CL, Cheinquer H, et al. Entecavir demonstrates superior histologic and virologic efficacy over lamivudine in nucleoside-naive HBeAg(-) chronic hepatitis B: results of phase III trial ETV-027. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40:728A.
391. Siddappa P, Kar P, Das B, et al. A comparative evaluation of Adefovir and Lamivudine in patients of chronic hepatitis B, correlation with HBV viral kinetics, hepatic necro-inflammation and fibrosis. *Hepatology International*. 2009; 3(1):103.
392. Sievert W, Gane EJ, Strasser SI, et al. Characteristics of HBeAg-positive patients chronically infected with hepatitis B virus (HBV) who achieved HBsAg loss/seroconversion following tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009; 24:A277–A278.
393. Sievert W, George J, Strasser SI, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate treatment in patients with a suboptimal response to adefovir dipivoxil. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010; 25:A126.
394. Sievert W, Wedemeyer H, Gish R, et al. Entecavir efficacy and safety in patients (greater-than or equal to)50 years of age. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011; 26:99.
395. Sievert W, Strasser S, Gane E, et al. Clinical, virological, serological and histological outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 5 years. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012; 27:179–180.
396. L.A. Snow, B. Chappell, M. Curtis, Y. Zhu, E. Heathcote, P. Marcellin, i E.K. Borroto. Week 96 resistance surveillance for HBeAg positive and negative subjects with chronic HBV infection randomized to receive tenofovir DF 300mg qd. *Hepatology*. 2008; 48(4):745A.
397. Snow LA, Chappell BJ, Curtis M, et al. Resistance surveillance for up to 144 weeks in HBeAg+ and HBeAg-hepatitis B patients treated with tenofovir DF showed no relationship between virologic breakthrough and emergence of genotypic changes in HBV polymerase. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50:532A.
398. Snow-Lampart A, Chappell B, Sorbel J, et al. Evaluation of potential virologic resistance in HBV polymerase among subjects with persistent viremia following up to 144 weeks of therapy with tenofovir df. *Journal of hepatology*. 2010; 52:S395.

399. Snow-Lampart A, Kitrinis KM, Chappell BJ, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following up to 192 weeks of treatment in subjects monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology*. 2010; 52:977A.
400. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology*. 2011; 53(3):763–773.
401. Snow-Lampart A, Kitrinis K, Chappell B, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following 192 weeks of treatment in subjects with chronic hepatitis B virus. *Hepatology International*. 2011; 5(1):11.
402. Sollano J, Schiff E, Carrilho F, et al. Entecavir is well-tolerated for treatment of chronic hepatitis B: phase III safety analysis in nucleoside-naïve and lamivudine-refractory patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40:665A.
403. Sollano J, De-Man RA, Mutimer D, et al. Entecavir (ETV) treatment through 96 weeks results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion in HBeAg (+) chronic hepatitis B (CHB) patients (study ETV-022). *Liver International*. 2006; 26:6–7.
404. Sriprayoon T, Pattaranutaporn P, Tanwandee T. Reduction of Hepatitis B Surface antigen levels in HBeAg-positive chronic hepatitis b patients after receiving oral nucleos(t)ide analogues. *Hepatology*. 2012; 56:390A.
405. Suh DJ, Um SH, Herrmann E, et al. Early viral kinetics of telbivudine and entecavir: results of a 12-week randomized exploratory study with patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antimicrob.Agents Chemother*. 2010; 54(1098-6596 (Electronic)):1242–1247.
406. Suh SJ, Yeon JE, Yoon EL, et al. Quantification of Hepatitis B surface antigen as a predictor of off-treatment sustained virological response in chronic Hepatitis B patients treated with oral nucleos(T)IDE analogue. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S191.
407. Sun A, Cheng H, Zhao L, et al. Evaluation of the efficacy of entecavir versus adefovir in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients therapy at 96 weeks. *Hepatology*. 2010; 52:550A.
408. Sung JJY, Lai JY, Zeuzem S, et al. A randomised double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): Week 52 analysis [abstract]. *Journal of Hepatology*. 2003; 38:25–26.
409. Sung JJY, Lai J-Y, Zeuzem S, et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2008; 48(5):728–735.
410. Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, et al. Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: randomized controlled trial in Japanese patients. *J Gastroenterol.Hepatol*. 2008; 23(9):1320–1326.
411. Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: histological improvement or entecavir resistance? *J Gastroenterol.Hepatol*. 2009; 24(3):429–435.
412. Svicher V, Alteri C, Gori C, et al. Lamivudine-resistance mutations can be selected even at very low levels of hepatitis B viraemia. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42(12):902–907.
413. Taberner D, Comas I, Homs M, et al. Different hbsag kinetics between hbeag+VE and hbeag-ve patients during entecavir or tenofovir treatment. *Hepatology*. 2011; 54:1084A–1085A.
414. Takeda A, Jones J, Shepherd J, et al. A systematic review and economic evaluation of adefovir dipivoxil and pegylated interferon-alpha-2a for the treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2007; 14(2):75–88.
415. Tan PS, Aung MO, Dan YY, et al. Long term outcomes of chronic Hepatitis B treatment with entecavir in routine clinical practice. *Hepatology International*. 2012; 6(1):109–110.
416. Tanikawa K, Hayashi N, Ichida F, et al. A placebo-controlled phase III study of lamivudine in Japanese patients with chronic hepatitis B infection [abstract]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1997; 26:259A.
417. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob.Agents Chemother*. 2007; 51(3):902–911.
418. Tong MJ, Chang TT, Wu SS, et al. Histologic improvement in asian patients with HBeAg(+) and HBeAg(-) chronic hepatitis B after long-term treatment with entecavir: Results from ETV-022, -027 and -901 studies. *Gastroenterology*. 2010; 138(5):S793.
419. Trippler M, Poggenpohl L, Gerken G, et al. In chronic hepatitis B innate immune responses in peripheral blood mononuclear cells correlate with HBsAg serum titers and are modulated by antiviral therapy. *Journal of hepatology*. 2011; 54:S446.
420. Tsai N, Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, et al. Risk and predictors of mortality or hepatocellular carcinoma among entecavir-or adefovir-treated chronic hepatitis B patients with evidence of hepatic decompensation. *Gastroenterology*. 2010; 138(5):S831.

421. Tsai N, Gane E, Weilert F, et al. Five years of treatment with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection in Asian patients is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology International*. 2012; 6(1):111.
422. Tsai N, Gane E, Weilert F, et al. Five years of treatment with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection in lamivudine-experienced patients is associated with sustained viral suppression and histological improvement. *Hepatology International*. 2012; 6(1):106.
423. Tseng KC, Cheng PN, Wu IC, et al. HBV DNA level as an important determinant of E antigen seroconversion of chronic hepatitis B during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatogastroenterology*. 2009; 56(91-92):813–818.
424. Tsertsvadze T, Sharvadze L, Chubinishvili O, et al. Clinical efficacy of lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Central European Journal of Immunology*. 1997; 22:206.
425. Tsuge M, Chayama K, Shindo M, et al. Evaluation of long-term entecavir (ETV) treatment in chronic hepatitis B (CHB) patients switched from 24 weeks lamivudine (LVD) therapy. *Hepatology International*. 2009; 3(1):131.
426. Tyrrell DLJ, Mitchell MC, De-Man RA, et al. Phase II trial of lamivudine for chronic hepatitis B [abstract]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1993; 18:112A.
427. Van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40(6):1421–1425.
428. Vassiliadis T, Nikolaidis N, Giouleme O, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine therapy in patients with lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 21(5):531–537.
429. Vassiliadis T, Giouleme O, Koumerkeridis G, et al. Adefovir dipivoxil plus lamivudine combination treatment is superior to adefovir dipivoxil monotherapy in lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007; 46:662A–663A.
430. Wang LC, Chen EQ, Tang H, et al. Lamivudine plus adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy for the treatment of naive HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology International*. 2010; 4(1):155.
431. Wang LC, Chen EQ, Cao J, et al. Combination of Lamivudine and adefovir therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with poor response to adefovir monotherapy. *J Viral Hepat*. 2010; 17(3):178–184.
432. Wang Z, Wu XL, Zeng WZ, et al. Lamivudine plus adefovir is a good option for chronic hepatitis B patients with viral relapse after cessation of lamivudine treatment. *Virology*. 2011; 8(1743-422X (Linking)):388.
433. Wang CC, Tseng KC, Peng CY, et al. Viral load and ALT correlate with serologic response in chronic hepatitis B patients treated with entecavir. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; (1440-1746 (Electronic)):
434. Wang CC, Tseng KC, Peng CY, et al. Hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients with three-year entecavir therapy: Efficacy and predictors. *Hepatology International*. 2012; 6(1):8.
435. Werle B, Cinquin K, Marcellin P, et al. Evolution of hepatitis B viral load and viral genome sequence during adefovir dipivoxil therapy. *J Viral Hepat*. 2004; 11(1):74–83.
436. Westland CE, Yang H, Delaney WE, et al. Week 48 resistance surveillance in chronic hepatitis B patients enrolled in a phase III clinical study of Adefovir Dipivoxil (abstract). *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001; 34:447A.
437. Westland C, Gibbs C, Miller M, et al. Loss of lamivudine resistance mutations after patients switched to adefovir dipivoxil [abstract]. *Journal of Hepatology*. 2002; 36:7.
438. Westland CE, Yang H, Delaney WE, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2003; 38(1):96–103.
439. Westland C, Delaney W, Yang H, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology*. 2003; 125(1):107–116.
440. Wise S, Soon D, Lowe S, et al. Potent antiviral activity of LY582563 (mcc-478) in chronic hepatitis B infected patients [abstract]. *Journal of Hepatology*. 2002; 36:137.
441. Wolters LM, Van Nunen AB, Niesters HG, et al. Contrasting patterns of response to lamivudine monotherapy in chronic hepatitis B patients. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2000; (232):74–78.
442. Wong DK, Yuen MF, Ngai VW, et al. One-year entecavir or lamivudine therapy results in reduction of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA levels. *Antivir. Ther*. 2006; 11(7):909–916.
443. Wong VW-S, Wong GL-H, Yiu KK-L, et al. Entecavir treatment in patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2011; 54(2):236–242.
444. Wong G, Wong VWS, Chan HY, et al. Undetectable HBV DNA at month 12 of entecavir treatment predicts long-term maintained viral suppression and HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients. *Hepatology International*. 2012; 6(1):8–9.
445. Wong GL, Wong VW, Chan HY, et al. Undetectable HBV DNA at month 12 of entecavir treatment predicts maintained viral suppression and HBeAg-seroconversion in chronic hepatitis B patients at 3 years. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2012; 35(1365-2036 (Electronic)):1326–1335.
446. Woo GW, Krahn M, Prichett S. Entecavir for chronic hepatitis B. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; (3):

447. Woo G, Tomlinson G, Pham B, et al. Bayesian mixed treatment comparison metaanalysis of outcomes of treatment for chronic hepatitis B in HBeAg-positive patients. *Journal of Hepatology*. 2009; 50:S339.
448. Woo HY, Heo J, Lee BE, et al. A prospective randomized comparison of 96 weeks treatment efficacy between entecavir and adefovir in treatment naive patients with chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2010; 4(1):165–166.
449. Woo HY, Heo J, Yoon KT, et al. A prospective randomized comparison of 96 weeks treatment efficacy between entecavir and adefovir in treatment naive patients with chronic hepatitis B: Association with change in serum hepatitis B surface antigen level. *Hepatology*. 2010; 52:521A–522A.
450. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology*. 2010; 139(4):1218–1229.
451. Wu IC, Lai CL, Han SH, et al. Efficacy of entecavir in chronic hepatitis B patients with mildly elevated alanine aminotransferase and biopsy-proven histological damage. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2010; 51(4):1185–1189.
452. Wu IC, Lai CL, Han SH, et al. Efficacy of entecavir in chronic hepatitis B patients with mildly elevated alanine aminotransferase and biopsy-proven histological damage. *Hepatology*. 2010; 51(1527-3350 (Electronic)):1185–1189.
453. Wu Y, Li X, Lin G, et al. Comparison of the efficacy of lamivudine, adefovir dipivoxil, telbivudine and entecavir in treating nasnaive patients with chronic hbv infection: 4-year real life data. *Hepatology*. 2012; 56:377A–378A.
454. Yalcin K, Degertekin H, Kokoglu OF, et al. A three-month course of lamivudine therapy in HBeAg-positive hepatitis B patients with normal aminotransferase levels. *Turk J Gastroenterol*. 2004; 15(1):14–20.
455. Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, et al. Suppressive effect of Entecavir therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in nucleotide analogue naive patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2012; 56:397A.
456. Yang H, Westland C, Delaney W, et al. Lack of emerging resistance mutations in 467 HBeAg-and HBeAg+ patients with chronic hepatitis B receiving adefovir dipivoxil for 48 weeks [abstract]. *J Hepatol*. 2002; 36:137.
457. Yang YD, Zheng L, Jie HY. De novo lamivudine and adefovir dipivoxil combination therapy for patients with decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2010; 4(1):134.
458. Yang SY, Kim HJ, Lee HW, et al. Efficacy of three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011; 26:159.
459. Yang Y, Huang J, Jia H, et al. Lamivudine and entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B liver failure: A large, multicenter, placebo controlled, prospective study in china. *Journal of Hepatology*. 2012; 56:S208–S209.
460. Yao G, Wang B, Cui Z, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of lamivudine in the treatment of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Chinese Medical Journal*. 1999; 112(5):387–391.
461. Yao GB, Zhu M, Cui ZY, et al. A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China. *Journal of Digestive Diseases*. 2009; 10(2):131–137.
462. Yao GB, Wang BE, Cui ZY, et al. 4 year efficacy of lamivudine in the treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B [AASLD abstract]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2002; 36:631A.
463. Yao G, Cui Z, Wang B, et al. An extended two-year trial of lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Chinese Medical Journal*. 2002; 115(12):1814–1818.
464. Yao GB, Xu D, Wang B, et al. A phase II study in China of the safety and antiviral activity of entecavir in adults with chronic hepatitis B infection [AASLD abstract]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2003; 38:711A.
465. Yao G, Zhou X, Xu D, et al. A randomized, placebo-controlled study (ETV-056) in China of the efficacy and safety of entecavir in chronic hepatitis B patients who have failed lamivudine. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40:674A.
466. Yao G-B, Cui Z-Y, Wang B-E, et al. A 3-year clinical trial of lamivudine in treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT*. 2004; 3(2):188–193.
467. Yao G, Zhou X, Xu D, et al. Entecavir results in early viral load reduction in chronic hepatitis B patients who have failed lamivudine. *Journal of Hepatology*. 2006; 44:S193.
468. Yao G, Chen CW, Lu WL, et al. Entecavir achieves superior virologic response compared to lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: 2-year results from a phase 3 study in nucleoside-naïve patients in China. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006; 44:559A.
469. Yao G, Chen C, Lu W, et al. Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B (CHB): results of a phase 3 Chinese study (ETV-023) in nucleoside-naïve patients. *Journal of Hepatology*. 2006; 44:S193.
470. Yao G. Entecavir is a potent anti-HBV drug superior to lamivudine: experience from clinical trials in China. *J Antimicrob. Chemother*. 2007; 60(2):201–205.

471. Yao G, Zhou X, Xu D, et al. Entecavir for the treatment of lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients in China. *Hepatology International*. 2007; 1(3):373–381.
472. Yao G, Chen C, Lu W, et al. Virologic, serologic, and biochemical outcomes through 2 years of treatment with entecavir and lamivudine in nucleoside-naïve Chinese patients with chronic hepatitis B: a randomized, multicenter study. *Hepatology International*. 2008; 2(4):486–493.
473. Yao GB, Ren H, Xu DZ, et al. Virological, serological and biochemical outcomes through 3 years of entecavir treatment in nucleoside-naïve Chinese chronic hepatitis B patients. *Journal of Viral Hepatitis*. 2010; 17(SUPPL. 1):51–58.
474. Yim HJ, Seo YS, Kim JH, et al. Adding adefovir compared with switching to entecavir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ace study) - A multicenter prospective randomized study: One-year interim analysis. *Hepatology*. 2010; 52:560A–561A.
475. Yim HJ, Yoon E, Seo YS, et al. Adding adefovir compared with switching to entecavir in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ace study) - A multicenter prospective randomized study: 2 year final results. *Hepatology*. 2011; 54:1060A–1061A.
476. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *Journal of Hepatology*. 2010; 52(6):791–799.
477. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Hepatology International*. 2010; 4(1):273.
478. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010; 14:S53.
479. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig.Dis.Sci*. 2010; 55(1573-2568 (Electronic)):775–783.
480. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Hepatology International*. 2010; 4(1):273.
481. Yuan Y, Iloeje U, Li H, et al. Economic implications of entecavir treatment in suppressing viral replication in chronic hepatitis B (CHB) patients in China from a perspective of the Chinese Social Security program. *Value Health*. 2008; 11 Suppl 1:S11–S22.
482. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2001; 34(4 Pt 1):785–791.
483. Yuen MF, Chow DH, Tsui K, et al. Liver histology of Asian patients with chronic hepatitis B on prolonged lamivudine therapy. *Aliment.Pharmacol Ther*. 2005; 21(7):841–849.
484. Yuen MF, Wong DK, Sum SS, et al. Effect of lamivudine therapy on the serum covalently closed-circular (ccc) DNA of chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(5):1099–1103.
485. Yuen MF, Seto WK, Fung J, et al. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: VIRAL suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(1572-0241 (Electronic)):1264–1271.
486. Zeng MD, Yao GB, Wang YZ, et al. One year results from a multi-centre, double-blind, placebo (PLA)-controlled 5 year study of adefovir dipivoxil (ADV) in Chinese patients with HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB). *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2004; 40:730A.
487. Zeng M, Mao Y, Yao G, et al. A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2006; 44(1):108–116.
488. Zeuzem S, De Man RA, Honkoop P, et al. Dynamics of hepatitis B virus infection in vivo. *J Hepatol*. 1997; 27(3):431–436.
489. Zheng M, Shi K, Dai Z. A 24-week, parallel-group, open-label, randomized clinical trial comparing the early antiviral efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients. *Clin Ther*. 2010; 32(4):649–658.
490. Zhang QQ, An X, Liu YH, et al. Long-term nucleos(t)ide analogues therapy for adults with chronic hepatitis B reduces the risk of long-term complications: A meta-analysis. *Virology journal*. 2011; 8:
491. Zhao H, Zhang YX, Chen XY, et al. [A clinical study of adefovir dipivoxil in treating lamivudine refractory HBeAg-positive chronic hepatitis B]. *Zhonghua nei ke.za zhi.[Chinese journal of internal.medicine]*. 2007; 46:294–297.
492. Zhao ZX, Cai QX, Chong YT, et al. A meta-analysis of the treatment of severe chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology International*. 2010; 4(1):154.
493. Zhao SS, Tang LH, Dai XH, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir and adefovir in the treatment of chronic hepatitis B: A Systematic Review. *Virology Journal*. 2011;
494. Zhao SH, Liu EQ, Cheng DX, et al. Comparison of entecavir and adefovir for the treatment of chronic hepatitis B. *Braz.J Infect.Dis*. 2012; 16(1678-4391 (Electronic)):366–372.
495. Zhuang L, You J, Zhang YF, et al. Adefovir dipivoxil for treatment of lamivudine-resistant hepatitis B e antigen- positive chronic hepatitis B. *Hepatology International*. 2009; 3(1):133.

496. Zhuang L, You J, Yan SM, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for lamivudine-resistant HBeAg positive chronic hepatitis B: Results from 104 weeks antiviral treatment. *Hepatology International*. 2011; 5(1):109.
497. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B Virus Resistance to Nucleos(t)ide Analogues. *Gastroenterology*. 2009; 137(5):1593–1608.
498. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, et al. Quantification of HBsAg in nucleos(t)ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir or entecavir plus tenofovir in the BE-LOW study. *Journal of viral hepatitis*. 2012; 19:2.
499. Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, et al. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Gut*. 2012; (1468-3288 (Electronic)):
500. Zoutendijk R, Reijnders JGP, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011; 54(2):443–451.
501. Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, et al. Alt flares during entecavir treatment are associated with a favorable outcome in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2012; 56:378A.
502. Schulz-Hanke I. Comparison of entecavir and lamivudine up to 96 weeks for the treatment of patients with chronic hepatitis B. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2008; 46(4):332.
503. Chang T-T, Gish RG, De Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(10):1001–1010.
504. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012; 143(3):619–628.e1.
505. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2010; 52(6):791–799.
506. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M. Week 96 Resistance Surveillance for HBeAg Positive and Negative Subjects with Chronic HBV Infection Randomized to Receive Tenofovir DF 300 mg QD.
507. Snow-Lampart A, Chappell B, Sorbel J. Evaluation of potential virologic resistance in HBV polymerase among subjects with persistent viremia following up to 144 weeks of therapy with tenofovir DF. *EASL 45th Annual Meeting*; 14 kwiecień 2010; Vienna Austria. .
508. Snow-Lampart A, Kitrinou KM, Chappell BJ, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) detected following up to 192 weeks of treatment in subjects monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology*. 2010; 52:977A.
509. Marcellin P, Jenny Heathcote E, Corsa A, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg-chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2011; 54:480A.
510. Marcellin P, Buti M, Gane E. Six years of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical, and serological responses with no detectable resistance. *63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; 9 listopad 2012; Boston, MA. .
511. Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348(9):808–816.
512. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006; 131(6):1743–1751.
513. Yao GB. Management of hepatitis B in China. *Journal of Medical Virology*. 2000; 61(3):392–397.
514. Ha M, Zhang G, Diao S, et al. Rescue Therapy for Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B: Adefovir Monotherapy, Adefovir Plus Lamivudine or Entecavir Combination Therapy. *Internal Medicine*. 2012; (51):1509–1515.
515. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudine-resistant HBeAg- chronic hepatitis B patients: a 4-year study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 25(1):54–60.
516. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004; 126(1):91–101.
517. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2007; 45(2):307–313.
518. Chang T-T, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2005; 129(4):1198–1209.
519. Ryu HJ, Lee JM, Ahn SH, et al. Efficacy of adefovir add-on lamivudine rescue therapy compared with switching to entecavir monotherapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *J Med. Virol*. 2010; 82(11):1835–1842.

## 12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie PUBMED .....	9
Tabela 2.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library.....	10
Tabela 3.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE.....	12
Tabela 4.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych .....	13
Tabela 5.	Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej .....	14
Tabela 6.	Ilość badań włączonych i publikacji dodatkowych .....	15
Tabela 7.	Zestawienie badań i publikacji dodatkowych włączonych do analizy klinicznej.....	15
Tabela 8.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	16
Tabela 9.	Ocena wiarygodności kontrolowanych badań obserwacyjnych w skali NOS w populacji pacjentów HBeAg(-).....	45
Tabela 10.	Szczegółowe wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania adefowiru z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniu ADV-438 (Hadziyannis 2003) .....	46
Tabela 11.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego adefowiru z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniu ADV-438 (Hadziyannis 2003) – dane ciągłe.....	46
Tabela 12.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego lamiwudyny z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniach Tassopoulos 1999 i Chan 2007 .....	47
Tabela 13.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego lamiwudyny z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniach Tassopoulos 1999 i Chan 2007 – dane ciągłe.....	48
Tabela 14.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem w populacji HBeAg(-) w badaniu TDV-102 (Marcellin 2008) .....	48
Tabela 15.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem w populacji HBeAg(-) w badaniu TDV-102 (Marcellin 2008) – dane ciągłe.....	49
Tabela 16.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do zaniku HBV DNA .....	50
Tabela 17.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV z ADV w odniesieniu do średniej redukcji HBV .....	51
Tabela 18.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do normalizacji ALT .....	52
Tabela 19.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem ADV w odniesieniu do serokonwersji HBsAg.....	53
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem TDF w odniesieniu do zaniku HBV DNA .....	53
Tabela 21.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV z TDF w odniesieniu do średniej redukcji HBV .....	54
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETV względem TDF w odniesieniu do serokonwersji HBsAg.....	54
Tabela 23.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego entekawiru z lamiwudyną z badań ETV-027 i ETV-023.....	55
Tabela 24.	Szczegółowe bezpieczeństwo dla porównania bezpośredniego entekawiru z lamiwudyną w badaniach ETV-027 i ETV-023.....	56
Tabela 25.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania bezpośredniego adefowiru z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniu ADV-438 (Hadziyannis 2003).....	63
Tabela 26.	Szczegółowe bezpieczeństwo dla porównania bezpośredniego adefowiru z placebo w badaniu ADV-438 .....	63
Tabela 27.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego lamiwudyny z placebo w populacji HBeAg(-) w badaniach Tassopoulos 1999 i Chan 2007.....	69
Tabela 28.	Szczegółowe bezpieczeństwo dla porównania bezpośredniego lamiwudyny z placebo w badaniu Tassopoulos 1999 .....	69
Tabela 29.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego tenofowiru z adefowirem w populacji mieszanej w badaniu TDV-102 (Marcellin 2008).....	71

Tabela 30.	Szczegółowe bezpieczeństwo dla porównania tenofowiru z adefowirem w populacji mieszanej w badaniu TDF- 102/103.....	71
Tabela 31.	Wyniki analizy lekooporności dla entekawiru.....	73
Tabela 32.	Wyniki analizy lekooporności dla tenofowiru.....	73
Tabela 33.	Wyniki analizy lekooporności dla adefowiru.....	73
Tabela 34.	Wyniki analizy lekooporności dla lamiwudyny.....	74
Tabela 35.	Podsumowanie wyników analizy lekooporności AN.....	75
Tabela 36.	Porównanie punktów końcowych w populacji ogólnej (mieszanej pod względem statusu HBeAg) z lekooporności i bez lekooporności.....	75
Tabela 37.	Porównanie punktów końcowych w populacji HBeAg-ujemnej z lekooporności i bez lekooporności.....	76
Tabela 38.	Szczegółowe wyniki dla TDF w pacjentów bez lekooporności.....	76
Tabela 39.	Szczegółowe wyniki dla ADV w pacjentów bez lekooporności.....	77
Tabela 40.	Szczegółowe wyniki dla ETV w pacjentów bez lekooporności.....	78
Tabela 41.	Szczegółowe wyniki dla ADV w pacjentów z lekoopornością.....	79
Tabela 42.	Szczegółowe wyniki dla ETV w pacjentów z lekoopornością.....	80
Tabela 43.	Podsumowanie metodyki badań uwzględnionych przy ocenie nefrotoksyczności preparatów AN.....	81
Tabela 44.	Podsumowanie charakterystyki populacji w badaniach uwzględnionych przy ocenie nefrotoksyczności preparatów AN w zakresie populacji.....	81
Tabela 45.	Podsumowanie wyników w badaniach uwzględnionych przy ocenie nefrotoksyczności preparatów AN.....	83
Tabela 46.	Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov.....	91
Tabela 47.	Badania kliniczne w toku wg ISRCTN.....	97
Tabela 48.	Badania kliniczne w toku wg ClinicalTrialsRegister.eu.....	97
Tabela 49.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	99
Tabela 50.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań randomizowanych.....	102
Tabela 51.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań nierandomizowanych.....	103
Tabela 52.	Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych.....	104
Tabela 53.	Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych.....	104