

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

FINANSOWANIE BOCEPREWIRU W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Wersja 1.0



Kraków – kwiecień 2012



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: luty 2012 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] włączanie/wykluczanie badań do/z analizy, ocena wiarygodności badań, ekstrakcja wyników, obliczenia, analiza wyników, opracowanie tekstu APD

[REDACTED] korekta strategii wyszukiwania, przeszukiwanie baz danych, włączanie/wykluczanie badań do/z analizy, ocena wiarygodności badań, ekstrakcja wyników, obliczenia, analiza wyników, opracowanie tekstu APD

[REDACTED] opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie baz danych, włączanie/wykluczanie badań do/z analizy, ekstrakcja wyników, opracowanie tekstu APD

[REDACTED] przeszukiwanie baz danych, ekstrakcja wyników, opracowanie tekstu APD

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

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

Korekta językowa: [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:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Taśmowa
02-677 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

1. Cel analizy	8
2. Problem Zdrowotny	9
2.1. Definicja	9
2.2. Etiologia	9
2.2.1. Budowa i cykl rozwojowy HCV	9
2.3. Diagnostyka	12
2.3.1. Testy laboratoryjne	12
2.3.2. Biopsja wątroby	14
2.4. Epidemiologia	18
2.5. Drogi zakażenia i grupy wysokiego ryzyka	21
2.6. Historia naturalna choroby i rokowanie	21
2.7. Odpowiedź na leczenie	22
3. Wytyczne postępowania w przewlekłym WZW-C	25
3.1. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych	25
3.2. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV	26
3.3. Zalecenia NICE	28
3.4. Podsumowanie	28
4. Finansowanie leków przeciwwirusowych	30
4.1. Status refundacyjny	30
4.2. Rekomendacje finansowe	31
5. Charakterystyka Interwencji i potencjalnych komparatorów	34
5.1. Boceprewir (Victrelis)	34
5.2. Interferony pegylowane	36
5.2.1. Pegylowany interferon α 2a (Pegasys)	36
5.2.2. Pegylowany interferon α 2b (PegIntron, ViraferonPeg)	37
5.3. Rybawiryna	40
5.4. Telaprewir (Incivo)	42
6. Wstępna analiza kliniczna	45
6.1. Cel	45
6.2. Analiza kliniczna dla porównania BOC + PegIFN α + RBV vs PegIFN α + RBV	45
6.2.1. Charakterystyka odnalezionych badań	45
6.2.2. Analiza skuteczności	47
6.2.3. Analiza bezpieczeństwa	49

6.3.	Analiza kliniczna skuteczności BOC w populacji osób z całkowitym brakiem odpowiedzi (<i>null responders</i>) po wcześniejszej terapii podstawowej	50
6.3.1.	Charakterystyka subanalizy badania PROVIDE	50
6.3.2.	Analiza skuteczności	51
6.4.	Ocena wpływu czynników prognostycznych uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej	51
6.5.	Ocena zależności pomiędzy trwałą odpowiedzią wirusologiczną a występowaniem powikłań odległych	53
6.6.	Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej	55
6.6.1.	Skuteczność i bezpieczeństwo boceprewiru	55
6.6.2.	Wpływ czynników prognostycznych na uzyskanie odpowiedzi	55
6.6.3.	Wpływ SVR na występowanie powikłań odległych	56
6.7.	Ograniczenia wstępnej analizy klinicznej	56
7.	Koszty terapii	57
8.	Uzasadnienie wyboru komparatora	60
9.	Definiowanie problemu decyzyjnego	62
9.1.	Populacja docelowa	62
9.2.	Interwencja	62
9.3.	Komparatory	66
9.4.	Punkty końcowe	66
10.	Zakres oceny technologii medycznych	67
10.1.	Analiza kliniczna	67
10.2.	Analiza ekonomiczna	68
10.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	69
11.	Bibliografia	70
12.	Spis tabel	74
13.	Spis wykresów	75
14.	Aneks	76
14.1.	Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej	76
14.2.	Status refundacyjny	83

INDEKS SKRÓTÓW

AASLD	Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
anty-HCV	Przeciwciało skierowane przeciwko HCV (<i>Antibody Directed to HCV Antigens</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
BOC	Boceprewir
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CASL	Kanadyjskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą (<i>Canadian Association for the Study of the Liver</i>)
CI95%	95-procentowy przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EOT	Odpowiedź wirusologiczna na końcu okresu leczenia (<i>End of Treatment Response</i>)
EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>Early Virological Response</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IFN	Interferon

IFNα	Interferon α
IFNα2a	Interferon α 2a
IFNα2b	Interferon α 2b
NHS Scotland	System Ochrony Zdrowia w Szkocji (<i>National Health Service In Scotland</i>)
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie (<i>Not Significant</i>)
p	Wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p value</i>)
PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PegIFN	Pegylowany Interferon (<i>Pegylated Interferon</i>)
PegIFNα	Pegylowany interferon α (<i>Pegylated interferon α</i>)
PegIFNα2a	Pegylowany interferon α 2a (<i>Pegylated interferon α2a</i>)
PegIFNα2b	Pegylowany IFN α 2b (<i>Pegylated interferon α2b</i>)
RBV	Rybawiryna (<i>Ribavirin</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
rIFNα	Rekombinowany interferon α (<i>Recombinated interferon α</i>)
rIFNα2a	Rekombinowany interferon α 2a (<i>Recombinated interferon α2a</i>)
rIFNα2b	Rekombinowany interferon α 2b (<i>Recombinated interferon α2b</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (<i>Rybonucleic Acid</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>Rapid Virological Response</i>)
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SIGN	Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Wytycznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SPRINT-1	Akronim badania klinicznego

(Serine Protease Inhibitor Therapy-1)

- SVR** Trwała odpowiedź wirusologiczna
(Sustained Virologic Response)
- TID** Trzy razy na dobę
(ter in die)
- TVR** Telaprewir
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(World Health Organization)
- WZW-B** Wirusowe zapalenie wątroby typu B
(Hepatitis B)
- WZW-C** Wirusowe zapalenie wątroby typu C
(Hepatitis C)

1. CEL ANALIZY

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu przygotowania analizy oceny technologii medycznych dla terapii skojarzonej z zastosowaniem boceprewiru (BOC) dodanego do terapii skojarzonej pegylowanym interferonem α (PegIFN α 2b lub PegIFN α 2a) z RBV (RBV) w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW-C).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. wytyczne postępowania u chorych z przewlekłym WZW-C w Polsce i na świecie,
3. opcje terapeutyczne dostępne w Polsce w leczeniu przewlekłego WZW-C,
4. aktualną sytuację refundacyjną i dostępność leków stosowanych w przewlekłym WZW-C w Polsce,
5. wstępną analizę kliniczną ocenianej interwencji oraz alternatywnych terapii stosowanych w WZW-C,
6. wstępną ocenę kosztów poszczególnych opcji terapeutycznych,
7. rekomendacje agencji HTA na świecie w sprawie finansowania terapii w leczeniu WZW-C,
8. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać oceniane interwencje w ramach oceny technologii medycznych, wraz z uzasadnieniem,
9. proponowany zakres oraz metodykę analizy oceny technologii medycznych, wymaganych do wnioskowania o finansowanie ocenianych interwencji ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C to trwająca powyżej 6 miesięcy choroba wywołana przetrwałym zakażeniem HCV (*hepatitis C virus*), prowadząca do zmian martwiczo-zapalnych wątroby. [1] Szacuje się, że u ok. 75–85% osób zakażonych wirusem dochodzi do przejścia w przewlekłą formę choroby, która jest jedną z bezpośrednich przyczyn rozwoju marskości i niewydolności wątroby oraz pierwotnego raka wątrobowo-komórkowego. [2, 3]

Ostre zakażenie wątroby typu C jest w wielu przypadkach bezobjawowe, można jedynie stwierdzić niewielkie powiększenie wątroby, objawy żółtaczkowe występują zaledwie u ok. 20% chorych. Kryteriami rozpoznania **ostrego WZW-C** są:

- ekspozycja na zakażenie w ciągu ostatnich 4 miesięcy,
- udokumentowana serokonwersja w anty-HCV,
- obecność we krwi HCV RNA,
- aktywność ALT ≥ 10 -krotnie powyżej normy, przy czym udokumentowane są prawidłowe wartości w ciągu ostatnich 12 miesięcy. [1]

Podstawowymi kryteriami rozpoznania **przewlekłego WZW-C** są:

- obecność HCV RNA we krwi utrzymująca się przez ponad 6 miesięcy,
- zmiany zapalno-martwicze potwierdzone podczas biopsji wątroby, może występować również zwłóknienie wątroby. [1]

W praktyce rozróżnienie ostrego WZW-C od postaci przewlekłej jest bardzo trudne, i zazwyczaj do ostatecznego rozstrzygnięcia przyczynia się wynik biopsji wątroby. Obecność zwłóknień przemawia za zakażeniem przewlekłym, natomiast ustępowanie oznak zapalenia może świadczyć o przebytej ostrej infekcji. [1]

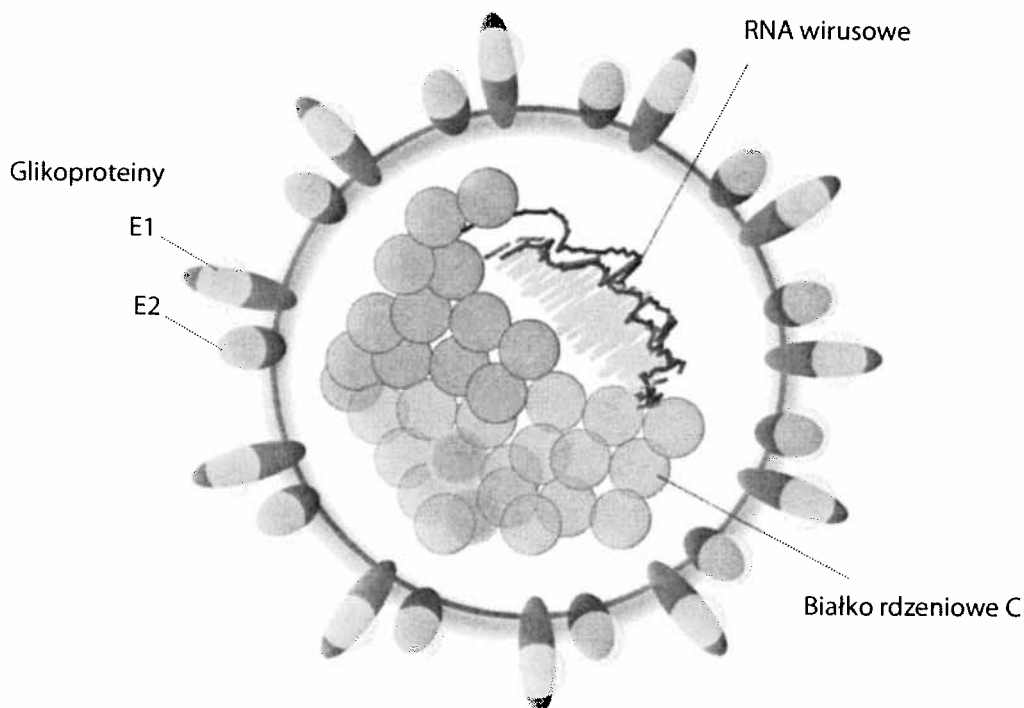
2.2. Etiologia

2.2.1. Budowa i cykl rozwojowy HCV

Czynnikiem etiologicznym WZW-C jest wirus HCV zaliczany do rodziny *Flaviviridae*. [4] Po raz pierwszy został wykryty w 1989 roku za pomocą metod biologii molekularnej, chociaż zapalenie wątroby typu nie A nie B zidentyfikowane zostało wcześniej. [5, 6] Wirus HCV ma budowę sfery o średnicy 30–60 nm, którego materiał genetyczny stanowi jednoniciowa, liniowa, dodatkowo spolaryzowana cząsteczka RNA zbudowana z ok. 9500 nukleotydów. [5, 7]

W skład elementów budulcowych wirusa wchodzi białko rdzeniowe C rdzenia, białka otoczkowe E1 i E2 będące glikoproteinami (Rycina 1). Materiał genetyczny wirusa koduje również informacje o białkach niestrukturalnych, takich jak: NS2, NS3, NS4A/B i NS5A/B biorących udział w replikacji cząsteczek wirusa. [6, 7] NS2 to białko zakotwiczone w błonie, uczestniczące w procesie przylegania cząsteczki wirusa do błony komórkowej. Białko NS3 posiada aktywność metaloproteiny zależnej od jonów cynku. Jej aktywność jest ściśle uzależniona funkcjonalnie od NS4A i uczestniczy w powstawaniu kompleksu replikazy, niezbędnego do namnażania się cząsteczek wirusowych. [7] Białko NS5A posiada region ISDR (*Interferon Sensitivity Determining Region*), który jest kluczowy dla wrażliwości wirusa na interferon. Interakcja interferonu z tym regionem powoduje zwiększenie aktywności RNA-zależnej kinazy białkowej PKC, która z kolei hamuje translację i syntezę białek komórkowych. Region ten jest więc miejscem docelowym działania przeciwwirusowego interferonów. [7]

Rycina 1.
Schemat budowy wirusa WZW-C [6]



Cykl replikacyjny wirusa przebiega wyłącznie w cytoplazmie komórek wątroby, dlatego niewłaściwym momentem jest asocjacja wirusa z odpowiednimi receptorami na powierzchni komórki docelowej, a następnie przejście do cytoplazmy. [5] Mechanizm molekularny cyklu rozwojowego HCV nie jest do końca poznany ze względu na brak modelu zwierzęcego oraz trudności w namnażaniu wirusa w warunkach laboratoryjnych. [7] Wyróżnia się następujące fazy w cyklu replikacyjnym wirusa:

1. Cząsteczka wirusa krążąca we krwi wiąże się z komórką docelową, w tym przypadku hepatocytom, poprzez peptyd kapsydowy E2 i receptor CD81 znajdujący się na powierzchni zakażonej komórki (istnieją przypuszczenia, że receptorem komórkowym dla wirusa może być receptor beta-LDL).

2. Następuje synteza prekursorowej poliproteiny o długości ok. 3000 aminokwasów kodowanej przez RNA wirusowe, która pod wpływem proteaz komórkowych ulega fragmentacji na białka wirusowe. Formowany jest kompleks replikazy (polimerazy RNA zależnej od RNA), który jest zasocjowany z wewnątrzkomórkowymi błonami. Następnie ma miejsce proces maturacji białek wirusowych.
3. Na matrycy dodatnio spolaryzowanej nici RNA syntezowana jest interfazowa nić o ujemnej polarności.
4. Produkowane są nowe, dodatnie nici RNA budujące cząsteczki wirusa.
5. Następuje upakowanie cząsteczek wirusa i ich uwolnienie z zakażonej komórki. [5, 7, 8]

2.2.2. Genotypy i mutacje wirusa

Rodzaje genotypów HCV

Genom HCV charakteryzuje się dużą zmiennością. Dotychczas opisano 6 różnych genotypów według klasyfikacji Simmonds'a (od 1 do 6), wśród których można wyodrębnić podtypy. Klasyfikacja ta opiera się na występowaniu różnic w sekwencji nukleotydów kodujących region wirusa NS5b. Gen NS5b koduje RNA-zależną polimerazę RNA, która odpowiedzialna jest za replikację wirusa. [7] Najbardziej rozpowszechnionymi genotypami wirusa w Europie i USA są: genotypy 1a, 1b, 2a, 2b i 3a. Niektóre genotypy, takie jak 1a, 2a, 2b występują powszechnie na całym świecie. Natomiast występowanie genotypów 4a, 5a, 6a jest zawężone do specyficznych regionów świata, takich jak południowa Afryka, Hong Kong i Egipt. [7, 9]

Genotyp wirusa jest ściśle związany z odpowiedzią na terapię przeciwwirusową. Zakażenie genotypem 1 rokuje słabszą odpowiedź na leczenie niż zakażenie genotypem 2 czy 3. Stwierdzono również, że zakażenie podtypem 1b wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia marskości i pierwotnego raka wątroby. [7]

HCV należy do wirusów silnie mutujących, co stanowi główną przeszkodę w stworzeniu skutecznej szczepionki. Obszarem o bardzo wysokiej zmienności jest region glikoproteinowej otoczki E2, określany jako HVR1. Uważa się, że właśnie w obrębie otoczki znajdują się epitopy rozpoznawane przez przeciwciała skierowane przeciwko cząsteczkom wirusa. Wysoka zmienność tego regionu daje wirusowi ochronę przed odpowiedzią immunologiczną, powoduje także przechodzenie infekcji w stan przewlekły. [7, 10]

Rozpowszechnienie genotypów HCV w Polsce

Odnaleziono 6 badań raportujących rozpowszechnienie genotypów HCV u dorosłych nosicieli w Polsce. W dwóch pracach uczestniczyli pacjenci zakażeni wirusem HCV, dwie inne przeprowadzono wśród chorych ze zdiagnozowanym przewlekłym WZW-C, w jednym badaniu uwzględniano pacjentów z ciężką hemofilią zakażonych HCV, natomiast w jednym opisywano populację dawców krwi zakażonych HCV. [11–16]

Wszystkie odnalezione prace wskazują jednoznacznie na największe rozpowszechnienie genotypu 1b, którego częstość wahała się od 70 do 80% w populacji ogólnej, natomiast wśród chorych na hemofilię była nieco niższa i wynosiła 59%. Kolejnym pod względem częstości występowania w populacji polskiej jest genotyp 3a, którym zakażonych jest od 3,4 do 26% chorych w populacji ogólnej oraz 27% chorych cierpiących na hemofilię. Rzadziej występują pozostałe genotypy. Rozpowszechnienie podtypu 1a szacuje się na 3 do 13%, natomiast podtypów 4c i 4d od 2,7 do 7%. Najrzadziej spotyka się w Polsce genotyp 2, którego rozpowszechnienie jest oceniane na 0–1% wszystkich zakażeń. Nie odnaleziono doniesień na temat występowania genotypów 5 lub 6 u chorych w populacji polskiej. Zakażenia mieszane stanowią od 2,7 do 8,7% wszystkich infekcji HCV (Tabela 1).

Badania przeprowadzone w Zakładzie Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” wykazały, że u 50% dzieci występuje zakażenie genotypem 1b, a u 40% genotypem 1a (Tabela 1). Różnica między genotypami, którymi zarażone są osoby młode, a genotypami występującymi u osób starszych może być tłumaczona odmiennymi drogami zakażenia u dorosłych i dzieci. [7]

Tabela 1.
Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów HCV w Polsce

Publikacja	Populacja	Wielkość próby	Rodzaj genotypu					
			1a	1b	2	3a	4c/d	Różne
Stańczak 1999 [11]	WZW-C	1385	12,6	80,3	1,0	3,4	2,7	bd
Brojer 2000 [12]	Nosiciele HCV	800	bd	72,5	bd	14,6	bd	8,7
Juszczak 2005 [14]	Przewlekłe WZW-C	466	87,3		12,7			
Brojer 2008 [13]	Dawcy krwi	74	2,7	70,0 ^a	0	20,2	5,4	2,7
Windyga 2008 [15]	Ciężka hemofilia A lub B	133	bd	58,6	bd	27	2	bd
Łapiński 2009 [16]	Nosiciele HCV	673	67		bd	26	7	bd
Nitkiewicz 2004 [7]	Dzieci zakażone HCV	bd	40	50	bd	bd	bd	bd

a) W tym 8% genotyp 1 bez podtypu.

2.3. Diagnostyka

2.3.1. Testy laboratoryjne

Testy wykrywające zakażenie HCV

Do wykrycia zakażenia HCV stosowane są dwa typy testów laboratoryjnych:

- serologiczne na obecność przeciwciał anti-HCV,
- molekularne (jakościowe i ilościowe), wykrywające komponenty wirusa – HCV RNA oraz znacznie rzadziej antygen rdzeniowy HCVcAg, umożliwiają również oznaczenie genotypu. [17]

Obecnie stosowanymi testami na obecność przeciwciał anti-HCV są testy immunoenzymatyczne (ELISA) III generacji. Wykrywają one przeciwciała średnio po 7–8 tygodniach od zakażenia. Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał może wskazywać na zakażenie wirusem, jednak przeciwciała są obecne we krwi nawet u pacjentów wyleczonych. Test ELISA może również dawać wyniki fałszywie negatywne, jeśli u pacjenta występuje obniżona odporność lub jest on poddawany hemodializie. [17]

Spośród dostępnych metod diagnostycznych testy molekularne charakteryzują się największą czułością, a ich pozytywny wynik jest potwierdzeniem zakażenia. HCV RNA jest wykrywalny już po 1-2 tygodniach, a HCVcAg 1-2 dni później. Metody jakościowe wykrywają RNA na poziomie 50 IU/ml, a w niektórych odmianach testu nawet od 10 IU/ml. Metody ilościowe pozwalają na oznaczenie kopii wirusa w zakresie od 30 IU/ml do 20 mln IU/ml. Najczęściej stosowanymi metodami do oznaczania jakościowego HCV RNA są: PCR oraz test rozgałęzionego DNA (bDNA). Do oznaczania ilościowego służy metoda PCR, a także amplifikacja mediowana przez transkrypcję (TMA). Testy ilościowe służą zarówno do diagnostyki, jak i do monitorowania odpowiedzi na leczenie. [18] HCV RNA może być wykrywane w surowicy krwi pacjenta, a także w komórkach wątroby i komórkach krwi obwodowej. [17]

Testy wykrywające uszkodzenie wątroby

Testy biochemiczne wykrywające zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST) są wyznacznikiem uszkodzenia wątroby, ale są mało specyficzne w stosunku do zakażenia wirusem HCV. W przewlekłym WZW-C przed wystąpieniem powikłań u ok. 30% chorych aktywność ALT jest prawidłowa. W przypadku negatywnego wyniku testu na przeciwciała HCV przy podwyższonym poziomie aktywności ALT należy wykonać bardziej szczegółowe badania diagnostyczne. [1] Testy na aktywność ALT i AST mają jedynie charakter pomocniczy. [19]

Interpretacja wyników testów laboratoryjnych

Diagnostyka WZW-C wymaga wykonania dwóch testów – serologicznego i molekularnego. Pozytywny wynik obu może wskazywać zarówno na ostrą, jak i przewlekłą formę zapalenia wątroby, w zależności od kontekstu klinicznego (np. niedawno wykrytego wzrostu poziomu ALT czy narażenia na zakażenie). Obecność przeciwciał anti-HCV i negatywny wynik testu na HCV RNA może świadczyć o ostrej infekcji HCV w okresie przejściowego braku RNA w surowicy lub o przewlekłej infekcji w jej początkowym stadium. Pozytywny wynik testu HCV RNA przy braku stwierdzonych przeciwciał jest zazwyczaj interpretowany jako wczesny etap ostrego zapalenia, jednak może również oznaczać przewlekłe zapalenie wątroby typu B u pacjenta z obniżoną odpornością. Różne wyniki testów mogą także wskazywać na fałszywy negatywny lub pozytywny wynik jednego z nich, dlatego w przypadku niejasności wskazane jest powtórzenie testów po 4–6 miesiącach (Tabela 2). [18]

Tabela 2.
Interpretacja wyników testów laboratoryjnych wykrywających infekcję WZW-C

Test na obecność przeciwciał anti-HCV	Test na obecność HCV RNA	Interpretacja wyniku
Pozytywny	Pozytywny	Ostre lub przewlekłe WZW-C, w zależności od kontekstu klinicznego
Pozytywny	Negatywny	Ostre WZW-C w okresie niskiej wiremii lub przewlekłe WZW-C w początkowym stadium
Negatywny	Pozytywny	Wczesna ostra infekcja WZW-C lub przewlekłe WZW-C u pacjenta z immunosupresją lub wynik fałszywie pozytywny
Negatywny	Negatywny	Brak infekcji WZW-C

2.3.2. Biopsja wątroby

Wykonanie biopsji wątroby jest zalecane u chorych, u których stwierdzono zakażenie HCV za pomocą testów laboratoryjnych. Biopsja umożliwia ocenę stopnia zwłóknienia wątroby, a także stłuszczenia i zmian autoimmunologicznych. [17] Badanie polega na pobraniu fragmentu tkanki wątroby, który następnie poddawany jest ocenie histopatologicznej. [20] Istnieją różne systemy oceny nasilenia zmian morfologicznych. Do najpopularniejszych należą: skala HAI (*Histological Activity Index*), zwana również skalą Knodell'a; zmodyfikowana skala HAI, zwana skalą Ishaka; uproszczona skala Scheuer'a oraz skala METAVIR. [21, 22]

Wynik biopsji jest przydatny do podjęcia decyzji o rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego. [19] Dokładność badania uzależniona jest zarówno od miejsca pobrania, jak i doświadczenia histopatologa. Ponadto do ograniczeń biopsji należy jej inwazyjność, a przez to ograniczona możliwość stosowania w przypadku monitorowania skuteczności leczenia. Wykonanie jej jednak jest bardzo przydatne, ponieważ nieinwazyjne techniki obrazowania wątroby, takie jak badanie USG czy rezonans magnetyczny, są uważane za mało wiarygodne w ocenie nasilenia zmian histopatologicznych w przewlekłym WZW-C. [17]

Skala Knodella

Skala Knodella umożliwia statystyczną analizę obrazów morfologicznych. Uwzględnia ona 4 kategorie zmian: martwicę kęsovą i przęsłową, nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików, intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych oraz włóknienie. [23, 24] Suma punktów z poszczególnych kategorii składa się na wskaźnik HAI, który wynosi maksymalnie 22 punkty. [22] Zmiana o co najmniej 4 punkty sugeruje pogorszenie lub poprawę obrazu morfologicznego wątroby. [25] System oceny punktowej jest nieciągły (0,1,3,4,5,6,10) (Tabela 3).

Skala Knodella została opracowana na podstawie badania o stosunkowo niedużej liczbie pacjentów, co stanowi jej ograniczenie. Uważa się również, iż takie parametry, jak stan zapalny i zwłóknienie narządu oraz martwica kęsowa i martwica przęsłowa powinny być oceniane oddzielnie. [22]

Tabela 3.
Schemat oceny zmian histologicznych według skali Knodella

Okołowrotna martwica ± martwica przęsłowa	pkt	Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików oraz ogniskowa martwica	pkt	Intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych	pkt	Włóknienie	pkt
brak	0	brak	0	brak	0	brak	0
łagodna martwica kęsowa	1	łagodne (ciałka kwasochłonne, zwyrodnienie balonikowe i/lub rozrzucone ogniska martwicy w <1/3 płacików lub guzków)	1	łagodna (komórki zapalne w <1/3 przewodów)	1	rozszerzanie się włóknienia wrotnego	1
umiarkowana martwica kęsowa (< 50% obwodu przewodów wrotnych)	3	umiarkowane (zlokalizowane w 1/3–2/3 płacików lub guzków)	3	umiarkowana (zwiększona odpowiedź zapalna w 1/3–2/3 przewodów)	3	pomostowe włóknienie (wrotno-wrotne lub wrotno-kawalne)	3
znacząca martwica kęsowa (> 50% obwodu przewodów wrotnych)	4	znaczne (zlokalizowane w >2/3 płacików lub guzków)	4	znacząca (gęste upakowanie komórek zapalnych w >2/3 przewodów)	4	marskość	4
umiarkowana martwica kęsowa oraz martwica przęsłowa	5						
znaczna martwica kęsowa oraz martwica przęsłowa	6						
martwica wielkoguzkowa	10						

Skala Ishaka – zmodyfikowana skala Knodella

Skala Ishaka jest modyfikacją skali Knodella, w której ocena poszczególnych cech dokonywana jest w sposób ciągły. Ponadto aktywność martwiczo-zapalna oraz nasilenie zwłóknienia są traktowane jako oddzielne kategorie. Martwica zlewna jest natomiast odrębną cechą aktywności martwiczo-zapalnej. Wynik dotyczący nasilenia zmian martwiczo-zapalnych może się wahać od 0 do 18 punktów, natomiast nasilenie zwłóknienia oceniane jest w przedziale od 0 do 6 punktów (Tabela 4). [22, 26]

Tabela 4.
Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych według skali Ishaka [22, 26]

Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych		pkt
Rozdzielne okołowrotne lub okołoprzegrodowe zapalenie (martwica kęsowa)		
Brak		0
Łagodne (ogniskowe, parę obszarów wrotnych)		1
Łagodne/umiarkowane (ogniskowe, większość obszarów wrotnych)		2
Umiarkowane (ciągłe dookoła <50% przewodów lub przegród)		3
Ciężkie (ciągłe dookoła >50% przewodów lub przegród)		4
Martwica zlewna		
Brak		0
Ogniskowa martwica zlewna		1
Strefa 3 martwicy w części obszarów		2
Strefa 3 martwicy w większości obszarów		3
Strefa 3 martwicy + okazjonalne pomostowanie wrotno-centralne		4
Strefa 3 martwicy + wiele pomostowań wrotno-centralnych		5
Pęcherzykowa lub wielkopęcherzykowa martwica		6
Ogniskowa (miejscowa) martwica lityczna, apoptoza i zapalenie ogniskowe		
Brak		0
Jedno ognisko lub mniej pod powiększeniem 10x		1
Dwa do czterech ognisk pod powiększeniem 10x		2
Pięć do dziesięciu ognisk pod powiększeniem 10x		3
Więcej niż dziesięć ognisk pod powiększeniem 10x		4
Zapalenie wrotne		
Brak		0
Łagodne, parę lub wszystkie obszary wrotne		1
Umiarkowane, parę lub wszystkie obszary wrotne		2
Umiarkowane/znaczące wszystkie obszary wrotne		3
Znaczące wszystkie obszary wrotne		4
Maksymalny wynik punktowy		18
Nasilenie zwłóknienia		pkt
Brak zwłóknienia		0
Rozszerzanie się zwłóknienia wrotnego w części obszarów wrotnych, z lub bez krótkiej włóknistej przegrody		1
Rozszerzanie się zwłóknienia wrotnego w większości obszarów wrotnych, z lub bez krótkiej włóknistej przegrody		2
Rozszerzanie się zwłóknienia wrotnego w większości obszarów wrotnych, okazjonalne wrotno-wrotne pomostowanie (p-p)		3
Rozszerzanie się zwłóknienia wrotnego obszarów wrotnych, znaczne wrotno-wrotne pomostowanie oraz wrotno-centralne (p-c)		4
Znaczne pomostowanie (p-p i/lub p-c) z okazjonalnymi guzkami (niepełna marskość)		5
Marskość, prawdopodobna lub pewna		6
Maksymalny wynik punktowy		6

Uproszczona skala Scheuera

Uproszczony system Scheuera polega na ocenie w skali 5-stopniowej (od 0 do 4) zaawansowania zapalenia (G, *grading*) oraz zwłóknienia (S lub F, *staging*). [17, 27, 28] W uproszczonej skali Scheuera stosuje się również ciągły system punktowy. Większa ilość punktów oznacza odpowiednio wysoką aktywność zapalną oraz rozległe zwłóknienie wątroby. Szczegółowe kryteria oceny przedstawiono poniżej (Tabela 5). [27, 28]

Tabela 5.
Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg zmodyfikowanej skali Scheuera [27, 28]

Aktywność zapalna (<i>grading</i>)		pkt
Brak zmian zapalnych w przestrzeniach wrotnych		0
Aktywność niewielka: skąpe nacieki w przestrzeniach wrotnych, mała aktywność zapalna śródzrazikowa, zachowane blaszki graniczne		1
Aktywność mierna: naciek zapalny miernego stopnia w przestrzeniach wrotnych, pojedyncze ogniska martwicy kęsowej, pojedyncze ogniska martwicy w zrazikach		2
Aktywność średnia: martwica kęsowa obejmująca mniejszość obwodu blaszki granicznej we wszystkich przestrzeniach wrotnych, aktywność zapalna i martwica umiarkowanego stopnia w zrazikach		3
Aktywność duża: martwica kęsowa obejmująca większość obwodu blaszki granicznej, dużego stopnia aktywność zapalna śródzrazikowa z tworzeniem martwicy mostkującej		4
Zasięg włóknienia (<i>staging</i>)		
Norma – pojedyncze włókna kolagenowe w przestrzeniach wrotnych		0
Włóknienie w obrębie przestrzeni wrotnych		1
Włóknienie okołowrotne i ewentualnie pojedyncze włóknienie przęsłowe z zachowaniem struktury zrazika		2
Obecność licznych przęseł włóknistych z zaburzeniem architektониki zrazików bez odczynu regeneracyjnego		3
Rozsiane włóknienie lub marskość		4
Maksymalny wynik punktowy		8

Skala METAVIR

Ocena zmian chorobowych w skali METAVIR polega na określeniu stopnia zwłóknienia wątroby zgodnie z 5-stopniową klasyfikacją (od 0 do 4) oraz stopnia aktywności martwiczo-zapalnej w 4-stopniowej klasyfikacji (od 0 do 3) (Tabela 6). [21]

Tabela 6.
Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR [21]

Stopień zwłóknienia		
Brak zwłóknienia		F0
Wrotne i okołowrotne zwłóknienia bez przegród		F1
Wrotne i okołowrotne zwłóknienia z rzadko występującymi przegradami		F2
Wrotne i okołowrotne zwłóknienia z wieloma przegradami		F3
Marskość wątroby		F4
Aktywność martwiczo-zapalna		

Brak aktywności	A0
Minimalna aktywność	A1
Umiarkowana aktywność	A2
Ciężka aktywność	A3

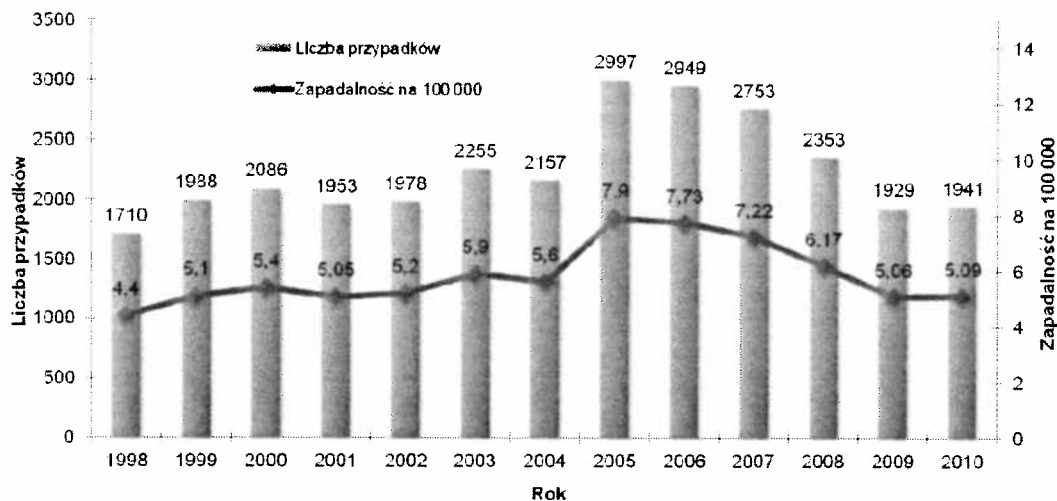
2.4. Epidemiologia

WZW-C jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób zakaźnych na świecie, przy czym jej rozpowszechnienie jest zmienne w zależności od regionu geograficznego. W krajach Afryki i rejonach zachodniego Pacyfiku występowanie wirusa jest zdecydowanie częstsze niż w Ameryce Północnej i Europie. [29] Według WHO na świecie żyje ok. 170 mln osób zarażonych wirusem HCV, co stanowi 3% całkowitej populacji, natomiast na terenie Europy wartość ta waha się od 2 do 5 milionów. [29] W Polsce odsetek osób, które stwierdzono przeciwciała anty-HCV wynosi około 1.9%, co odpowiada około 750 tys. osób mających kontakt z wirusem. Spośród tych osób około 31% (230 tys.) stwierdzono aktywne zakażenie. [30] Corocznie w Polsce diagnozuje się ok. 2 tys. nowych zachorowań (zapadalność w 2008 r. wynosiła 6,17/100 tys. osób). [1, 31]

Zachorowalność

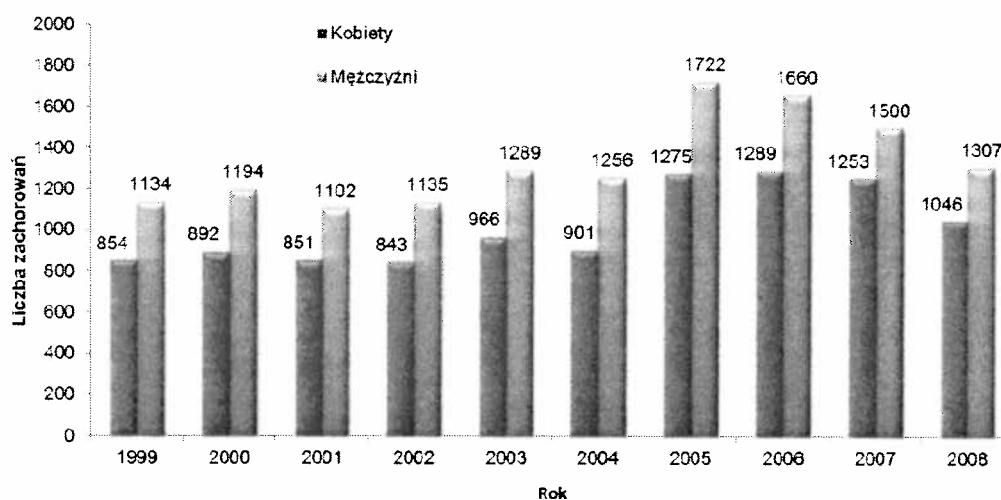
Zgodnie z rejestrem Państwowego Zakładu Higieny (PZH) liczba nowych zachorowań na WZW-C na przestrzeni lat 1998–2004 wahała się w granicach 1,7–2,3 tys., co odpowiadało zachorowalności na poziomie 4,4–5,9/100 tys. osób. [32] W 2005 roku odnotowano natomiast nagły wzrost liczby nowodiagnozowanych przypadków. Wskaźnik zachorowań w tym czasie wyniósł 7,1/100 tys., co stanowiło wzrost o 51% w stosunku do mediany wartości z lat 1999–2003 oraz o 39% w porównaniu z wynikiem uzyskanym w 2004 roku. [33] Związane to było najprawdopodobniej ze zmianą definicji przypadków chorób zakaźnych, wprowadzoną po wejściu Polski do Unii Europejskiej w 2004 roku, nasileniem działań Inspekcji Sanitarnej, jak również prowadzeniem kampanii społecznych upowszechniających wiedzę na temat WZWC i bezpłatnych badań diagnostycznych. [31] Po okresie wysokiej wykrywalności zakażeń, począwszy od 2006 roku obserwuje się stopniowy spadek zapadalności na WZW-C, która w 2010 roku wyniosła 5,1/100 tys. mieszkańców. W okresie od 1 stycznia do 15 marca 2011 roku liczba nowych zachorowań była o 6,5% mniejsza niż w analogicznym okresie 2010 roku (Wykres 1). [31–37]

Wykres 1.
Zapadalność na WZW-C w Polsce w latach 1999–2010

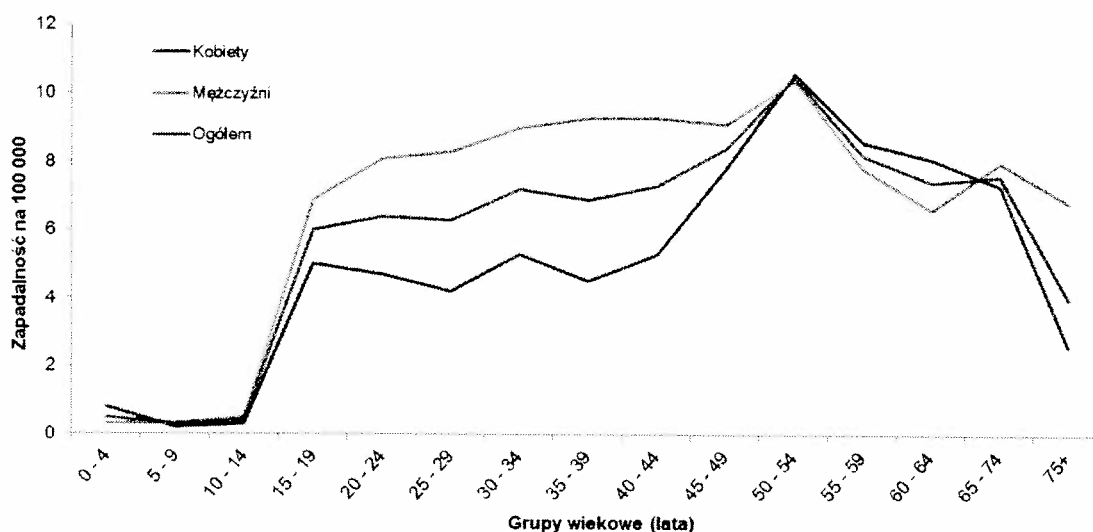


Zapadalność na WZW-C, jak i rozwój choroby do formy przewlekłej wykazuje zróżnicowanie w zależności od wieku i płci. W latach 1999–2008 obserwowano zdecydowanie wyższą zachorowalność wśród mężczyzn niż wśród kobiet (Wykres 2). Stosunek zapadalności kobiet do mężczyzn ulegał również wahaniom w poszczególnych grupach wiekowych. [31] Na podstawie danych z 2008 r. stwierdzono, że u mężczyzn w wieku od 20 do 44 lat zapadalność na WZW-C była o ponad 70% wyższa niż w analogicznej grupie kobiet. Poza tym przedziałem różnice w zależności od płci były już dużo mniejsze. Najwięcej zachorowań odnotowano u osób w wieku od 50 do 54 lat, przy czym dotyczyło to w równym stopniu mężczyzn i kobiet (Wykres 3). [31]

Wykres 2.
Liczba zachorowań wśród kobiet i mężczyzn na WZW-C ogółem w Polsce w latach 1999–2008



Wykres 3.
Zapadalność na WZW-C wśród kobiet i mężczyzn z uwzględnieniem wieku w 2008 roku



Śmiertelność

Pomimo korzystnej zmiany parametrów dotyczących zachorowań i zapadalności na WZW-C, w ostatnich latach nieprzerwanie odnotowuje się istotny wzrost umieralności z powodu przewlekłego WZW-C. W latach 2002–2008 liczba zgonów z powodu przewlekłego WZW-C zwiększyła się niemal dwukrotnie, z 86 do 150 przypadków rocznie. W tym samym czasie na stałym poziomie utrzymywała się liczba zgonów związanych z ostrą fazą choroby.

Ze względu na powolny rozwój zmian martwiczo-zapalnych wątroby i raka wątrobowokomórkowego, prowadzącego w efekcie do zgonu, przedstawione dane dotyczące śmiertelności mogą być efektem dużego odsetka zakażeń nierejestrowanych przed 1997 rokiem. Wraz z rozwojem diagnostyki, poprawą warunków sanitarnych w placówkach metodycznych oraz pojawianiem się coraz skuteczniejszych metod leczenia HCV, w perspektywie najbliższych kilkunastu lat spodziewany jest spadek liczby zgonów z powodu przewlekłego WZW-C. [31]

Tabela 7.
Liczba zgonów z powodu przewlekłego i ostrego WZW-C w Polsce w latach 2002-2008

Rok	Liczba zgonów z powodu przewlekłego WZW-C	Liczba zgonów z powodu ostrego WZW-C
2002	86	5
2003	106	10
2004	111	12
2005	108	6
2006	125	6
2007	128	4

Rok	Liczba zgonów z powodu przewlekłego WZW-C	Liczba zgonów z powodu ostrego WZW-C
2008	150	5

2.5. Drogi zakażenia i grupy wysokiego ryzyka

Do transmisji HCV dochodzi najczęściej drogą parenteralną (pozajelitową). Historycznie główną przyczyną większości zakażeń w Polsce były przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, lecz odkąd w 1992 roku wprowadzono obowiązkowy test na obecność przeciwciał anti-HCV u wszystkich dawców, a w 2002 roku na obecność RNA wirusa, ta droga przenoszenia HCV została niemal całkowicie wyeliminowana. [19] Obecnie w naszym kraju do zakażeń HCV dochodzi najczęściej w wyniku wykonywania procedur medycznych (pobieranie krwi, iniekcja, badanie endoskopowe, zabiegi operacyjne), szczególnie u osób z przewlekłymi chorobami, tj. hemofilia, przewlekła niewydolność nerek w okresie dializoterapii, choroby nowotworowe. W grupie ryzyka znajdują się również biorcy przeszczepów. Grupą szczególnej uwagi powinien być personel medyczny wykonujący powyższe zabiegi z wykorzystaniem igieł i narzędzi chirurgicznych. [19] Szczególnie narażone są osoby stosujące środki odurzające podawane dożylnie. Ponadto istnieje niewielkie ryzyko zakażenia wirusem drogą płciową, drogą okołoporodową (z matki na dziecko) oraz podczas zabiegów kosmetycznych. [29]

2.6. Historia naturalna choroby i rokowanie

WZW-C jest jednostką chorobową trudną do zdiagnozowania, gdyż w 70–80% przypadków jej rozwój przebiega bezobjawowo. Większość osób zakażona wirusem HCV nie jest świadoma nosicielstwa i pozostaje w stanie niezdiagnozowanym przez wiele lat. [2] W części przypadków pierwszym sygnałem WZW-C bywa zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. [38] Podczas trwania ostrego WZW-C istnieje możliwość samoczynnej eliminacji wirusa z organizmu, zdarza się to w 15–50% przypadków, natomiast u pozostałych osób zakażonych HCV rozwija się przewlekła forma choroby, która w konsekwencji zwiększa ryzyko wystąpienia zaawansowanego zwłóknienia wątroby, marskości wątroby, a nawet pierwotnego raka wątrobowokomórkowego. Odróżnienie ostrego WZW-C od formy przewlekłej jest w praktyce bardzo trudne. Ostateczne rozróżnienie może nastąpić po stwierdzeniu na wycinku biopsyjnym wątroby oznak włóknienia. [1, 2] Udowodnione zostało, że ryzyko wystąpienia przewlekłej postaci WZW-C, a także rozwoju zmian martwiczo-zapalnych wątroby uzależnione jest od czynników wirusowych, środowiskowych, a także od płci, wieku i charakterystyki indywidualnej osoby zakażonej. [2, 3]. Starszy wiek przyczynia się do zwiększenia ryzyka rozwoju przewlekłej formy choroby, co może być spowodowane mniejszą zdolnością układu immunologicznego do zwalczania stanów patologicznych w organizmie. [3] Czynnikiem środowiskowym zwiększającym ryzyko zaawansowanego zwłóknienia wątroby i marskości są: spożywanie alkoholu, palenie papierosów bądź ekspozycja na zanieczyszczenia środowiskowe. [3]

Częstość powikłań WZW-C różni się znacznie w zależności od strategii zbierania danych. W badaniach retrospektywnych, prowadzonych zwykle w ośrodkach akademickich, szacuje się, że w populacji chorych na przewlekłe WZW-C marskość wątroby rozwija się u 17–55 % pacjentów (średnio 42%), rak wątrobowokomórkowy u 1–23 % chorych, a zgon jako następstwo choroby wątroby u 4–15% osób. Z kolei wyniki badań prospektywnych wskazują, że marskość rozwija się u 7–16% (średnio 11%), rak wątrobowokomórkowy u 0,7–1,3%, a zgon z powodu choroby wątroby u 1,3–3,7%. Badania prospektywne charakteryzują się znacznie większą wiarygodnością od badań retrospektywnych, aczkolwiek ich ograniczeniem jest relatywnie krótki okres obserwacji, wahający się od 8 do 16 lat, co może być niewystarczające do prawidłowego oszacowania ryzyka rozwoju powikłań. [2]

W badaniu prospektywnym Niederau 1998, w którym uczestniczyło 838 pacjentów przez okres ok. 4 lat, wykazano, że WZW-C zwiększa śmiertelność jedynie u osób z marskością wątroby. Ryzyko zgonu pacjentów zakażonych HCV i z rozwiniętą marskością wątroby wzrasta prawie czterokrotnie w porównaniu z populacją ogólną. [39] Przyczyną zgonu częściej bywa niewyrównana marskość wątroby niż rak wątrobowokomórkowy. W przypadku wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby 5-letnia przeżywalność pacjentów zmniejsza się do 50%. [40]. Stwierdzono również, że rozwój raka wątroby występuje właściwie jedynie u pacjentów z marskością (1–4% przypadków rocznie). [41]

Przewlekłe WZW-C jest związane również z licznymi powikłaniami pozawątrobowymi. Wśród nich można wyróżnić dolegliwości dermatologiczne, hematologiczne, reumatologiczne oraz związane z nerkami. [42] Najpowszechniejszym powikłaniem jest krioglobulinemia (ok. 50% chorych), ale tylko u 25–30% pacjentów występują jej objawy kliniczne. [43]. Szacuje się, że u 70% chorych występuje przynajmniej jeden z objawów: osłabienie, ból mięśni, stawów, świąd skóry, parestezje, zespół suchości błon śluzowych, obniżony nastrój, objawy przypominające chorobę Reynauda. [1]

2.7. Odpowiedź na leczenie

Głównym celem leczenia przewlekłego WZW-C jest zapobieganie powikłaniom wątrobowym i zmniejszenie śmiertelności spowodowanej zakażeniem HCV. W codziennej praktyce klinicznej w ocenie skuteczności krótkoterminowej, a także do podejmowania decyzji odnośnie kontynuowania lub zmiany terapii, wykorzystywane są wskaźniki wirusologiczne, które definiują wystąpienie odpowiedzi na terapię. [18]

Odpowiedź na leczenie przeciwwirusowe określana jest w oparciu o pomiar HCV RNA w surowicy krwi w różnych odstępach czasowych, począwszy od momentu rozpoczęcia leczenia. Najważniejszym markerem skuteczności terapii jest trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), która oznacza brak wykrywalnej wirerii w surowicy krwi po 24 tygodniach od zakończenia leczenia przeciwwirusowego. Natomiast brak wirerii bezpośrednio po zakończeniu terapii określany jest jako wskaźnik wirusologiczny EOT. SVR pozwala przewidzieć długotrwałą skuteczność terapii, natomiast EOT jest stanem przejściowym, niezbędnym do wystąpienia SVR. W monitorowaniu odpowiedzi na terapię

stosowane są także inne markery, w tym: szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR), czyli niewykrywalny poziom wirerii w 4. tygodniu leczenia, oraz wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR), definiowana jako brak wirerii (pełna EVR) lub spadek wirerii $\geq 2 \log_{10}$ (częściowa EVR) w 12. tygodniu leczenia. [18, 44, 45]

Wystąpienie RVR pozwala na podjęcie decyzji o skróceniu leczenia dla genotypów 2 i 3, a także genotypu 1, jeśli wyjściowa wiremia była niska i wynosiła $< 600\,000$ IU/ml. Z kolei nieuzyskanie przez pacjenta EVR (częściowego lub całkowitego) stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy odnośnie wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). [18]

Niepowodzeniem terapeutycznym określa się stan, gdy wiremia jest nadal wykrywalna w 24. tygodniu leczenia, przy czym całkowite niepowodzenie terapeutyczne zdefiniowane zostało jako brak obniżenia wirerii HCV RNA o co najmniej $2 \log_{10}$ w stosunku do poziomu wyjściowego. Przełom wirusowy (*breakthrough*) polega natomiast na pojawieniu się HCV RNA w surowicy krwi w trakcie leczenia po uprzednim zaniku wirerii. Z kolei nawrót (*relapse*) jest definiowany jako pojawienie się wirerii po zakończeniu terapii. [18]

Poniżej przedstawiono definicje odpowiedzi wirusologicznych wg AASLD (Tabela 8). [18]

Tabela 8.
Rodzaje odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe

Rodzaj odpowiedzi	Definicja	Użyteczność kliniczna
Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR) (ang. <i>Rapid Virological Response</i>)	wiremia niewykrywalna w 4. tyg. leczenia	umożliwia podjęcie decyzji o skróceniu terapii dla zakażeń genotypami 2 i 3 oraz genotypem 1 przy niskiej wyjściowej wirerii
Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR) (ang. <i>Early Virological Response</i>)	spadek wirerii $\geq 2 \log_{10}$ lub wiremia niewykrywalna w 12. tyg. leczenia	pozwała przewidzieć wystąpienie/brak SVR
Pełna wczesna odpowiedź wirusologiczna (cEVR) (ang. <i>Complete Early Virological Response</i>)	wiremia niewykrywalna w 12. tyg. leczenia	–
Częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (pEVR) (ang. <i>Partial Early Virological Response</i>)	wiremia obniża się o $\geq 2 \log_{10}$ po 12. tyg. leczenia, ale jest nadal wykrywalna	–
Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (EOT) (ang. <i>End-Of-Treatment Response</i>)	wiremia niewykrywalna bezpośrednio po zakończeniu leczenia	–
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) (ang. <i>Sustained Virological Response</i>)	wiremia niewykrywalna w 24 tyg. po zakończeniu leczenia	pozwała przewidzieć długotrwałą odpowiedź na terapię
Przełom wirusologiczny (ang. <i>Virological Breakthrough</i>)	ponowne pojawienie się wirerii w czasie trwania terapii	–

Rodzaj odpowiedzi	Definicja	Użyteczność kliniczna
Nawrót (ang. <i>Relapse</i>)	ponowne pojawienie się wiremii po zakończeniu terapii	-
Brak odpowiedzi na terapię (ang. <i>Nonresponder</i>)	niewodzenie terapii, wiremia wykrywalna w 24. tyg. leczenia	-
Całkowity brak odpowiedzi na terapię (ang. <i>Null responder</i>)	obniżenie wiremii HCV RNA < 2 log ₁₀ po 24 tygodniach terapii	-

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRZEWLEKŁYM WZW-C

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono następujące opracowania zawierające wytyczne i rekomendacje dotyczące leczenia przewlekłego WZW-C:

- Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na 2011 rok [45],
- wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby (EASL) z roku 2011 [46],
- wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby (AASLD) z roku 2009 i 2011 [18, 47],
- brytyjskie wytyczne Royal College of Physicians of London i British Society of Gastroenterology z 2001 roku (wraz z aktualizacją z 2003 roku) [48, 49],
- wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2006 roku [50],
- konsensus opracowany przez Kanadyjskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby (CASL) z 2007 roku [44],
- zalecenia National Institute for Clinical Excellence (NICE) dotyczące terapii przewlekłego WZW-C za pomocą IFN α (pegylowanym i niepegylowanym) z roku 2004, terapii PegIFN α łagodnego przewlekłego WZW-C z roku 2007, a także uaktualnienia obu dokumentów z 2010 roku oraz wytyczne dotyczące stosowania boceprewiru u osób chorujących na WZW-C z genotypem 1 HCV [51–54],
- australijski model opieki nad dorosłymi pacjentami z infekcją WZW-C, opracowany dla National Council on AIDS, Hepatitis C and Related Diseases, przez ANCHARD Hepatitis C Committee i Clinical Trial and Research Committee (CTARC) 2003. [55]

Wytyczne specjalistycznych stowarzyszeń obejmują diagnostykę choroby, kryteria rozpoczęcia terapii, sposoby leczenia, potencjalne działania niepożądane oraz terapie komplementarne. W rekomendacji NICE oceniono kliniczną i ekonomiczną zasadność stosowania terapii PegIFN α + RBV w leczeniu przewlekłego WZW-C. Szczegółowy opis rekomendacji zawartych w poszczególnych opracowaniach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.1).

3.1. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych

Głównym celem terapii przewlekłego WZW-C jest eliminacja wirusa z krwi zakażonego (definiowane jako niewykrywalność wirusa w surowicy). Ma to na celu poprawienie jakości życia pacjenta, a także zmniejszenie ryzyka wystąpienia odległych powikłań, takich jak: marskość i niewydolność wątroby oraz rak wątrobowokomórkowy. [46, 47, 52, 55]

Decyzja o podjęciu leczenia przeciwwirusowego następuje po wykonaniu co najmniej dwóch różnych testów diagnostycznych na obecność we krwi pacjenta przeciwciał anti-HCV lub wirusowego RNA.

Większość wytycznych zaleca również potwierdzenie choroby wątroby poprzez wykonanie biopsji, zwłaszcza jeśli istnieje potrzeba oceny stopnia zwłóknienia. [18, 44, 46, 47, 49, 50, 55]

Wszystkie organizacje w leczeniu przewlekłego WZW-C zalecają terapię skojarzoną z zastosowaniem jednego spośród dwóch dostępnych preparatów PegIFN α (PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b) oraz RBV, niezależnie od rodzaju genotypu wirusa. [18, 44, 46, 47, 49, 50, 55] Jedynie AASLD oraz NICE w leczeniu pacjentów z genotypem 1 wirusa HCV zalecają dodanie do terapii podstawowej (PegIFN α 2a/PegIFN α 2b+RBV) boceprewiru (BOC) [47, 54] przy czym w rekomendacjach AASLD uwzględniono również możliwość dodania telaprewiru do terapii podstawowej (TVR). [47]

Przed rozpoczęciem terapii wszystkie wytyczne wskazują na konieczność określenia genotypu wirusa, jakim zakażony jest pacjent. Determinuje to długość trwania terapii oraz umożliwia ocenę szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie. Większość wytycznych w przypadku genotypu 1 oraz rzadziej występujących genotypów 4, 5 i 6 zaleca prowadzenie terapii podstawowej (PegIFN α 2a/PegIFN α 2b + RBV) przez 48 tygodni. EASL u pacjentów z genotypem 1 i 4 zaleca prowadzenie terapii podstawowej przez okres od 24 do 72 tyg., w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. W przypadku zastosowania terapii z wykorzystaniem inhibitorów proteaz AASLD rekomenduje leczenie pacjentów z genotypem 1 przez okres od 28 do 48 tyg. w przypadku schematu terapeutycznego polegającego na dodaniu boceprewiru do terapii podstawowej lub od 24 do 48 tyg. w przypadku schematu z wykorzystaniem telaprewiru. Terapia chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 zgodnie z większością wytycznych powinna trwać 24 tygodnie, natomiast wytyczne EASL długość jej trwania uzależniają od odpowiedzi pacjenta na leczenie. [18, 44, 46, 47, 49, 50, 55]

W przypadku, gdy w 24. tygodniu terapii (zaplanowanej na 48 tygodni) wiremia jest nadal wykrywalna, leczenie należy przerwać, ponieważ szansa na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusowej jest znikoma. Niektóre wytyczne (SIGN, konsensus CASL) dopuszczają możliwość skrócenia podstawowej terapii 24-tygodniowej do 12 lub 16 tygodni, a 48-tygodniowej do 24 tygodni, jeśli wiremia nie jest wykrywalna w 4. tygodniu od rozpoczęcia leczenia.

W przypadku koinfekcji WZW-C z HIV zalecana jest podstawowa terapia PegIFN α i RBV przez 48 tygodni. U pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją rybawiryny można zastosować monoterapię PegIFN α . [48, 49, 55] W marskości wątroby zalecane jest rozważenie podstawowej terapii dwulekowej, przy czym u pacjentów z niewyrównaną marskością należy rozważyć przeprowadzenie przeszczepu wątroby, natomiast leczenie oparte na interferonach należy rozpocząć od zmniejszonych dawek. [18]

3.2. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV

Zalecenia te są w większości spójne z zaleceniami AASLD. Jako kryterium rozpoczęcia terapii przewlekłego WZW-C uznano utrzymywanie się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Przed rozpoczęciem terapii

konieczne jest oznaczenie genotypu oraz wyjściowego poziomu wirēmii. W leczeniu zakażeń wywołanych wirusem o genotypie innym niż 1, a także dzieci bez względu na genotyp HCV, zalecana jest terapia skojarzona, dwulekowa PegIFN α (PegIFN α 2b lub PegIFN α 2a) i rybawiryną, która powinna zostać rozpoczęta możliwie najwcześniej. W przypadku gdy czynnikiem chorobotwórczym jest wirus o genotypie 1, u osób dorosłych powinno się prowadzić terapię trójlekową z zastosowaniem PegIFN α , RBV oraz inhibitora proteazy wirusowej, tj. boceprewiru lub telaprewiru.

Zalecenia nie faworyzują żadnego z dwóch dostępnych na rynku PegIFN α , przez co można uznać, iż są one traktowane równorzędnie. W leczeniu przewlekłego WZW-C schemat terapeutyczny dostosowuje się między innymi do odpowiedzi pacjenta w początkowej fazie leczenia, dlatego w trakcie jego trwania konieczne jest monitorowanie obecności HCV RNA we krwi.

Podstawowa terapia dwulekowa trwa 24 tygodnie w przypadku zakażenia genotypem 2 lub 3 lub 48 tygodni w przypadku zakażenia wirusem o genotypie 1 lub 4. Dopuszcza się skrócenie leczenia do 16 tygodni przy niskiej wyjściowej wirēmii, niewykrywalnej po 4 tygodniach u chorych zakażonych HCV o genotypem 2 lub 3 oraz do 24 tygodni u chorych zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 z niską wyjściową wirēmią, niewykrywalną w 4. tygodniu. Terapia powinna natomiast być wydłużona do 72 tygodni u chorych z genotypami 1 lub 4 HCV, u których wirēmia obniżyła się o co najmniej 2 log po 12 tyg. i zanikła po 24 tygodniach leczenia. W przypadku nawrotu choroby ponowna terapia może wynosić 24 lub 36 tygodni u chorych zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 oraz 48 lub 72 tygodnie u chorych zakażonych wirusem o genotypie 1 lub 4. Długość trwania ponownej terapii uzależniona jest od czasu trwania pierwszej terapii. Leczenie 48-tygodniowe stosuje się po niepowodzeniu terapii 24-tygodniowej, natomiast pacjenci po nieskutecznej terapii 48-tygodniowej kwalifikowani są do leczenia 72-tygodniowego pod warunkiem uzyskania zaniku HCV RNA w 12. tygodniu terapii II linii. [45] W przypadku przeciwwskazań lub działań niepożądanych związanych ze stosowaniem PegIFN α dopuszczalne jest zastosowanie innych, zarejestrowanych w Polsce interferonów w terapii dwulekowej (z rybawiryną) lub w monoterapii. U pacjentów z wyrównaną marskością wątroby stosuje się podstawową terapię dwulekową, trwającą 72 tygodnie. Skuteczne leczenie definiuje się jako brak HCV RNA w surowicy po zakończeniu terapii oraz po 24 tygodniach od zakończenia terapii. W przypadku nawrotu choroby zaleca się stosowanie innych preparatów IFN. [45]

Długość trwania terapii trójlekowej uzależniona jest również od odpowiedzi pacjenta, a także od wcześniejszej terapii przeciwwirusowej. Leczenie boceprewirem w każdym przypadku poprzedza się 4-tygodniowym cyklem terapii dwulekowej. Osoby dotychczas niepoddawane terapii, u których zarówno w 8., jak i 24. tyg. leczenia nie stwierdzono wirēmii, są leczone w sumie przez 28 tyg., z czego BOC podawany jest przez 24 tygodnie (tj. od 5. do 28. tygodnia). W przypadku, gdy w 8. tygodniu nie doszło do zaniku HCV RNA, a także u osób z suboptymalną odpowiedzią na wcześniejszą terapię przeciwwirusową, całkowity okres leczenia wynosi 48 tygodni, przy czym BOC powinno się podawać w sumie przez 32 tyg., począwszy od 5. do 36. tyg., po czym należy kontynuować terapię dwulekową przez pozostałe 12 tyg. Pacjenci z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub osoby z marskością wątroby powinny być leczone przez 48 tyg., w tym

od 5. do 48. tygodnia z wykorzystaniem terapii trójlekowej. W przypadku telaprewiru leczenie w każdym przypadku inicjuje się 12-tygodniową terapią trójlekową (TPV, PegIFN α oraz RBV), po czym następuje kontynuacja przy zastosowaniu terapii dwulekowej (PegIFN α oraz RBV). Czas trwania dwulekowej kontynuacji wynosi 12 tyg. u osób dotąd nieleczonych z negatywnym odczytem wirerii w 4. i 12. tyg. oraz 36 tyg., jeżeli w którymkolwiek z odczytów stwierdzono obecność HCV RNA, a także obligatoryjnie u osób z niepowodzeniem wcześniejszej terapii lub u pacjentów z marskością wątroby. Stosowanie TPV należy przerwać u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem osób z marskością wątroby, w przypadku gdy w 4. lub 12. tyg leczenia poziom wirerii wzrośnie ponad 1000 IU/L. [45]

3.3. Zalecenia NICE

Rekomendacje NICE dotyczą terapii złożonej PegIFN α + RBV w leczeniu łagodnej, umiarkowanej oraz ciężkiej postaci przewlekłego WZW-C. Podział ten jest dokonany na podstawie oceny wyniku biopsji wątroby pod kątem występowania zwłóknień i nekrotycznego zapalenia. NICE rekomenduje stosowanie terapii złożonej PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b oraz RBV we wszystkich stopniach ciężkości WZW-C. Jedynie w przypadku łagodnej postaci przewlekłego WZW-C decyzja o rozpoczęciu terapii lub też zastosowaniu strategii czujnego wyczekiwania (*watchful waiting*) do czasu aż choroba rozwinie się do umiarkowanej postaci powinna należeć do pacjenta. Dopuszczalne jest stosowanie monoterapii PegIFN α w przypadku nietolerancji RBV. Rekomendowany czas trwania terapii podstawowej to 48 tygodni w przypadku zakażenia HCV o genotypie 1, 4, 5 lub 6 oraz przy stosowaniu jest monoterapii. W przypadku chorych zakażonych wirusem o genotypie 2 lub 3 standardowy czas terapii skojarzonej wynosi 24 tygodnie. NICE dopuszcza skrócenie czasu terapii do 16 lub 24 tygodni (w zależności od genotypu) u pacjentów z szybką odpowiedzią wirusologiczną w 4 tyg. leczenia, którzy spełniają również dodatkowe kryteria, czyli: niski poziom wirerii w chwili rozpoczęcia terapii (≤ 800 tys. IU/ml) oraz niewykrywalny HCV RNA w 16. lub 24. tygodniu. Pacjenci zarażeni HCV i HIV mogą być poddani podstawowej terapii. [51–53]

W opublikowanych w ostatnim czasie wytycznych NICE zaleca stosowanie terapii trójlekowej polegającej na włączeniu boceprewiru do leczenia podstawowego u osób z wyrównaną funkcją wątroby cierpiących na WZW-C wywołane wirusem HCV o genotypie 1. Dodanie boceprewiru do leczenia podstawowego jest rekomendowane zarówno u pacjentów dotychczas nie leczonych przeciwwirusowo, jak również u osób, u których stwierdzono nieskuteczność wcześniejszego leczenia. Wytyczne NICE nie definiują czasu trwania terapii boceprewirem, która uwarunkowana jest stosowaniem wcześniejszego leczenia, obecnością marskości wątroby oraz dynamiką odpowiedzi na leczenie i została sprecyzowana w charakterystyce produktu leczniczego. [54]

3.4. Podsumowanie

W leczeniu przewlekłego WZW-C u pacjentów z genotypem innym niż 1 wszystkie wytyczne zalecają stosowanie terapii skojarzonej RBV oraz jednym z dwóch dostępnych PegIFN α (PegIFN α 2a lub

PegIFN α 2b). Oba preparaty PegIFN α traktowane są równorzędnie przez wytyczne praktyki klinicznej, a zatem decyzja odnośnie wyboru konkretnego leku pozostaje w gestii lekarza. W przypadku niepowodzenia terapii skojarzonej I linii można zastosować inny PegIFN α (np. PegIFN α 2a zamiast PegIFN α 2b) lub też interferony niepegylowane (rekombinowane, naturalny IFN α).

Najnowsze wytyczne, w tym NICE, AASLD oraz Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV, w przypadku dorosłych pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa zalecają stosowanie w pierwszej kolejności leczenia trójlekowego, polegającego na dodaniu boceprewiru do terapii podstawowej, przy czym w rekomendacjach AASLD oraz Polskiej Grupy Ekspertów HCV uwzględniono również możliwość dodania telaprewiru do terapii podstawowej. Według wytycznych oba inhibitory proteazy HCV mogą również stanowić alternatywę terapeutyczną dla pacjentów z genotypem 1 HCV, u których leczenie PegIFN α oraz RBV nie przyniosło oczekiwanych rezultatów lub nastąpił nawrót choroby. [45, 47, 56] Wymienione trójlekowe terapie skojarzone jako jedyne wykazały skuteczność w II linii leczenia po niepowodzeniu PegIFN α . [47] Pacjenci z nawrotem choroby lub częściową odpowiedzią na terapię z wykorzystaniem boceprewiru lub telaprewiru mogą ponownie otrzymać leczenie za pomocą tych środków terapeutycznych, przy czym należy ściśle monitorować poziom wirerii. U pacjentów z nietolerancją rybawiryny dopuszcza się stosowanie monoterapii interferonami pegylowanymi lub niepegylowanymi.

Większość odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego, z wyjątkiem wytycznych NICE, amerykańskich (AASLD) oraz Polskiej Grupy Ekspertów HCV, nie uwzględnia terapii z wykorzystaniem boceprewiru. Preparat ten został dopuszczony do obrotu zarówno w USA, jak i w Europie, jednakże na koniec grudnia 2011 roku tylko te dwa towarzystwa przygotowały i opublikowały aktualizacje wytycznych, uwzględniające nową grupę terapeutyczną.

4. FINANSOWANIE LEKÓW PRZECIWWIRUSOWYCH

4.1. Status refundacyjny

Terapia przeciwwirusowa dla pacjentów z przewlekłym WZW-C finansowana jest w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2011 roku, które weszło w życie 1 kwietnia 2011 roku. Aktualnie obowiązuje jeden wspólny TPZ dla wszystkich pacjentów z przewlekłym WZW-C, bez względu na stadium zaawansowania. [57]

Leczeniem w ramach TPZ objęci są pacjenci cierpiący na przewlekłe WZW-C powyżej 3. roku życia, u których stwierdzono obecność wirerii HCV RNA, mierzalny poziom przeciwciał anti-HCV, zmiany zapalne i włóknienie potwierdzone poprzez biopsję wątroby, a także obecność pozawątrobowych objawów zakażenia HCV. Z udziału w programie wykluczeni są chorzy z nadwrażliwością na produkty lecznicze stosowane w ramach programu, a także z przeciwwskazaniami do stosowania poszczególnych interferonów oraz osoby z niektórymi chorobami współistniejącymi (Tabela 32).

W ramach leczenia I linii pacjenci kwalifikowani są do terapii skojarzonej przy użyciu PegIFN α oraz RBV. U dzieci w wieku od 3 do 18 lat w ramach leczenia I linii stosuje się PegIFN α 2b w skojarzeniu z RBV, natomiast u dorosłych można stosować zarówno PegIFN α 2b, jak również PegIFN α 2a.

W sytuacji, gdy stosowanie PegIFN α nie jest możliwe z powodu stwierdzenia przeciwwskazań lub wystąpienia nietolerancji, dopuszcza się stosowanie interferonów niepegylowanych (rIFN α 2a lub rIFN α 2b) w skojarzeniu z RBV. U pacjentów od 3. do 18. roku życia, nieleczonych wcześniej przeciw WZW-C, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi można stosować rIFN α 2b z RBV. W szczególnych sytuacjach klinicznych, obejmujących pacjentów poddanych dializie, osoby przed i po przeszczepie narządów oraz chorych z przeciwwskazaniami do przyjmowania RBV, dopuszczalne jest stosowanie interferonów pegylowanych oraz interferonów rekombinowanych w monoterapii.

W przypadku nieskuteczności terapii I linii dopuszcza się stosowanie następujących opcji leczenia:

- PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b w skojarzeniu z RBV po stwierdzeniu nieskuteczności monoterapii rIFN α lub terapii skojarzonej rIFN α + RBV,
- rIFN α po stwierdzeniu nieskuteczności lub nietolerancji PegIFN α ,
- zamiana PegIFN (z α 2a na α 2b lub z α 2b na α 2a) po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia i/lub wystąpieniu progresji choroby.

Program terapeutyczny dopuszcza również stosowanie naturalnego IFN α u pacjentów po niepowodzeniu leczenia PegIFN α lub rIFN α z potwierdzoną zasadnością ponownej terapii, a także w przypadkach nietolerancji i zaawansowanego włóknienia lub wyrównanej marskości wątroby.

Długość trwania terapii skojarzonej PegIFN α + RBV uzależniona jest od genotypu wirusa HCV oraz uzyskania odpowiedzi wirusologicznej po 12 tygodniach. W przypadku, gdy czynnikiem etiologicznym jest wirus o genotypie 1 lub 4, czas trwania leczenia powinien wynosić:

- **24 tyg.** przy niskim wyjściowym poziomie wirēmii oraz niewykrywalnym HCV RNA po 4 i 24 tyg.,
- **48 tyg.** u pacjentów, u których stwierdzono zanik HCV RNA po 12 tyg.,
- **72 tyg.** u pacjentów, u których po 12 tyg. stwierdzono jedynie redukcję wirēmii o co najmniej 2 log₁₀ oraz zanik wirēmii po 24 tyg.

Chorzy, u których stwierdzono wirus o genotypie 2 lub 3, powinni być leczeni przez 24 tyg. Program terapeutyczny zaleca również stosowanie PegIFN α , niezależnie od genotypu wirusa, przez 48 tyg. u pacjentów z koinfekcją HIV lub HBV. U pacjentów z pozawątrobową manifestacją zakażenia lub stopniem włóknienia powyżej 2 terapię kontynuuje się do 48 tyg., niezależnie od wykrywalnej wirēmii.

W TPZ znajduje się również zapis, że okres leczenia za pomocą interferonów rekombinowanych oraz interferonu naturalnego powinien być zgodny z charakterystyką stosowanego produktu leczniczego.

4.2. Rekomendacje finansowe

Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące finansowania leków przeciwwirusowych u pacjentów z przewlekłym WZW-C wydane przez agencje oceny technologii medycznych w Polsce [58, 59], Wielkiej Brytanii [51–53], Szkocji [60–63], Kanadzie [64] i Australii (Tabela 9). [65–67]

Boceprewir

Trzy agencje HTA – NICE, NHS Scotland oraz CADH – rekomendują finansowanie boceprewiru w terapii skojarzonej z PegIFN α + RBV w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C z genotypem 1 HCV i wyrównaną czynnością wątroby. Agencja CADTH zaleca stosowanie pojedynczego cyklu leczenia o maksymalnej długości 44 tygodni, przy czym pozytywna rekomendacja została dodatkowo uwarunkowana obniżeniem kosztów leku oraz ograniczona do pacjentów bez koinfekcji HIV, z mierzalnym poziomem HCV w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz ze zdiagnozowanym zwłóknieniem wątroby. Zarówno NICE, NHS Scotland jak i CADTH rekomendują leczenie boceprewirem u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Telaprewir

Agencja NHS Scotland rekomenduje finansowanie telaprewiru ze środków publicznych w terapii skojarzonej z PegIFN α + RBV w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C z genotypem 1 HCV i wyrównaną czynnością wątroby, w tym osób z marskością wątroby. Telaprewir uzyskał pozytywną rekomendację zarówno u osób nowo zdiagnozowanych, jak i poddawanych wcześniejszej terapii opartej na interferonach. NICE oraz CADTH są obecnie w trakcie przygotowywania stanowiska dotyczącego zasadności finansowania telaprewiru ze środków publicznych. [68, 69]

Pegylowany interferon $\alpha 2a$

Wszystkie agencje HTA rekomendują finansowanie terapii skojarzonej PegIFN $\alpha 2a$ z RBV w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C, przy czym agencja NHS Scotland wskazuje, iż terapia powinna być prowadzona pod nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu tej choroby, w tym również u pacjentów leczonych ponownie. [60–63] Kanadyjska agencja CADTH rekomenduje terapię złożoną PegIFN $\alpha 2a$ (Pegasys®) u dorosłych pacjentów bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby. Rada Konsultacyjna przy AOTM rekomenduje finansowanie PegIFN $\alpha 2a$ (Pegasys®) w leczeniu przewlekłego WZW-C w ramach programu terapeutycznego dotyczącego leczenia przewlekłego WZW-C (Rozdział 4.1). [58, 59] Finansowanie PegIFN $\alpha 2a$ w ramach wykazu leków refundowanych uzyskało negatywną decyzję Rady Konsultacyjnej przy AOTM. [58] NICE oraz australijska agencja PBAC rekomendują terapię PegIFN $\alpha 2a$ bez dodatkowych ograniczeń. [67]

Pegylowany interferon $\alpha 2b$

Finansowanie terapii skojarzonej PegIFN $\alpha 2b$ z RBV jest rekomendowane przez wszystkie agencje HTA, z wyjątkiem agencji kanadyjskiej, która nie wydała rekomendacji w tej sprawie. Agencja NHS Scotland zaleca prowadzenie terapii pod nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu przewlekłego WZW-C, w tym również u pacjentów leczonych ponownie. [60, 62] Rada Konsultacyjna przy AOTM rekomenduje finansowanie PegIFN $\alpha 2b$ w ramach obowiązującego programu terapeutycznego dotyczącego leczenia przewlekłego WZW-C (Rozdział 4.1). [59] NICE oraz australijska agencja PBAC rekomendują terapię PegIFN $\alpha 2a$ bez dodatkowych ograniczeń. [66]

Rybawiryna

Finansowanie rybawiryny w leczeniu WZW-C jest rekomendowane przez agencje Polski, Wielkiej Brytanii, Szkocji oraz Kanady w skojarzeniu z jednym z PegIFN α . Również NHS Scotland akceptuje terapię RBV w skojarzeniu z interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym).

Tabela 9.
 Rekomendacje wybranych zagranicznych agencji oceny technologii medycznych dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C

Lek	AOTM	NICE	NHS SCOTLAND	CADTH	PBAC
Boceprewir	Brak rekomendacji	Zaakceptowany w genotypie 1 HCV u osób z wyrównaną funkcją wątroby dotychczas nieleczonych i po niepowodzeniu terapii [54]	Zaakceptowany w genotypie 1 HCV u osób z wyrównaną funkcją wątroby dotychczas nieleczonych i po niepowodzeniu terapii [70, 71]	Rekomendowany w genotypie 1 HCV u pacjentów z wyrównaną funkcją wątroby	Brak rekomendacji
Telaprewir	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Zaakceptowany w genotypie 1 HCV u osób z wyrównaną funkcją wątroby dotychczas nieleczonych i po wcześniejszym leczeniu [72, 73]	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji
PegIFNα2a	Rekomendowane finansowanie w ramach TPZ [59] Nierekomendowane w ramach WLR [58]	Rekomendowany w skojarzeniu z RBV [51–53]	Zaakceptowany pod nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu WZW-C [61, 63]	Rekomendowany w skojarzeniu z RBV, u pacjentów bez marskości lub z wyrównaną marskością wątroby [64]	Rekomendowany w skojarzeniu z RBV [67]
PegIFNα2b	Rekomendowane finansowanie w ramach TPZ [59]	Rekomendowany z skojarzeniu z RBV [51–53]	Zaakceptowany pod nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu WZW-C [60, 62]	Brak rekomendacji	Rekomendowany w skojarzeniu z RBV [66]
RBV (dodana do IFN)	Rekomendowane finansowanie w ramach TPZ [59]	Rekomendowana w skojarzeniu z PegIFN [51–53]	Zaakceptowana do leczenia w terapii złożonej z IFN (pegylowanym lub nie) [60–63, 74]	Rekomendowana w skojarzeniu z PegIFN [64]	Rekomendowana w skojarzeniu z PegIFN [66, 67]

5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorów

5.1. Boceprewir (Victrelis)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [75]

Mechanizm działania: Boceprewir (BOC) jest inhibitorem proteazy HCV NS3. W miejscu aktywnym NS3 proteazy boceprewir wiąże się kowalencyjnie (ale odwracalnie) z seryną w pozycji 139 (Ser 139) i poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV, co prowadzi do eliminacji wirusa. [75]

Wskazania do stosowania: preparat przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych, cierpiących na WZW-C o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby, dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Victrelis stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV. [75, 76]

Dawkowanie: preparat podawany doustnie z posiłkiem w dawce 800 mg 3 razy na dobę. Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby (Tabela 10). Terapię należy przerwać jeśli w 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >100 j.m./ml lub jeśli w 24. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [75]

Tabela 10.
Schemat dawkowania boceprewiru

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 8 tyg.	w 24 tyg.	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni	NIE	NIE	28 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα + RBV + BOC przez 24 tygodni (do 28. tygodnia)
	TAK	NIE	48 tygodni^a <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie • PegIFNα + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
Po niepowodzeniu terapii	NIE	NIE	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie • PegIFNα + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
	TAK	NIE	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNα + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNα + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie • PegIFNα + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)

Pacjenci z marskością wątroby i niereagujący na leczenie		
Nieleczeni i po wcześniejszym leczeniu	-	48 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNa + RBV przez 4 tygodnie, następnie • PegIFNa + RBV + BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) lub w przypadku złej tolerancji leczenia <ul style="list-style-type: none"> • PegIFNa + RBV + BOC przez 32 tygodnie a następnie PegIFNa + RBV przez ostatnie 12 tygodni

a) Schemat oceniano jedynie u pacjentów wcześniej leczonych, wykazujących późną odpowiedź na leczenie.

Działania niepożądane: do najczęstszych należą: zapalenie oskrzeli, zapalenie tkanki łącznej, opryszczka, grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zapalenie zatok, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, wole, niedoczynność tarczycy, zmniejszony apetyt, odwodnienie, hiperglikemia, hipertriglicydemia, hiperurykemia, niepokój, depresja, bezsenność, drażliwość, labilność emocjonalna, pobudzenie, zaburzenia libido, zmiany nastroju, zaburzenia snu, zawroty głowy, ból głowy, hipestezja, parestezje, omdlenia, amnezja, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, migrena, spontaniczne odczuwanie nieprzyjemnych zapachów, drżenie, zawroty głowy, suche oko, wysięk podsiatkówkowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, szумы uszne, kołatanie, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, kaszel, duszność, krwawienie z nosa, zatkanie nosa, ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, sapanie, biegunka, nudności, wymioty, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, zaburzenia smaku, ból brzucha, ból nadbrzusza, zaparcia, choroba refluksowa przełyku, guzki krwawnicze, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, dyskomfort odbytowo-odbytniczy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, niestrawność, wzdęcia, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia dotyczące zębów, łysienie, sucha skóra, świąd, wysypka, zapalenie skóry, wyprysk, rumień, nadmierne pocenie, nocne poty, obrzęk obwodowy, łuszczyca, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-palmkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne, ból stawów, ból mięśni, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból szyi, częstomocz, zaburzenia erekcji, astenia, dreszcze, zmęczenie, gorączka, objawy grypopodobne, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość śluzówek, ból, zmniejszenie masy ciała. [75]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, ciąża, jednoczesna terapia produktami leczniczymi, których metabolizm w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz których podwyższone stężenie osoczowe związane jest z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami (midazolam, triazolam, beprydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej, pochodne sporyszu – dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergotamina). [75]

Status rejestracyjny: 18 lipca 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu boceprewiru w leczeniu skojarzonym WZW-C pod nazwą handlową Victrelis na terenie całej Unii Europejskiej. [75, 76]

5.2. Interferony pegylowane

5.2.1. Pegylowany interferon α 2a (Pegasys)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L03AB11, lek immunostymulujący/cytokina, interferony. [77]

Mechanizm działania: PegIFN α 2a to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem polietylenowym. Pegasys posiada właściwości przeciwwirusowe charakterystyczne dla ludzkiego IFN α 2a. [77] IFN α są wytwarzane w trakcie procesów zapalnych przez leukocyty oraz fibroblasty. Należą do rodziny cytokin i wykazują właściwości przeciwwirusowe, cytotoksyczne i immunomodulujące. [78] Uczestniczą w hamowaniu procesu biosyntezy białek koniecznych do rozwoju patogenów wirusowych. IFN α nie mają zdolności zapobiegania zakażeniom wirusowym, ale dzięki aktywacji różnorodnych procesów metabolicznych w komórkach prowadzą do wytworzenia odpowiedzi przeciwwirusowej. [79]

Wskazania do stosowania: preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe WZW-C ze stwierdzonym HCV RNA, a także z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. Pegasys stosuje się w terapii skojarzonej z RBV lub w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do rybawiryny. Ponadto PegIFN α 2a zarejestrowany jest do stosowania w przewlekłym WZW-B. [77]

Dawkowanie i długość trwania terapii: w terapii WZW-C preparat podawany podskórnie, w dawce 180 mg raz na tydzień zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Leczenie terapią skojarzoną z RBV prowadzi się przez okres od 16–48 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta, natomiast czas trwania monoterapii wynosi 48 tygodni. U pacjentów z genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie, terapię powinno się prowadzić przez 72 tyg. [77]

Działania niepożądane: do najczęstszych działań niepożądanych należą: anoreksja, depresja, niepokój, bezsenność, ból głowy, zawroty, zaburzenia koncentracji, duszność, kaszel, biegunka, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie, świąd, suchość skóry, bóle mięśni i stawów, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, zakażenia o etiologii grzybiczej, wirusowej i bakteryjnej, małopłytkowość, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zaburzenia emocjonalne, zmiany nastroju, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenie, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, niewyraźne widzenie, ból i zapalenie oczu, zeskrótnienie spojówek, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagle zaczerwienienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyty nosa, ból gardła, wymioty, niestrawność, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej,

wysypka, potliwość, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, ból pleców, zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, impotencja, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała. Po wprowadzeniu preparatu do obrotu zaobserwowano również inne zdarzenia niepożądane, obejmujące: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, aplazja czerwonych krwinek, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia wzroku, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczkom interferonów, zaburzenia wyników badań czynności tarczycy. [77]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, noworodki i dzieci poniżej 3. roku życia (z uwagi na obecność alkoholu benzyloвого w składzie preparatu), współistniejące zakażenie HIV/HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh (chyba, że stężenie bilirubiny pośredniej było wywołane przez atazanawir i indynawir), niewyrównana marskość lub zaburzenia czynności wątroby, obciążenie ciężką chorobą serca, w tym niestabilną i niewystarczająco kontrolowaną chorobą serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy. [77]

Status rejestracyjny: 20 czerwca 2002 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegylowanej formy IFN α 2a w WZW-C pod nazwą handlową Pegasys na terenie całej Unii Europejskiej. Pozwolenie odnowiono 20 czerwca 2007 roku. [77]

Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited.

5.2.2. Pegylowany interferon α 2b (PegIntron, ViraferonPeg)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L03AB10, interferony. [80, 81]

Mechanizm działania: PegIFN α 2b to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem monometoksylopolietylenowym. PegIFN α 2b wykazuje właściwości przeciwwirusowe. [80, 81] IFN α są wytwarzane w trakcie procesów zapalnych przez leukocyty oraz fibroblasty. Należą do rodziny cytokin i wykazują właściwości przeciwwirusowe, cytotoksyczne i immunomodulujące. [78] Uczestniczą w hamowaniu procesu biosyntezy białek koniecznych do rozwoju patogenów wirusowych. IFN α nie mają zdolności zapobiegania zakażeniom wirusowym, ale dzięki aktywacji różnorodnych procesów metabolicznych w komórkach prowadzą do wytworzenia odpowiedzi przeciwwirusowej. [79]

Wskazania do stosowania: preparat został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, ze stwierdzonym HCV RNA, a także z wyrównaną marskością wątroby i/lub współistniejącym stabilnym zakażeniem HIV. Preparat może być także stosowany u dzieci ≥ 3 lat, które nie były wcześniej leczone. PegIFN α 2b stosuje się w terapii skojarzonej z RBV lub w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do przyjmowania rybawiryny. [80, 81]

Dawkowanie i długość trwania terapii w WZW-C: dorośli – preparat podawany podskórnie, w dawce 1,5 µg/kg mc na tydzień w terapii skojarzonej z RBV przez okres od 12–48 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta. Natomiast w monoterapii zalecana jest dawka 0,5 lub 1,0 µg/kg masy ciała na tydzień przez okres od 12–52 tygodni, w zależności od odpowiedzi wirusologicznej i innych czynników prognostycznych, takich jak wiek >40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe (Tabela 11). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania oraz długości czasu trwania terapii dostępne w ChPL. **Dzieci:** podawany podskórnie, w dawce 60 µg/m² pc na tydzień w skojarzeniu z RBV. Czas trwania terapii wynosi od 12–52 tygodni, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta na zastosowane leczenie. [80, 81]

Tabela 11.
Schemat dawkowania PegIFNa2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii

Leczenie skojarzone PegIFNa2b + RBV			Monoterapia PegIFNa2b		
Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFNa2b (µg)	Dawka dobową RBV (mg)	Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFNa2b (µg) (dla 0,5 µg/kg)	Pojedyncza dawka PegIFNa2b (µg) (dla 1,0 µg/kg)
<40	50	800	30–35	15	30
40–50	64	800	36–45	20	40
51–64	80	800	46–56	25	50
65–75	100	1000	57–72	30	64
76–80	120	1000	73–88	40	80
81–85	120	1200	89–106	50	100
86–105	150	1200	106–120	64	120
>105	150	1400	>120 ^a	–	–

a) Dawka dobierana indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta.

Działania niepożądane: dorośli: do najczęstszych należą: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, niedokrwistość, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, niedoczynność i nadczynność tarczycy, jądłowstręt, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, depresja, lęk, labilność emocjonalna, zaburzenia koncentracji, bezsenność, agresja, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu płciowego, niezwykle sny, płaczliwość, ból głowy, zawroty głowy, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, splątanie, nerwoból, osłabienie wrażliwości na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenia uwagi, drżenia, parestezje, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche

oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, dysfonia, krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, suche usta, dyspepsja, refluks żołądkowo-przelykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej języka i warg, krwawienia z dziąseł, zaparcia, wzdęcia, guzy krwawnicowe, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące zębów, hiperbilirubinemia, powiększenie wątroby, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, łuszczyca, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowato-plamkowa, zapalenie skóry, wysypka rumieniowata, wyprysk, poty nocne, nadmierne pocenie, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia dotyczące paznokci, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, zaburzenia czynności seksualnych, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, ból, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, zmniejszenie masy ciała. W populacji **dzieci** bardzo często obserwowano: niedokrwistość, leukopenię, neutropenię, ból głowy, zawroty głowy, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, nudności, łysienie, suchość skóry, ból stawów, ból mięśni, rumień w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, gorączkę, zeszywnienie, objawy grypopodobne, osłabienie, ból, złe samopoczucie, drażliwość, zmniejszenie wskaźnika wzrostu (zmniejszenie wzrostu i/lub masy ciała w stosunku do wieku). Pozostałe, rzadziej obserwowane działania niepożądane dostępne są w ChPL. [80, 81]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciężkie wyniszczające choroby zasadnicze, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie, ciężkie zaburzenia czynności lub niewyrównana marskość wątroby, choroby tarczycy niepoddające się leczeniu, padaczka i/lub zaburzenia OUN, pacjenci z koinfekcją HCV-HIV, z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh. U dzieci i młodzieży również występujące obecne lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [80, 81]

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegylowanej formy IFN α 2b w leczeniu przewlekłego WZW-C pod nazwą handlową PegIntron (w dniu 25 maja 2000 roku) oraz pod nazwą ViraferonPeg (w dniu 29 maja 2000 roku) na terenie całej Unii Europejskiej. Oba pozwolenia odnowiono w 2010 roku. [80, 81]

Podmiot odpowiedzialny: SP Labo (PegIntron), SP Europe ViraferonPeg).

5.3. Rybawiryna

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05A B04; leki działające bezpośrednio na wirusy; nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [82–87]

Mechanizm działania: rybawiryna to syntetyczny analog nukleozydu, który w warunkach *in vitro* wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Nieznany jest mechanizm działania rybawiryny w skojarzeniu z interferonami na wirusa HCV. Monoterapia RBV nie wpływa na eliminację wirusa HCV, czy też poprawę histologiczną po 6–12 miesiącach leczenia, jak i po 6 miesiącach od jego zakończenia. [82–87]

Wskazania do stosowania: preparat został zarejestrowany do leczenia osób cierpiących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wyłącznie jako element terapii skojarzonej z interferonem (PegIFN α 2a, PegIFN α 2b, IFN α 2a oraz IFN α 2b). Preparaty: Rebetol, Ribavirin Mylan, Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin BioPartners mogą być stosowane u dorosłych i dzieci ≥ 3 roku życia, natomiast preparat Copegus wyłącznie u osób dorosłych. [82–87]

Dawkowanie i czas trwania terapii: podawana doustnie, w dwóch dawkach podzielonych (rano i wieczorem), z posiłkiem. Dobowa dawka rybawiryny uzależniona jest od masy ciała pacjenta i dla preparatu podawanego wraz z PegIFN α 2b i IFN α 2b wynosi od 600–1200 mg, natomiast dla preparatu podawanego z IFN α 2a i PegIFN α 2a waha się od 800–1200 mg. Dodatkowo w przypadku PegIFN α 2a w doborze dawki uwzględnia się także genotyp wirusa. Czas trwania terapii wynosi od 24–48/52 tygodni (16–72 tyg. w przypadku rybawiryny podawanej z PegIFN α 2a) w zależności od genotypu wirusa i/lub odpowiedzi wirusologicznej, a w niektórych przypadkach również od innych czynników takich jak: wiek >40 lat, płeć męska, włóknienie z powstawaniem mostków. Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania dostępne są w ChPL. [82–87]

Działania niepożądane: w terapii skojarzonej z PegIFN α 2a i IFN α 2a do najczęściej raportowanych należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, opryszczka, niedokrwistość, małopłytkowość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, anoreksja, depresja, bezsenność, zmiany nastroju, zaburzenia emocjonalne, niepokój, agresja, nerwowość, zmniejszenie popędu płciowego, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, omdlenia, osłabienie, migrena, niedoczulica, przeczulica dotykowa, parestezje, drżenia, zaburzenia smaku, koszmary nocne, senność, zaburzenia ostrości wzroku, ból oczu, zapalenie oczu, zeskórnienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienia, duszność, kaszel, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosa i gardła, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, ból gardła, biegunka, nudności, ból brzucha, wymioty, niedokrwistość, utrudnienie połykania, owrzodzenie jamy ustnej, krwawienia z dziąseł, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, świąd skóry, suchość skóry, wysypka, wzmożone pocenie, łuszczyca, pokrzywka, wyprysk, zmiany skórne, nadwrażliwość na światło, nocne poty, bóle mięśni i stawów, ból pleców,

zapalenie stawów, osłabienie siły mięśniowej, bóle kości, ból karku, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśniowe, impotencja, gorączka, dreszcze, ból, osłabienie, zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, letarg, uderzenia gorąca, wzmożone pragnienie, zmniejszenie masy ciała. [82] Natomiast w terapii skojarzonej z PegIFN α 2b i IFN α 2b u **dorośli** do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, zakażenia bakteryjne (w tym posocznica), zakażenia grzybicze, grypa, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, opryszczka, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenia dróg moczowych, nieokreślone nowotwory, niedokrwistość, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia, niedoczynność i nadczynność tarczycy, jadłowstręt, hiperglikemia, hiperurykemia, hipokalcemia, odwodnienie, zwiększenie łaknienia, depresja, lęk, labilność emocjonalna, bezsenność, myśli samobójcze, psychoza, zachowanie agresywne, splątanie, pobudzenie, gniew, zmienność nastroju, niewłaściwe zachowanie, nerwowość, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego, niezwykle sny, płaczliwość, ból głowy, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia koncentracji, amnezja, osłabienie pamięci, omdlenia, migrena, ataksja, parestezje, dysfonia, utrata smaku, osłabienie wrażliwości na bodźce, nadwrażliwość na bodźce, wzmożone napięcie, senność, zaburzenie uwagi, drżenia, zaburzenie smaku, zaburzenie widzenia, niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, ból oka, nieprawidłowe widzenie, zaburzenia czynności gruczołów łzowych, suche oko, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, upośledzenie lub utrata słuchu, szum w uszach, ból ucha, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie i nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, krwawienia z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, ból gardła i krtani, suchy kaszel, biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, ból w prawym górnym podżebrzu, dyspepsja, zapalenie języka, zapalenie warg, rozdęcie brzuszne, krwawienia z dziąseł, luźne stolce, zaburzenia dotyczące zębów, zaparcia, wzdęcia, powiększenie wątroby, żółtaczkę, łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, łuszczyca, zaostrzenie łuszczyca, wyprysk, nadwrażliwość na światło, wysypka grudkowato-plamkowa, wysypka rumieniowata, poty nocne, nadmierne pocenie, zapalenie skóry, trądzik, czyrak, rumień, pokrzywka, zaburzenia dotyczące skóry, wybroczyny, nadmierna potliwość, zaburzenia struktury włosów, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból w kończynach, częste oddawanie moczu, wielomocz, zmiany w moczu, brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, zaburzenia miesiączkowania, bolesne miesiączki, bóle piersi, zaburzenia dotyczące jajników, zaburzenia dotyczące pochwy, impotencja, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia erekcji, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczuwanie, pragnienie, zmniejszenie masy ciała. U **dzieci** bardzo często obserwowano: zakażenia wirusowe, zapalenie gardła, niedokrwistość, neutropenię,

niedoczynność tarczycy, jądłowstręt, zwiększenie/zmniejszenie łaknienia, depresję, bezsenność, labilność emocjonalną, ból głowy, zawroty głowy, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, wymioty, biegunkę, nudności, łysienie, wysypkę, ból stawów, ból mięśni, ból kostno-mięśniowy, zapalenie/odczyn/rumień/ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączkę, objawy grypopodobne, osłabienie, złe samopoczucie, drażliwość, zmniejszenie wskaźnika wzrostu (zmniejszenie wzrostu i/lub masy ciała w stosunku do wieku). Pozostałe działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu rybawiryny dostępne są w ChPL. [83–87]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciąża, laktacja, ciężka choroba serca, w tym niestabilna lub niepoddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, zaburzenia czynności wątroby (Child-Pugh B lub C), niewyrównana marskość wątroby, hemoglobinopatia (np. talasemia, anemia sierpowata), jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów w skali Child-Pugh (nie dotyczy Ribawirin Mylan – w ChPL zalecana jedynie ostrożność), a także pozostałe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem interferonów. [82–87] Dodatkowymi przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny są: ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze, przewlekła niewydolność nerek, pacjenci z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min i/lub pacjenci poddawani hemodializie. U dzieci i młodzieży również występujące obecnie lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [83–87]

Status rejestracyjny: dnia 7 maja 1999 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację rybawiryny na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Rebetol do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2b i IFN α 2b. Począwszy od 31 marca 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu otrzymywały preparaty generyczne takie jak: Ribawirin Teva, Ribawirin Teva Pharma B.V., Ribawirin BioPartners, Ribawirin Mylan. Natomiast w dniu 5 kwietnia 2007 roku zgodę na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski otrzymała rybawiryna Copegus do leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C w terapii skojarzonej z PegIFN α 2a i IFN α 2a. [82–87]

Wytwórca: Schering-Plough (Rebetol) Teva (Ribawirin Teva Pharma B.V. Ribawirin Teva), Biopartners (Ribawirin BioPartners), Penn Pharmaceutical Services (Ribawirin Mylan), Roche Polska (Copegus).

5.4. Telaprewir (Incivo)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: nie przydzielono [88]

Mechanizm działania: Telaprewir (TVR) jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3 – enzymu kluczowego w procesie replikacji wirusa. [88]

Wskazania do stosowania: preparat przeznaczony jest do leczenia osób dorosłych, cierpiących na WZW-C o genotypie 1, z wyrównaną chorobą wątroby dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Incivo stosuje się wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV. [88]

Dawkowanie: preparat podawany doustnie z posiłkiem w dawce 750 mg co 8 h (łącznie 2 250 mg/dobę). Aby uniknąć niepowodzenia leczenia, nie należy zmniejszać dawki ani przerywać podawania Incivo. Czas trwania terapii uzależniony jest od odpowiedzi wirusologicznej, wcześniejszej terapii oraz obecności marskości wątroby. Terapię należy przerwać, jeśli w 4. lub 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >1000 j.m./ml lub jeśli w 24. lub 36. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [88]

Tabela 12.
Schemat dawkowania telaprewiru [88]

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 4 tyg.	w 12 tyg.	
Pacjenci bez marskości wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	NIE	NIE	24 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 12 tygodni (do 24. tygodnia)
	TAK	TAK	48 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
	NIE	TAK	
	TAK	NIE	
Pacjenci z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi	Bez względu na wynik		48 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
Pacjenci z marskością wątroby			
Nieleczeni i po nawrocie choroby	Bez względu na wynik		48 tygodni • PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie • PegIFN α + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)

Działania niepożądane: do najczęstszych należą: kandydoza jamy ustnej, niedokrwistość, trombocytopenia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, hiperurykemia, hipokaliemia, zaburzenia smaku, omdlenie, nudności, biegunka, wymioty, zylaki odbytu, ból odbytnicy, świąd odbytu, krwawienie z odbytnicy, szczelina odbytu, hiperbilirubinemia, świąd skóry, wysypka, wyprysk, obrzęk twarzy, wysypka złuszcząca, obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie smaku. Obserwowano także nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych z co najmniej umiarkowanym nasileniem (stopień ≥ 2), takie jak: zwiększenie stężenia kwasu moczowego, stężenia bilirubiny, stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia lipoprotein małej gęstości, stężenia kreatyniny oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, całkowitej liczby limfocytów oraz stężenia potasu. [88]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, jednoczesne podawanie substancji metabolizowanych przez cytochrom CYP3A i których zwiększone stężenie w osoczu

związane jest z występowaniem ciężkich i/lub zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (np.: alfuzosyna, amiodaron, beprydyl, chinidyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina, lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, syldenafil, doustnie midazolam lub triazolam, tadalafil), jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwyrtmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie, jednoczesne podawanie produktu z aktywatorami cytochromu CYP3A, (np. rafampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, fenytoina, fenobarbital). [88]

Status rejestracyjny: w dniu 19 września 2011 roku Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu telaprewiru w leczeniu skojarzonym WZW-C pod nazwą handlową Incivo na terenie całej Unii Europejskiej. [89]

6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

6.1. Cel

Celem wstępnej analizy klinicznej było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy oraz szacunkowej ilości i jakości źródeł danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej zawierającej boceprewir dodany do PegIFN α z RBV.

Na etapie przeszukania baz informacji medycznej na potrzeby APD nie odnaleziono opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych bądź metaanaliz) dotyczących oceny terapii polegającej na dodaniu boceprewiru do leczenia opartego na interferonie pegylowanym u pacjentów z przewlekłym WZW-C. W związku z brakiem wiarygodnych przeглядów systematycznych wstępną analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o odnalezione badania pierwotne.

6.2. Analiza kliniczna dla porównania BOC + PegIFN α + RBV vs PegIFN α + RBV

6.2.1. Charakterystyka odnalezionych badań

Zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dodania boceprewiru do terapii podstawowej u pacjentów z przewlekłym WZW-C, zakażonych genotypem 1 wirusa. W dwóch badaniach (SPRINT-1, SPRINT-2) populację stanowili chorzy uprzednio niepoddani leczeniu przeciwko WZW-C za pomocą IFN, natomiast w pozostałych pracach włączano pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (P05685, RESPOND-2). Liczebność próby wahała się od 202 (P05685) do 1099 pacjentów (SPRINT-2), natomiast łącznie we wszystkich pracach wzięło udział 2225 pacjentów. W tabeli poniżej (Tabela 13) zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań klinicznych włączonych do analizy.

Pacjenci w ramach terapii podstawowej otrzymywali PegIFN α 2b (RESPOND-2, SPRINT-1, SPRINT-2) lub PegIFN α 2a (P05685) w dawce 1,5 μ g/kg na tydzień, oba w skojarzeniu z RBV w dawkach 600-1400 mg/dobę (RESPOND-2, SPRINT-2, P05685) lub 800-1400 mg/dobę (SPRINT-1). Boceprewir podawano w dawce 800 mg trzy razy na dobę. Włączone badania różniły się liczbą i rodzajem porównywanych schematów terapeutycznych (Tabela 14), przy czym w każdym z nich obecna była grupa stosująca terapię podstawową przez 48 tygodni i dodany do niej boceprewir przez 44 tygodnie, (PR4/PRB44) a także grupa kontrolna, w ramach której podawano terapię podstawową przez 48 tygodni (PR48). W każdym z badań po zakończeniu okresu leczenia (28 do 48 tygodni) prowadzono obserwację trwającą od 24 do 44 tygodni (Tabela 13).

Wszystkie badania stanowiły randomizowane próby kliniczne, z których trzy (P05685, RESPOND-2, SPRINT-2) przeprowadzono w reżimie podwójnego zaślepienia, natomiast jedna zaprojektowana została według schematu otwartej próby. Forma publikacji pozwalała na pełną ocenę wiarygodności trzech odnalezionych badań. Dwa spośród nich (RESPOND-2, SPRINT-2) otrzymały wysoką ocenę w skali Jadad (4 punkty na 5 możliwych), natomiast jedno (SPRINT-1) – ocenę średnią (3 punkty na 5 możliwych) (Tabela 13).

Tabela 13.
Charakterystyka badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej

Charakterystyka	Badanie			
	P05685 ^a	RESPOND-2	SPRINT-1	SPRINT-2
Charakterystyka populacji				
Liczebność	201	404	520	1099
Populacja	WZW-C genotyp 1	WZW-C genotyp 1	WZW-C genotyp 1	WZW-C genotyp 1
Wcześniejsza terapia	TAK	TAK	NIE	NIE
Charakterystyka interwencji				
Rodzaj stosowanego IFN	PegIFNa2a	PegIFNa2b	PegIFNa2b	PegIFNa2b
Schemat w grupie kontrolnej	PR48	PR48	PR48	PR48
Schematy z BOC ^b	PR4/PRB44	PR4/PRB44 PR4/PRB32 + PR12	PRB28 PRB48 PR4/PRB24 PR4/PRB44	PR4/PRB44 PR4/PRB24 + PR20
Okres leczenia + okres obserwacji [tyg.]	48 + 24	36–48 + 24–36	28–48 + 24	28–48 + 24–44
Ocena wiarygodności				
Randomizacja	TAK	TAK	TAK	TAK
Podwójne zaślepienia	TAK	TAK	NIE	TAK
Jadad	-	4/5	3/5	4/5

a) Rodzaj publikacji uniemożliwiający pełną ocenę wiarygodności, b) opis poszczególnych schematów znajduje się w Tabeli 14.

Tabela 14.
Charakterystyka schematów terapeutycznych zawierających boceprewir

Badanie	Schemat	Opis schematu
P05685	PR4/PRB44	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa2a + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNa2a + RBV + BOC przez 44 tyg. 3. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
RESPOND-2	PR4/PRB44	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa2a + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNa2a + RBV + BOC przez 44 tyg. 3. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
	PR4/PRB32 + PR12	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNa2b + RBV + BOC przez 32 tyg. 3. Następnie w zależności od odpowiedzi wirusologicznej: <ul style="list-style-type: none"> • okres obserwacji trwający 36 tyg., gdy niewykrywalny HCV RNA w 8. tyg. leczenia, • PegIFN-alfa2b+RBV+PLC przez kolejnych 12 tyg., następnie 24-tygodniowy okres obserwacji, gdy HCV RNA wykrywalny w 8. tyg., ale przy niewykrywalny w 12. tyg. leczenia
SPRINT-1	PR4/PRB24	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa2a + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNa2a + RBV + BOC przez 24 tyg. 3. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
	PR4/PRB44	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa2a + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNa2a + RBV + BOC przez 44 tyg. 3. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
	PRB28	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa2a + RBV + BOC przez 24 tyg. 2. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
	PRB48	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa2a + RBV + BOC przez 48 tyg. 2. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
SPRINT-2	PR4/PRB44	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa2a + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNa2a + RBV + BOC przez 44 tyg. 3. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
	PR4/PRB24 + PR20	<ol style="list-style-type: none"> 1. PegIFNa2b + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) 2. PegIFNa2b + RBV + BOC przez 24 tyg. 3. Następnie w zależności od odpowiedzi wirusologicznej: <ul style="list-style-type: none"> • okres obserwacji trwający 46 tyg., gdy niewykrywalny HCV RNA pomiędzy 8. a 24. tyg. leczenia, • PegIFN-alfa2b+RBV przez kolejnych 20 tyg., następnie 24-tygodniowy okres obserwacji, gdy HCV RNA wykrywalny pomiędzy 8. a 24. tyg. leczenia.

6.2.2. Analiza skuteczności

W każdym z badań wykazano, że dodanie boceprewiru do terapii opartej na PegIFNa2b + RBV zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR niezależnie od zastosowanego schematu podawania boceprewiru (Tabela 15). W populacji nieleczonej uprzednio interferonami zaobserwowano zależność pomiędzy czasem stosowania boceprewiru a prawdopodobieństwem uzyskania SVR, które wynosiło około 55% (od 54% do 56%) w grupach leczonych nie dłużej niż 28 tygodni oraz około 70% (od 67%

do 75%) dla schematów zakładających leczenie boceprewirem przez 44–48 tygodni. SVR po dodaniu boceprewiru do terapii podstawowej w ramach II linii leczenia po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami uzyskano u 59% do 65% pacjentów, w zależności od stosowanego schematu (Tabela 15).

Boceprewir dodany do terapii opartej na PegIFN α 2b + RBV i podawany w ramach schematów PR4/PRB44, PR4/PRB24 + PR20 oraz PR4/PRB32 + PR12 redukuje ryzyko wystąpienia nawrotu wirerii w porównaniu z terapią podstawową (PR48). Przewagę leczenia zawierającego boceprewir nad terapią podstawową w zapobieganiu nawrotom wirerii zaobserwowano zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak również u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (Tabela 15). Nie stwierdzono przewagi terapii zawierającej boceprewir nad terapią podstawową w przypadku schematów zakładających leczenie nie dłuższe niż 28 tygodni, tj. PR4/PRB24 oraz PRB28 (Tabela 15).

Tabela 15.

Wyniki analizy skuteczności boceprewiru dodanego do terapii złożonej PegIFN α + RBV w porównaniu ze schematem PR48

Schemat leczenia w grupie badanej	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RB [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
		BOC + PR	PR48		
SVR					
PR4/PRB24	NIE	58/103 (56)	39/104 (38)	1,50 [1,11; 2,03]	6 [4; 19]
PRB28	NIE	58/107 (54)	39/104 (38)	1,45 [1,07; 1,96]	6 [4; 29]
PR4/PRB24 + PR20	NIE	233/368 (63)	137/363 (38)	1,68 [1,44; 1,96]	4 [4; 6]
PR4/PRB32 + PR12	TAK	95/162 (59)	17/80 (21)	2,76 [1,78; 4,29]	3 [3; 4]
PR4/PRB44	NIE	77/103(75)	39/104 (38)	1,99 [1,52; 2,62]	3 [3; 5]
	NIE	242/366 (66)	137/363 (21)	1,75 [1,51; 2,04]	4 [3; 5]
	TAK	107/161 (66)	17/80 (21)	3,13 [2,02; 4,84]	3 [2; 4]
	TAK	86/134 (64)	14/67(21)	3,07 [1,90; 4,98]	3 [2; 3]
PRB48	NIE	69/103 (67)	39/104 (38)	1,79 [1,35; 2,37]	4 [3; 7]
Nawrót wirerii					
PR4/PRB24	NIE	18/75 (24)	12/50 (24)	1,00 [0,53; 1,89]	NS
PRB28	NIE	24/80 (30)	12/50 (24)	1,25 [0,69; 2,27]	NS
PR4/PRB24 + PR20	NIE	24/257 (9)	39/176 (22)	0,42 [0,26; 0,67]	8 [6; 18]
PR4/PRB32 + PR12	TAK	17/111 (15)	8/25 (32)	0,48 [0,23; 0,98]	NS

Schemat leczenia w grupie badanej	Wcześniejsze leczenie IFN	Liczebność n/N (%)		RB [CI _{95%}]	NNT [CI _{95%}]
		BOC + PR	PR48		
PR4/PRB44	NIE	2/67 (3)	12/50 (24)	0,12 [0,03, 0,53]	5 [3; 12]
	NIE	24/265 (9)	39/176 (22)	0,41 [0,26, 0,65]	8 [5; 17]
	TAK	11/95 (12)	7/21 (33)	0,35 [0,15, 0,79]	5 [3; 170]
	TAK	14/121 (12)	8/25 (32)	0,36 [0,17, 0,77]	5 [3; 79]
PRB48	NIE	5/71 (7)	12/50 (24)	0,29 [0,11; 0,78]	6 [4; 27]

6.2.3. Analiza bezpieczeństwa

W ramach wstępnej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono porównanie schematu PR4/PRB44 z grupą kontrolną (PR48). Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wszystkich schematów zostanie przeprowadzona w ramach pełnej analizy klinicznej, w oparciu o przegląd systematyczny.

Wybór schematu PR4/PRB44 do wstępnej analizy bezpieczeństwa został podyktowany faktem, iż oceniany był on we wszystkich odnalezionych badaniach, a ponadto czas podawania BOC był w nim stosunkowo długi. Jedynie PRB48 zakładał dłuższy o 4 tygodnie okres stosowania BOC, jednakże schemat ten nie został ujęty we wskazaniach rejestracyjnych oraz był oceniany tylko w jednym badaniu, przez co dostępne dla niego wyniki obejmują znacznie mniejszą liczebnie próbę.

Przeprowadzona na etapie wstępnej analizy klinicznej kumulacja ilościowa wykazała, iż leczenie według schematu PR4/PRB44 zwiększało w sposób istotny statystycznie prawdopodobieństwo wystąpienia:

- działań niepożądanych ogółem (3 RCT; RR = 1,02 [1,003; 1,03])
- ciężkich działań niepożądanych (3 RCT; RR = 1,57 [1,10; 2,25]),
- anemii (4 RCT; RR = 1,71 [1,48; 1,98]),
- neutropenii (3 RCT; RR = 1,66 [1,03; 2,65]),
- hemoglobinemii <8,5 g/dl (3 RCT; RR = 3,18 [1,83; 5,52]),
- działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (4 RCT; RR = 1,84 [1,36; 2,50]).

Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy schematami w odniesieniu do ryzyka zgonu (3 RCT; RR = 0,56 [0,13; 2,34]) oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych (4 RCT; RR = 1,80 [0,85; 3,81]).

Tabela 16.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania schematu PR4/PRB44 ze schematem PR48

Działania niepożądane	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [CI _{95%}]	NNH
		PR4/PRB44	PR48		
AE ogółem	3	659/661 (100%)	500/510 (96%)	1,02 [1,003; 1,03]	61 [33; 481]
Ciężkie AE	3	86/(13%)	42/510(8%)	1,57 [1,10; 2,25]	21 [12; 85]
Przerwanie leczenia z powodu AE	4	112/764 (15%)	70/614 (12%)	1,80 [0,85; 3,81]	NS
Modyfikacja dawki z powodu AE	4	306/764 (40)	150/614 (24)	1,84 [1,36; 2,50]	4 [3; 10]
Zgon	3	3/661 (<1)	4/510 (<1)	0,56 [0,13; 2,34]	NS
Anemia	4	378/764 (49)	180/681 (26)	1,71 [1,48; 1,98]	4 [3; 6]
Neutropenia	3	166/603 (27)	101/534 (19)	1,66 [1,03; 2,65]	8 [4; 57]
Hemoglobina <8,5 g/dL	3	61/630 (10)	16/547 (3)	3,18 [1,83; 5,52]	15 [11; 26]

6.3. Analiza kliniczna skuteczności BOC w populacji osób z całkowitym brakiem odpowiedzi (*null responders*) po wcześniejszej terapii podstawowej

Zidentyfikowano jedno badanie kliniczne (PROVIDE) oceniające skuteczność dodania boceprewiru do terapii podstawowej u pacjentów z przewlekłym WZW-C, po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej.

6.3.1. Charakterystyka subanalizy badania PROVIDE

Badanie PROVIDE stanowi jednoramienną, wielośrodkową próbę kliniczną rekrutującą pacjentów, którzy otrzymywali terapię podstawową (PegIFN α + RBV) w ramach wcześniejszych, randomizowanych badań klinicznych i nie uzyskali odpowiedzi SVR. W ramach badania PROVIDE przeprowadzono oddzielną analizę skuteczności na subpopulacji pacjentów po całkowitym niepowodzeniu wcześniejszej terapii podstawowej (*null responders*) zdefiniowanym jako obniżenie wirami HCV RNA o mniej niż 2 log₁₀ po 12. tygodniach leczenia. [90] Przeanalizowano łącznie 48 osób spełniających kryterium całkowitego braku odpowiedzi, które uprzednio brały udział w badaniach randomizowanych III fazy SPRINT-2 (N = 37) oraz RESPOND-2 (N = 11) i otrzymywały terapię podstawową w ramach grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci po 4-tygodniowym podstawowym leczeniu inicjującym otrzymywali trójlekową terapię skojarzoną zawierającą BOC 800 mg TID, PegIFN α 2b w dawce 1,5 μ g/kg m.c./tydz. oraz rybawirynę w dawce od 600 do 1400 mg/dzień w zależności od masy ciała. Po zakończeniu farmakoterapii pacjenci byli obserwowani przez kolejne 24 tygodnie w celu określenia odsetka osób z SVR. [90]

6.3.2. Analiza skuteczności

Po zastosowaniu terapii trójlekowej polegającej na dodaniu BOC do leczenia podstawowego odpowiedź SVR stwierdzono u 38% pacjentów z całkowitą nieskutecznością uprzedniej terapii dwulekowej. W tej samej subpopulacji odsetek EOT wynosił 47%, natomiast nawrót wirerii wystąpił u 16% pacjentów (Tabela 17). [90]

Tabela 17.
Wyniki analizy skuteczności BOC u pacjentów po całkowitym niepowodzeniu terapii podstawowej

Rodzaj odpowiedzi	Liczebność (N)	Liczba zdarzeń (n)	Odsetek zdarzeń (%)
EOT	43	20	47%
SVR	42	16	38%
Nawrót	3	19	16%

6.4. Ocena wpływu czynników prognostycznych uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej

W przeglądzie systematycznym wydanym przez EASL (Kau 2008) dokonano identyfikacji potencjalnych czynników mogących mieć wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), równoważnej z powodzeniem terapii przeciwwirusowej. Czynniki te można podzielić na wirusologiczne, demograficzne, histologiczne i biochemiczne. [91]

Do parametrów wirusologicznych należą:

- Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR) – czyli obniżenie wirerii poniżej progu detekcji do 4. tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Jest uznawana za najważniejszy, korzystny czynnik predykcyjny skuteczności terapii przeciwwirusowej. Odsetek pacjentów z RVR, u których dochodzi następnie do wykształcenia SVR niezależnie od genotypu HCV, jest bardzo wysoki i wynosi 88%, 86% oraz 86%, odpowiednio dla genotypów 1, 2 i 3. Uzyskanie RVR w przypadku leczenia za pomocą terapii opartej na PegIFN α stanowi ponadto kryterium skrócenia terapii. [92]
- Genotyp wirusa HCV – jest jednym z ważniejszych czynników predykcyjnych skuteczności terapii interferonami rIFN α . W przypadku zastosowania terapii o tym samym czasie trwania, chorzy zakażeni genotypem 1, 4, 5 lub 6 mają mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania SVR niż chorzy z pozostałymi genotypami (tj. 2 lub 3). Istnieją również dane sugerujące, że korzystniejszą odpowiedź wykazują pacjenci zakażeni genotypem 2 niż chorzy z genotypem 3.
- Wyjściowa wiremia – jest ważnym czynnikiem w przewidywaniu skuteczności terapii. Niska wyjściowa wiremia (< 600 000–800 000 IU/ml) jest związana z większą szansą uzyskania SVR, niezależnie od genotypu wirusa, jakim zarażony jest pacjent.

- Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR) – wykazano, że uzyskanie spadku wirēmii o $\geq 2 \log_{10}$ po 12 tyg. leczenia jest ściśle związane z uzyskaniem SVR po terapii trwającej 24 lub 48 tygodni. [93]

Do **czynników demograficznych** należą:

- Pochodzenie etniczne – wykazano, że u Afroamerykanów prawdopodobieństwo uzyskania SVR jest mniejsze niż w populacji kaukaskiej. Azjaci natomiast wykazują lepszą odpowiedź na terapię w porównaniu z rasą białą. Mechanizm wpływający na zależność powodzenia terapii od rasy nie został dotychczas poznany.
- Płeć – nie stwierdzono jednoznacznej korelacji między płcią a szansą uzyskania SVR.
- Wiek – wykazano korelację między wiekiem pacjenta a prawdopodobieństwem uzyskania SVR. Najlepszą odpowiedź na terapię przeciwwirusową wykazują pacjenci poniżej 40–45 lat.
- Waga pacjenta – stwierdzono wpływ otyłości na rozwój choroby. Wykazano, że wysokie wartości BMI są negatywnie skorelowane z uzyskaniem SVR, podczas gdy niska waga wyjściowa pacjenta (≤ 75 –80 kg) zwiększa szansę powodzenia terapii w przypadku wszystkich genotypów wirusa. Dostępne dane nie są jednak jednoznaczne, gdyż odnaleziono również badania, w których nie stwierdzono zależności pomiędzy masą ciała a prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi wirusologicznej.
- Polimorfizm genetyczny – istnieją dowody naukowe sugerujące wpływ ekspresji niektórych genów (np. ISG, receptorów kinazy, HFE) na powodzenie terapii przeciwwirusowej. Informacje te wymagają jednak przeprowadzenia dalszych badań w celu ich jednoznacznego potwierdzenia.
- Spożycie alkoholu – sugeruje się, że może istnieć związek pomiędzy spożywaniem alkoholu a prawdopodobieństwem uzyskania SVR, jednak w celu jednoznacznego potwierdzenia tej informacji konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Do **czynników histologicznych** zaliczamy:

- Zmiany histopatologiczne – zaawansowane zwłóknienie wątroby oraz marskość wątroby są związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi na terapię przeciwwirusową.
- Stłuszczenie wątroby – stłuszczenie wątroby związane jest z mniejszą szansą uzyskania SVR.
- Poziom żelaza wątrobowego – nie stwierdzono jednoznacznej korelacji pomiędzy poziomem żelaza wątrobowego a uzyskaniem SVR.

Parametry biochemiczne:

- Poziom aminotransferazy – nie stwierdzono jednoznacznie zależności pomiędzy wyjściowym poziomem aminotransferazy a szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej.
- Inne czynniki biochemiczne – stwierdzono, że inne czynniki biochemiczne, takie jak podniesiony poziom ferrytyny czy oporność na insulinę, mogą mieć negatywny wpływ na uzyskanie SVR.

6.5. Ocena zależności pomiędzy trwałą odpowiedzią wirusologiczną a występowaniem powikłań odległych

Większość dostępnych badań RCT dotyczących terapii przeciwko WZW-C zaprojektowana została do oceny parametrów wirusologicznych, które należą do zastępczych punktów końcowych (surogatów). Wnioskowanie na temat skuteczności interwencji w oparciu o surogaty możliwe jest pod warunkiem, że istnieje związek pomiędzy wystąpieniem surogatu a redukcją ryzyka powikłań odległych, mających bezpośredni wpływ na jakość życia lub śmiertelność.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano dwie prace ukierunkowane na ocenę zależności pomiędzy SVR a wystąpieniem istotnych dla pacjentów punktów końcowych, czyli powikłań odległych (Singal 2010) [94] oraz oceną jakości życia (Bernstein 2002). [95]

W przeglądzie systematycznym Singal 2010 oceniano związek pomiędzy SVR a ryzykiem wystąpienia powikłań odległych, takich jak: rak wątrobowokomórkowy, niewyrównana marskość wątroby czy zgon z powodu chorób wątroby. W sumie autorzy przeglądu zidentyfikowali 26 badań obserwacyjnych, w których okres obserwacji wahał się od 2,4 do 9,8 roku. W czterech pracach obserwację prowadzono w sposób prospektywny, natomiast w pozostałych w sposób retrospektywny. W 20 badaniach populację stanowili pacjenci z WZW-C bez względu na stopień zwłóknienia wątroby, natomiast w pozostałych sześciu pacjenci w zaawansowanym stadium zwłóknienia/marskości (F3–F4 lub Ishak 4–6). [94]

We wszystkich włączonych badaniach pacjentów leczono IFN lub PegIFN α w monoterapii lub w terapii skojarzonej z RBV. Singal i wsp. wykazali, że w grupie chorych, którzy uzyskali SVR, w porównaniu z grupą bez SVR istotnie statystycznie niższe było ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (RR = 0,21 [0,16; 0,27]), ryzyko wystąpienia niewyrównanej funkcji wątroby (RR = 0,16 [0,04; 0,59]) oraz ryzyko zgonu związanego z chorobą wątroby (RR = 0,23 [0,10; 0,52]). Analogiczne wyniki uzyskano również w subpopulacji z zaawansowanym zwłóknieniem/marskością wątroby (Tabela 18). [94]

Tabela 18.
Ryzyko względne wystąpienia odległych powikłań WZW-C w populacji z SVR w porównaniu z populacją bez SVR

Klinicznie istotny punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Ryzyko względne [CI _{95%}]	
		Populacja łączna	Podgrupa z marskością wątroby
Niewyrównana marskość wątroby	wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwawienie z żyłaków przełyku	0,16 [0,04; 0,59]	0,13 [0,06; 0,27]
Rak wątrobowokomórkowy	–	0,21 [0,16; 0,27]	0,32 [0,23; 0,44]

Klinicznie istotny punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Ryzyko względne [CI _{95%}]	
		Populacja łączna	Podgrupa z marskością wątroby
Zgon z przyczyn wątrobowych	zgon z powodu niewyrównanej marskości wątroby lub raka wątrobowo komórkowego, lub przeszczep wątroby (nawet jeśli pacjent przeżył zabieg)	0,23 [0,10; 0,52]	0,19 [0,10; 0,37]

W pracy Bernstein 2002 oceniano zależność pomiędzy SVR a jakością życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza SF-36. W analizie uwzględniono wyniki 3 randomizowanych prób klinicznych, obejmujących łącznie 1441 pacjentów z WZW-C, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo PegIFN α 2a z IFN α 2a. Skumulowane wyniki 3 badań wskazują, że pacjenci uzyskujący SVR cechowali się istotnie statystycznie wyższą samooceną pod względem wszystkich ocenianych komponent jakości życia w porównaniu z podgrupą bez SVR. Stratyfikacja wyników w zależności od oceny histopatologicznej wykazała istotny statystycznie związek pomiędzy SVR a poprawą jakości życia zarówno dla populacji bez marskości wątroby, jak również dla populacji z marskością lub włóknieniem z powstawaniem mostów (Tabela 19). [95]

Tabela 19.
Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR a grupą bez SVR

Kryterium jakości życia	Populacja ogólna		Populacja z marskością lub włóknieniem wątroby	
	MD	Wartość p	MD	Wartość p
Zdrowie fizyczne	4,6	0,001	5,4	< 0,01
Ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym	9,8	0,001	7,8	< 0,05
Ból fizyczny	2,9	0,01	3,4	NS
Ogólna percepcja zdrowia	9,1	0,001	11,3	< 0,001
Witalność	9,6	0,001	7,4	< 0,001
Aktywność towarzyska	6,2	0,001	5,7	< 0,05
Stan emocjonalny	8,4	0,01	2,4	NS
Zdrowie psychiczne	4,6	0,001	3,1	NS
Komponenty dotyczące zdrowia fizycznego (ogółem)	2,8	0,001	3,0	< 0,01
Komponenty dotyczące zdrowia psychicznego (ogółem)	3,0	0,001	1,6	< 0,05

6.6. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej

6.6.1. Skuteczność i bezpieczeństwo boceprewiru

Zidentyfikowano 4 badania pierwotne dla boceprewiru różniące się rodzajem PegIFN α oraz wcześniejszym stosowaniem interferonów. Spośród 4 badań, dwa dotyczyły I linii leczenia, natomiast pozostałe dwa obejmują pacjentów nieskutecznie leczonych interferonami. W trzech pracach boceprewir dodano do PegIFN α 2b, natomiast w jednej PegIFN α 2a.

Wyniki wszystkich badań w sposób jednoznaczny wskazywały, iż włączenie boceprewiru zwiększa skuteczność leczenia podstawowego w odniesieniu do SVR bez względu na rodzaj zastosowanego schematu terapeutycznego. Jednocześnie wykazano, że dodanie BOC pozwala na skrócenie czasu trwania terapii do 28 tygodni, przy jednoczesnym uzyskaniu lepszych rezultatów niż w przypadku stosowania 48-tygodniowej terapii podstawowej. Korzyści ze stosowania BOC odnoszą zarówno pacjenci nieleczeni uprzednio przeciwwirusowo, jak również chorzy po nieskutecznej terapii opartej na pegyloowanych interferonach. Terapia trójlekowa z zastosowaniem BOC może również przynosić korzyści osobom z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie podstawowe.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, iż leczenie boceprewirem w ramach schematów zakładających jego długie, 44-tygodniowe stosowanie, może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, a także konieczności modyfikacji dawki leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto stwierdzono, iż boceprewir może zwiększać odsetek pacjentów doświadczających anemii, neutropenii oraz takich zdarzeń jak biegunki, zaburzenia smaku oraz duszności. Kumulacja ilościowa wszystkich dostępnych badań, bez względu na wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe, nie wykazała zwiększonego ryzyka przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie osób leczonych boceprewirem według schematu PR4/PRB44.

6.6.2. Wpływ czynników prognostycznych na uzyskanie odpowiedzi

Zidentyfikowano szereg czynników o potencjalnym wpływie na uzyskanie odpowiedzi SVR. Zanik wirerii przed 4 tygodniem leczenia (RVR) stanowi główny pozytywny czynnik predykcyjny powodzenia terapii. Zakażenie wirusem HCV o genotypach 1, 4, 5 lub 6 również stanowi istotny negatywny czynnik predykcyjny dla uzyskania SVR w przypadku stosowania terapii opartej na interferonach. Z kolei niska wyjściowa wiremia oraz uzyskanie EVR zwiększają szansę uzyskania SVR bez względu na genotyp wirusa. Spośród czynników demograficznych rasa czarna stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny SVR, natomiast najwyższe prawdopodobieństwo odpowiedzi zaobserwowano w populacji azjatyckiej.

W literaturze istnieją dane sugerujące związek pomiędzy szansą uzyskania SVR a takimi czynnikami jak: masa ciała, wiek, tło genetyczne oraz spożycie alkoholu, jednak jednoznaczne potwierdzenie tych zależności wymaga dalszych badań. Negatywnymi histologicznymi czynnikami rokowniczymi uzyskania odpowiedzi SVR są natomiast zwłóknienie, marskość oraz stłuszczenie wątroby. Nie stwierdzono jednoznacznej zależności pomiędzy wartościami parametrów biochemicznych a skutecznością leczenia.

6.6.3. Wpływ SVR na występowanie powikłań odległych

W ramach długoletnich badań obserwacyjnych wykazano, że uzyskanie SVR u pacjentów leczonych za pomocą interferonów redukuje ryzyko wystąpienia takich powikłań jak niewyrównana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz zgon z przyczyn wątrobowych. Ponadto pacjenci z SVR raportowali wyższą jakość życia mierzoną w skali SF-36. Poprawę rokowania w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych zaobserwowano zarówno w populacji ogólnej WZW-C, jak również w podgrupie chorych z marskością wątroby.

6.7. Ograniczenia wstępnej analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań RCT oraz przeglądów systematycznych dotyczących omawianego tematu przeszukano jedynie najważniejsze bazy informacji medycznej. Z uwagi na zastosowanie uproszczonej strategii oraz pominięcie niektórych źródeł informacji medycznej, przeszukania baz informacji nie można uznać za systematyczne. W ramach analizy wstępnej korzystano przede wszystkim z wyników opracowań wtórnych, pod warunkiem, iż takowe były dostępne, natomiast w przypadku randomizowanych badań klinicznych nie przeprowadzono pełnej oceny wiarygodności. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej opartej na PegIFN α 2a możliwa jest jedynie w oparciu o pojedyncze badanie kliniczne, opublikowane w formie uniemożliwiającej przeprowadzenie oceny wiarygodności.

7. KOSZTY TERAPII

W niniejszym rozdziale przedstawiono koszty dodania BOC do terapii opartej na pegyloowanych interferonach oraz koszty terapii podstawowej. Oceny kosztów terapii podstawowej dokonano w oparciu o ceny jednostkowe produktów umieszczonych w katalogu substancji czynnych stosowanych w TPZ. Cena rybawiryny zawarta jest w cenie peginterferonu, dlatego nie wyszczególniono jej w poniższej tabeli (Tabela 20). Dawkowanie oraz czas trwania terapii dla każdego z produktów ustalono na podstawie informacji zawartych w aktualnym TPZ dotyczącym leczenia przewlekłego WZW-C, a także w oparciu o informacje zawarte w charakterystykach produktów leczniczych. Cenę boceprewiru ustalono w oparciu o informacje od producenta leku, natomiast dawkowanie przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. [57, 96–98]

Szacowany tygodniowy koszt leczenia I linii przy użyciu **PegIFN α 2a** wynosi 810 zł. W przypadku PegIFN α 2b dawkowanie ustala się indywidualnie w oparciu o masę ciała pacjenta, dlatego koszt tygodniowej terapii uzależniony jest od wagi pacjenta. Dla potrzeb niniejszej analizy przyjęto średnią masę ciała potrzebną do wyliczenia kosztów na podstawie danych z czterech badań klinicznych przeprowadzonych w Polsce na pacjentach z WZW-C, która wynosiła 75 kg. [14, 98–102] Koszty PegIFN α 2b na potrzeby APD obliczono w sposób uproszczony mnożąc średnią masę ciała pacjentów przez 1,5 μ g/tyg. Szczegółowa analiza kosztów leczenia uwzględniająca schematy dawkowania według charakterystyki produktu leczniczego zostanie wykonana w ramach analizy ekonomicznej. Szacunkowy koszt tygodniowej terapii przy zastosowaniu **PegIFN α 2b** u pacjentów o podanej masie ciała jest niższy niż w przypadku PegIFN α 2a i wynosi 732 zł. Koszty tygodniowej terapii dla obu PegIFN α byłyby porównywalne w populacji pacjentów o średniej masie ciała wynoszącej 90,91 kg. Dodanie **BOC** do leczenia pierwszej linii powoduje wzrost kosztów terapii o █████ zł tygodniowo.

Tabela 20.
Koszty jednostkowe terapii podstawowej oraz boceprewiru

Substancja czynna	Jednostka	Cena za jednostkę [zł]	Dawkowanie	Koszt dawki tygodniowej [zł]
Boceprewir	1 mg	0,21	800 mg tid	█████
PegIFN α 2a	1 μ g	4,500	180 μ g/tyg.	810,00
PegIFN α 2b	1 μ g	5,940	112,5 μ g/tyg.	668,25

Całkowity koszt terapii zależy od czasu jej trwania, a ten z kolei ustala się biorąc pod uwagę takie czynniki, jak: linia leczenia oraz tempo uzyskiwania odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego u pacjentów dotychczas nieleczonych czas trwania terapii z zastosowaniem boceprewiru uzależniony jest uzyskania zaniku wirerii w 8. tygodniu leczenia.

U osób z niewykrywalnym HCV RNA w tym terminie leczenie prowadzi się przez 28 tyg. z czego BOC podawany jest przez 24 tygodnie. U chorych z wykrywalnym HCV RNA w 8. tygodniu czas trwania terapii wynosi 48 tyg., przy czym BOC podawany jest przez 36 tyg. Pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia poddaje się terapii o długości 48 tyg. (w tym 32 tyg. leczenia BOC) bez względu na uzyskaną remisję wirusologiczną w 8. tygodniu. Zgodnie z założeniami TPZ leczenie podstawowe pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 prowadzi się zasadniczo przez 48 tyg., przy czym okres ten może ulec modyfikacji w zależności od odpowiedzi uzyskanej w trakcie trwania leczenia. Skrócenie terapii PegIFN α + RBV do 24 tyg. można rozważyć u pacjentów z niską wyjściową wiremią oraz całkowitym zanikiem HCV RNA po 4 i 24 tygodniach. Dłuższe, 72. tygodniowe leczenie stosuje się natomiast u pacjentów uzyskujących pEVR oraz całkowitą remisję po 24 tyg. leczenia. Osoby z marskością wątroby oraz z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, poddaje się 48. tyg. terapii, w tym leczenie trójlekowe z wykorzystaniem boceprewiru powinno trwać 44 tyg.

U pacjentów dotychczas nieleczonych bez marskości wątroby dodanie boceprewiru do terapii podstawowej związane jest ze wzrostem kosztów o ██████ zł w przypadku osób uzyskujących całkowitą remisję wirusologiczną w 8. tygodniu oraz ██████ zł w przypadku pacjentów z wykrywalnym HCV RNA w tym czasie. Koszt włączenia BOC do terapii w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia wynosi ██████ zł. Łączny koszt terapii skojarzonej z zastosowaniem boceprewiru wynosi od ██████ zł. w przypadku 28-tygodniowego leczenia oraz od ██████ zł w przypadku leczenia trwającego 48 tygodni (Tabela 21).

U pacjentów z marskością wątroby oraz u osób niereagujących na wcześniejsze leczenie (*null responders*) dodanie boceprewiru do terapii podstawowej związane jest ze wzrostem kosztów o ██████ zł i jest niezależne od tempa uzyskiwania odpowiedzi wirusologicznej. Łączny koszt terapii trójlekowej w tych grupach pacjentów wynosi ██████ zł w przypadku stosowania PegIFN α 2a oraz ██████ zł dla PegIFN α 2b (Tabela 21).

Koszt całkowity podstawowej, 48-tygodniowej terapii PegIFN α 2b wynosi 32,1 tys. zł i może się wahać od 16,0 do 48,1 tys. zł w przypadku terapii trwającej odpowiednio 24 lub 72 tygodnie. Terapia z zastosowaniem PegIFN α 2a jest droższa w porównaniu z PegIFN α 2b i przy podstawowej długości jej koszt wynosi 38,8 tys. zł (od 19,4 tys. do 58,3 tys.) (Tabela 21).

Należy podkreślić, że podane koszty terapii mają charakter szacunkowy, gdyż nie uwzględniają wielu zmiennych wpływających na rzeczywisty koszt terapii, jak koszty podawania leku, przedwczesne przerwanie terapii, terapia działań niepożądanych itd. W związku z powyższym uzyskane wyniki nie powinny być wykorzystywane do podejmowania decyzji refundacyjnych, natomiast jako wartości orientacyjne mogą być pomocne przy projektowaniu analiz HTA.

8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORA

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oceniana interwencja powinna zostać porównana technologią (technologiami):

- najczęściej stosowanymi,
- najskuteczniejszymi
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego,

Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [91]

Dotychczasowe wytyczne praktyki klinicznej jako podstawową terapię pierwszoliniową WZW-C zalecały leczenie skojarzone przy użyciu PegIFNa2a lub PegIFNa2b oraz RBV. Zalecenia te zostały uwzględnione w obowiązującym dotychczas TPZ, który odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Najnowsze, wydane w ostatnim czasie wytyczne towarzystw naukowych, w tym Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV oraz opublikowane przez NICE oraz AASLD, w przypadku dorosłych pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa zalecają stosowanie w pierwszej kolejności leczenie trójlekowe, polegające na dodaniu boceprewiru do terapii podstawowej, przy czym w rekomendacjach AASLD oraz Polskiej Grupy Ekspertów HCV uwzględniono również możliwość dodania telaprewiru do terapii podstawowej. [45, 47, 54] Według tych wytycznych dodanie proteazy HCV do dotychczasowej terapii dwulekowej może również stanowić alternatywę terapeutyczną dla pacjentów z genotypem 1 HCV, u których leczenie PegIFNa oraz RBV nie przyniosło oczekiwanych rezultatów lub nastąpił nawrót choroby. [45, 47, 54, 56]

Boceprewir jest nowym, syntetycznym lekiem przeciw przewlekłemu WZW-C wywołanemu zakażeniem HCV o genotypie 1, należącym do grupy inhibitorów proteazy NS3. Preparat ten został zarejestrowany do obrotu na terenie Unii Europejskiej jako uzupełnienie aktualnej terapii podstawowej, złożonej z jednego spośród PegIFNa (PegIFNa2b lub PegIFNa2a) oraz RBV u pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. W ostatnim czasie rejestrację we wskazaniu analogicznym do boceprewiru uzyskał również inny preparat z grupy inhibitorów proteazy NS3, telaprewir. Oba preparaty w badaniach klinicznych wykazały przewagę nad terapią podstawową w indukcji remisji wirusologicznej, dlatego otrzymały już one rekomendację amerykańskiej AASLD, brytyjskiej agencji NICE oraz Polskiej Grupy Ekspertów HCV do leczenia pacjentów z WZW-C z genotypem I HCV zarówno w I, jak i II linii. Pozostałe organizacje nie uwzględniły dotąd boceprewiru oraz telaprewiru w wytycznych praktyki klinicznej. Ponadto żaden z tych preparatów nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, przez co są one niedostępne dla ogółu chorych.

Wobec powyższego w ramach analiz oceny technologii medycznych boceprewir dodany do terapii podstawowej w I linii leczenia należy porównać z terapią podstawową złożoną z PegIFNa (PegIFNa2b lub PegIFNa2a) oraz RBV.

W populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami alternatywą dla dodania boceprewiru do terapii podstawowej, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, jest zamiana dotychczas stosowanego interferonu na inny preparat z tej grupy, przy czym zapisy aktualnego TPZ nie określają jednak preferowanych terapii II linii, pozostawiając tę decyzję w gestii lekarza prowadzącego. Biorąc pod uwagę skuteczność i częstotliwość stosowania poszczególnych preparatów, należy się spodziewać, że po niepowodzeniu interferonów niepegylowanych wybierane będą interferony pegylowane, natomiast po nieskuteczności jednego interferonu pegylowanego (PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b) będzie on zastępowany drugim preparatem pegylowanym (odpowiednio PegIFN α 2b lub PegIFN α 2a).

Telaprewir jest potencjalną alternatywą terapeutyczną dla boceprewiru, jednakże aktualnie, z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych, nie jest dostępny w Polsce, a co za tym idzie nie stanowi komparatora dla boceprewiru w warunkach polskich.

9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

9.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla boceprewiru zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi stanowią dorośli chorzy z WZW-C oraz wyrównaną czynnością wątroby, u których czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV o genotypie 1. Boceprewir można zastosować zarówno u osób leczonych po raz pierwszy przeciw WZW-C, jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej.

9.2. Interwencja

Interwencję ocenianą stanowi boceprewir w dawce 800 mg trzy razy na dobę, stosowany wyłącznie jako dodatek do terapii podstawowej opartej na pegylowanych interferonach α i rybawirynie. Czas trwania terapii uzależniony jest od wcześniejszego leczenia oraz uzyskiwanej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia, przy czym stwierdzono obecność różnic pomiędzy założeniami dotyczącymi leczenia w schematach rejestracyjnych oraz kryteriami zawartymi w protokołach badań klinicznych III fazy (Tabela 22).

Zgodnie z warunkami rejestracyjnymi czas podawania boceprewirem w ramach terapii trójlekowej jest uzależniony od czasu uzyskania odpowiedzi wirusologicznej przez pacjenta w trakcie leczenia. U podstaw takiego systemu leczenia leży ścisła zależność pomiędzy odpowiedzią we wczesnym okresie terapii (tj. RVR oraz EOT) oraz prawdopodobieństwem uzyskania SVR. Wykazano, iż pacjenci, u których w pierwszych tygodniach od rozpoczęcia leczenia doszło do obniżenia poziomu HCV RNA poniżej progu detekcji (RVR lub EVR) mają większe prawdopodobieństwo uzyskania SVR niż chorzy, u których w tym czasie zaobserwowano jedynie częściowy zanik wirerii (Rozdział 6.3). Poszczególne schematy terapeutyczne zostały zarejestrowane przez EMA na podstawie wyników badań RCT, w których oceniano skuteczność terapii zależnej od odpowiedzi zarówno u pacjentów dotychczas nieleczonych (SPRINT-2) jak również u osób po niepowodzeniu dotychczasowego leczenia (RESPOND-2). Pomimo tego, schematy rejestracyjne różnią się od założeń zawartych w protokołach badań RCT, a rozbieżności te dotyczą czasu przeprowadzania oznaczeń wirerii oraz okresu leczenia poszczególnych podgrup pacjentów.

Zgodnie z ChPL zarówno u pacjentów dotąd nieleczonych, jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, decyzję odnośnie schematu leczenia przeprowadza się w oparciu o wyniki ilościowej analizy wirerii w 8. i 24. tygodniu leczenia. W obu wspomnianych badaniach klinicznych decyzję o dalszym leczeniu podejmowano natomiast w oparciu o wyniki badań przeprowadzone w innych punktach czasowych. W badaniu SPRINT-2 obecność wirerii oceniano nie tylko w dwóch pojedynczych punktach czasowych, ale na przestrzeni okresu od 8. do 20. tygodnia leczenia oraz

dodatkowo w 24. tygodniu. W efekcie kryterium kontynuacji leczenia dotyczące zaniku HCV RNA było bardziej restrykcyjne w badaniu RCT w porównaniu z obecnie zarejestrowanym. W badaniu RESPOND-2 na populacji chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii decyzję o leczeniu podejmowano natomiast na podstawie oznaczeń dokonywanych w dwóch pojedynczych punktach czasowych, w 8. oraz 12. tygodniu leczenia. W wyniku tych rozbieżności nie można wykluczyć różnic w stopniu obciążenia chorobą pomiędzy populacjami pacjentów ocenianych w ramach badań klinicznych oraz osób leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (Tabela 22).

Pod względem czasu trwania terapii schemat rejestracyjny jest zgodny z warunkami badania randomizowanego w przypadku osób dotychczas nieleczonych, u których nie stwierdzono wiremii w obu ocenianych punktach czasowych (8. i 24. tygodniu), a także u pacjentów po niepowodzeniu wcześniej terapii, u których w 8. tygodniu leczenia stwierdzono HCV RNA (Tabela 22).

Różnice odnośnie czasu trwania terapii boceprewirem pomiędzy schematem rejestracyjnym a warunkami badania RCT dotyczyły dwóch pozostałych podgrup, tj. pacjentów nieleczonych z wykrywalną wiremią w 8. tygodniu (oraz niewykrywalną w 24. tygodniu) oraz pacjentów po nieskutecznej wcześniejszej terapii interferonami z niewykrywalną wiremią w 8. oraz 24. tygodniu. W obu przypadkach schemat rejestracyjny po 4-tygodniowym okresie wstępnym (PR4) zakładał 32-tygodniowe stosowanie boceprewiru, z następowym 12-tygodniowym okresem terapii podstawowej (PR). W badaniach klinicznych w podgrupie nieleczonej z wiremią w 8. tygodniu zakładano krótsze stosowanie boceprewiru (24 tygodnie) oraz dłuższe terapii podstawowej (20 tygodni). Z kolei w populacji po nieskutecznym uprzednim leczeniu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym po 4-tygodniowym okresie wstępnym oraz 32-tygodniowym okresie stosowania terapii potrójnej, następuje 12-tygodniowy okres stosowania terapii podstawowej, którego nie było w ramach badania RCT (Tabela 22).

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi leczenia pacjentów z marskością wątroby oraz osób niereagujących na wcześniejsze leczenie powinno trwać przez 48 tyg., przy czym okres podawania terapii trójlekowej wynosi 44 tygodni (od 5. do 48. tyg.). W badaniach randomizowanych III fazy nie stosowano oddzielnych schematów terapeutycznych u pacjentów z marskością wątroby oraz osób niereagujących na wcześniejsze leczenie (Tabela 22),

Tabela 22.
Kryteria długości okresu leczenia pacjentów z WZW-C za pomocą BOC dodanego do PegIFN α + RBV

Wcześniejsza terapia	Schematy terapii według ChPL		Schematy RCT zastosowane w badaniach III fazy				Porównanie schematów według ChPL oraz RCTs	
	Obecność HCV RNA		Obecność HCV RNA		Czas trwania terapii			
	8 tyg.	24 tyg.	8 tyg.	12 tyg.	24 tyg.	Czas trwania terapii		
Pacjenci bez marskości wątroby								
Nieleczeni	NIE	NIE	28 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) • PRB przez 24 tyg. (od 5. Do 28. Tyg.)	NIE ^a	ND ^b	NIE	28 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) • PRB przez 24 tyg. (od 5. Do 28 tyg.)	Czas oznaczeń: niespójny, w RCT dalsze leczenie w oparciu o większą liczbę oznaczeń HCV RNA Schemat leczenia: spójny
	TAK	NIE	48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC) • PRB przez 32 tyg. (od 5. Do 36. Tyg.), a następnie • PR przez 12 tyg. (od 37. Do 48 tyg.)	TAK ^a	ND ^b	NIE	48 tygodni (w tym 24 tyg. BOC) • PRB przez 24 tyg. (od 5. Do 28. Tyg.), a następnie • PR przez 20 tyg. (od 29. Do 48. Tyg.)	Czas oznaczeń: niespójny, w RCT dalsze leczenie w oparciu o większą liczbę oznaczeń HCV RNA Schemat leczenia: niespójny, w RCT krótsze leczenie BOC (o 8 tyg.) i dłuższe stosowanie wyłącznie PR (o 8 tyg.)

Wczesniejsza terapia	Schematy terapii według ChPL		Schematy RCT zastosowane w badaniach III fazy			Porównanie schematów według ChPL oraz RCTs	
	Obecność HCV RNA		Obecność HCV RNA				
	8 tyg.	24 tyg.	8 tyg.	12 tyg.	24 tyg.		
Po niepowodzeniu terapii	Czas trwania terapii		Czas trwania terapii			<p>Czas oznaczeń: niespójny, w RCT druga analiza HCV RNA w 12. Tyg. leczenia (12 tyg. wcześniej niż w ChPL)</p> <p>Schemat leczenia: niespójny, w RCT krótsze stosowanie wyłącznie PR (o 12 tyg.)</p>	
	<p>48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC)</p> <ul style="list-style-type: none"> PRB + BOC przez 32 tyg. (od 5. do 36 tyg.), a następnie PR przez 12 tyg. (od 37. do 48 tyg.) 		<p>36 tygodni (w tym 32 tyg. BOC)</p> <ul style="list-style-type: none"> PRB przez 32 tyg. (od 5. do 36. tyg.) 				
Nieleczeni i po wczesniejszym leczeniu	Czas trwania terapii		Czas trwania terapii			<p>Czas oznaczeń: niespójny, w RCT druga analiza HCV RNA w 12. Tyg. leczenia (12 tyg. wcześniej niż w ChPL)</p> <p>Schemat leczenia: spójny</p>	
	<p>48 tygodni (w tym 44 tyg. BOC)</p> <p>PRB + BOC przez 44 tyg. (od 5. do 44 tyg.)</p>		<p>48 tygodni (w tym 32 tyg. BOC)</p> <ul style="list-style-type: none"> PRB przez 32 tyg. (od 5. do 36 tyg.), a następnie PR przez 12 tyg. (od 37. do 48. Tyg.) 				
Pacjenci z marskością wątroby i niereagujący na leczenie							
Nieleczeni i po wczesniejszym leczeniu		Czas trwania terapii		Czas trwania terapii			ND
		<p>48 tygodni (w tym 44 tyg. BOC)</p> <p>PRB + BOC przez 44 tyg. (od 5. do 44 tyg.)</p>		<p>Nie stosowano oddzielnego schematu leczenia</p>			ND

a) Wynik dla wszystkich oznaczeń przeprowadzonych w okresie od 8. do <24. tyg. (tj.: 8., 10., 12., 16. i 20. tyg. leczenia). b) Nie stanowi osobnego kryterium dla określenia dalszego leczenia.; PRB – terapia trójlewkowa; PegIFN α , RBV oraz BOC; PR – terapia dwulewkowa; PegIFN α oraz RBV.

9.3. Komparatory

W warunkach polskich podstawowym komparatorem dla boceprewiru dodanego do terapii podstawowej jest sama terapia podstawowa, w skład której wchodzi jeden z PegIFN α oraz RBV. Pozostałe IFN stosowane są przy przeciwwskazaniach do zastosowania interferonów pegylowanych, a także wówczas, gdy terapia interferonami pegylowanymi okazała się nieskuteczna. W praktyce jednak w Polsce bardzo rzadko stosowane są IFN niepegylowane, a zatem nie stanowią one typowej praktyki klinicznej i nie spełniają wymogów dla komparatora określonych w wytycznych AOTM. [99]

Telaprewir, alternatywa terapeutyczna dla boceprewiru, aktualnie nie stanowi komparatora w warunkach polskich z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych i związany z tym brak dostępności dla pacjentów.

9.4. Punkty końcowe

Podstawowym celem terapii WZW-C jest redukcja ryzyka długoterminowych komplikacji związanych z aktywnością czynnika etiologicznego, do których należą marskość i niewyrównana niewydolność wątroby, rak wątrobowokomórkowy oraz zgon. Ze wstępnej analizy klinicznej wynika, że badania dotyczące ocenianych interwencji zaprojektowano w celu oceny odpowiedzi wirusologicznej, w tym w szczególności SVR. Ze względu na krótki okres obserwacji oraz dobór próby (w tym liczebność) badania te nie pozwalają na ocenę powikłań odległych. Biorąc jednak pod uwagę, że istnieją dowody na związek pomiędzy uzyskaniem SVR a poprawą jakości życia oraz redukcję powikłań odległych, analiza skuteczności zostanie przeprowadzona w oparciu o zastępcze punkty końcowe:

- SVR,
- EOT,
- EVR (pEVR oraz cEVR)
- RVR,
- nawrót wirusologiczny,
- przełom wirusologiczny.

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie podlegać będą:

- działania niepożądane (AE), w tym również o ciężkim przebiegu (SAE),
- utrata pacjenta z badania z powodu wystąpienia działania niepożądanego,
- konieczność modyfikacji dawkowania na skutek wystąpienia działania niepożądanego,
- zgony,
- poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.

10. ZAKRES OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

10.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Dodatkowo w szczegółowej ocenie profilu bezpieczeństwa uwzględnione zostaną dane publikowane przez EMA, FDA i MHRA.

Wstępne przeszukanie wykazało, że istnieją co najmniej 4 badania RCT dla porównania boceprewiru dodanego do terapii podstawowej, opartej na PegIFN α 2b + RBV lub PegIFN α 2a + RBV w porównaniu z samą terapią podstawową. Z tego względu analiza kliniczna zostanie przeprowadzona w oparciu o badania najwyższej wiarygodności (RCT), porównujące obie interwencje w sposób bezpośredni. W miarę dostępności i homogeniczności danych przeprowadzona zostanie kumulacja ilościowa.

W badaniach RCT odnalezionych w ramach wstępnej analizy klinicznej boceprewir stosowany w sześciu różnych schematach terapeutycznych zwiększał skuteczność terapii podstawowej, wyrażoną w odsetku pacjentów uzyskujących SVR. Odnalezione badania zostały zaprojektowane do oceny boceprewiru dodanego do terapii podstawowej opartej zarówno na PegIFN α 2b (3 prace), jak i PegIFN α 2a (1 praca). Dwa spośród czterech badań przeprowadzone zostały na populacji pacjentów niepoddanych wcześniejszej terapii, podczas gdy do pozostałych rekrutowano pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego. Uznano, iż zarówno rodzaj PegIFN α stosowanego w ramach terapii podstawowej, jak również linia leczenia mogą mieć istotny wpływ na skuteczność leczenia, dlatego też, w zależności od jakości odnalezionych informacji, przeprowadzone zostaną analizy w warstwach, mające na celu ocenę interakcji wymienionych czynników z wynikami skuteczności boceprewiru.

Żaden ze schematów terapii ocenianych w ramach badań RCT nie odpowiada w pełni kryteriom leczenia przedstawionym w ChPL, co stanowi ograniczenie analityczne, gdyż uzyskane wyniki mogą nie odpowiadać w pełni rzeczywistym warunkom klinicznym. Z tego powodu konieczne będzie przeprowadzenie kompleksowej analizy, w ramach której ocenione zostaną wszystkie stosowane w badaniach schematy terapeutyczne. Takie podejście pozwoli na wnioskowanie nie tylko w odniesieniu do poszczególnych schematów, ale również w stosunku do relacji pomiędzy długością stosowanego leczenia oraz uzyskiwaną korzyścią terapeutyczną, a także bezpieczeństwem terapii.

Boceprewir stanowi nowo zarejestrowaną interwencję, dlatego też analiza bezpieczeństwa w ramach planowanej analizy klinicznej zostanie przeprowadzona w możliwie szczegółowy sposób i będzie ona

obejmowała wszystkie raportowane działania niepożądane. Schematy terapeutyczne, w ramach których podawano boceprewir, różnią się długością, przez co należy przypuszczać, iż będą one miały odrębne profile bezpieczeństwa. W związku z tym ryzyko wystąpienia każdego ze zdarzeń ocenianych w ramach analizy bezpieczeństwa będzie analizowane osobno dla poszczególnych schematów terapeutycznych.

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.

10.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej, a wybór metody uzależniony będzie od obecności lub braku różnic w efektach zdrowotnych wyrażonych w odsetku pacjentów uzyskujących SVR. W przypadku występowania istotnych statystycznie i klinicznie różnic pomiędzy interwencjami, na co wskazują wyniki wstępnej analizy klinicznej, analiza ekonomiczna będzie mieć formę analizy kosztów-użyteczności, w której zostanie wyznaczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY). W przeciwnym razie zostanie wykonana analiza minimalizacji kosztów.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona poprzez dostosowanie modelu symulacyjnego dostarczonego przez Zamawiającego. Model ten zostanie poddany krytycznej ocenie w zakresie wiarygodności oraz zgodności z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych w Polsce. Dostosowanie modelu obejmie wszystkie parametry, których wartości mogą być specyficzne dla warunków polskich: charakterystykę populacji, prawdopodobieństwa zgonu / progresji choroby, użyteczności, koszty.

Biorąc pod uwagę przebieg przewlekłego WZW-C, analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym. Koszty związane z terapią powinny zostać wyznaczone z perspektywy płatnika publicznego. W związku z długim horyzontem oceny wyników klinicznych i ekonomicznych w analizie należy uwzględnić dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTM.

Ocena opłacalności schematu terapeutycznego zawierającego boceprewir dokonana zostanie przy uwzględnieniu warunków realizacji i finansowania świadczeń w Polsce. Przeprowadzone zostaną analizy deterministyczne, a także probabilistyczne analizy wrażliwości, mające na celu oszacowanie niepewności uzyskiwanych wyników. Kluczowe i najbardziej niepewne założenia zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszów jednokierunkowych analiz wrażliwości, w których przetestowany zostanie wpływ tych założeń na opłacalność ocenianej interwencji.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.

10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zawierać będzie analizę wpływu na budżet płatnika, ocenę aspektów etycznych oraz społecznych.

W ramach analizy wpływu na budżet zostanie przeprowadzona prognoza wydatków płatnika na 3 kolejne lata, tj. 2012–2014. Koszty zostaną oszacowane z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Prognoza wydatków przeprowadzona zostanie metodą sprzedażową, na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego i danych ze sprawozdań Narodowego Funduszu Zdrowia.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Tabela 23.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy		Szczegóły
Populacja		dorośli pacjenci chorzy na przewlekłe WZW-C z genotypem 1 HCV, bez względu na wcześniejsze leczenie przeciwwirusowe
Interwencja		BOC dodany do PegIFNa2b + RBV lub PegIFNa2a + RBV
Komparatory		PegIFNa2b + RBV PegIFNa2a + RBV
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	odpowiedź wirusologiczna (SVR, EOT, EVR, RVR), nawrót wirusologiczny, przełom wirusologiczny
	Analiza bezpieczeństwa	działania niepożądane (AE, SAE), przedwczesne przerwanie leczenia, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane
	Analiza ekonomiczna	QALY (lata życia skorygowane jakością) koszty wyrażone w polskich złotych
Horyzont czasowy	Analiza kliniczna	zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Victrelis (okres leczenia 28–48 tyg.)
	Analiza ekonomiczna	dożywotni
	Analiza wpływu na budżet	3 lata (2012–2014)

11. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Krakow 2011.
2. Chen S, Morgan T. The natural history of Hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2006; (3):47–52.
3. Seef LB. Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2002; (36):35–46.
4. Morel V, Fournier C, François C, et al. Genetic recombination of the hepatitis C virus: clinical implications. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011; 18(2):77–83.
5. Dabrowska M, Panasiuk A, et al. Mechanizm wejścia wirusa HCV jako nowy cel leczenia przewlekłych zapalen w wątroby typu C. *Pol Merk Lek*. 2009; 27(158):140–143.
6. Simon K. Wirusologia molekularna a leczenie przewlekłych zapalen w wątroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2005; 59:503–510.
7. Nitkiewicz J. Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny*. 2004; 58:413–421.
8. Budkowska. Poszukiwanie nowych sposobow zapobiegania zakazeniu wirusem zapalenia wątroby typu C. *Postępy Mikrobiologii*. 2010; 49(3):179–185.
9. WHO | Viral Cancers. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html (14.6.2011).
10. Nitkiewicz J. Przewlekłe zapalenie wątroby typu C –mechanizmy „ucieczki immunologicznej” wirusa. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2004; 58:423–433.
11. Stanczak J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Poland. Correspondence. *Journal of Hepatology*. 1999; (31):574.
12. Brojer E, Grabarczyk P. Analiza czestosci wystepowania genotypow wirusa HCV u chorych na zapalenie wątroby oraz u bezobjawowych nosicieli wirusa w roznym regionach kraju- badanie wieloosrodkowe. *Hepatologia Polska*. 2000; (7):53–55.
13. Brojer E, Grabarczyk P, et al. Genotypy HCV u polskich dawcow krwi w okresie 1995-2007. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; (62):163–169.
14. Juszczak J, Baka-Cwierz B, et al. Pegylowany interferon alfa-2A z rybawiryna w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (raport koncowy z badan). 2005; (59):651–660.
15. Windyga J, Grabarczyk P, et al. Częstość zakazen HCV, HBV i HIV u chorych na ciężka hemofilie w Polsce: porownaie chorych urodzonych przed i po 1991 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; (62):415–423.
16. Łapiński TW, Pawluczuk P, Flisiak R. [Epidemiological and clinical characteristics of genotype 4 HCV infection in the north-east Poland]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009; 63(4):501–504.
17. Juszczak J. Hepatitis C: to co najwazniejsze. *Przewodnik lekarza*. 74–79.
18. Ghany M, Strader D, et al. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. AASLD practice guidelines. http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Diagnosis_of_HEP_C_Update.Aug%20_09pdf.pdf.
19. Muszynska A, Pokorna-Kalwak D, et al. Zakazenia HCV - narastajacy problem zdrowia publicznego. *Terapia Medycyna Rodzinna*. 5:55–58.
20. Gutkowski K. Przeskórna biopsja wątroby – wskazania, przeciwwskazania i możliwe powikłania. http://prometeusze.pl/galeria/popularnonaukowe/Przeskorna-biopsja_dr-Krzysztof-Gutkowski.pdf.
21. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1996; 24(2):289–293.
22. Hübscher SG. Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *Journal of Hepatology*. 1998; 29(6):1015–1022.
23. Desmet VJ. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2003; 38(4):382–386.
24. Walewska-Zielecka B. Współczesne zasady klasyfikacji przewlekłych zapaleń wątroby i elementy diagnostyki etiopatogenetycznej w badaniach morfologicznych.
25. Hepatitis C, Damage Scores for Liver Biopsy. <http://www.hepatitis-central.com/hcv/liver/scoring.html>.
26. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1995; 22(6):696–699.
27. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *Journal of Hepatology*. 1991; 13(3):372–374.

28. Stolarczyk J. Wartość ilościowej biopsji wątroby w pzw (przewlekłe zapalenie wątroby) B i C. http://www.prometeusze.pl/warsztaty_hepatologiczne.php.
29. Wasmuth JC. Hepatitis C - Epidemiology, transmission and natural history *Hepatology - A clinical textbook*.
30. Flisiak R, Halota W, Horban A, et al. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011; 23(12):1213–1217.
31. Stepien M, Rosinska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2008. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2010; (64):245–250.
32. Mazurek J. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2000 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2001; (55):325–328.
33. Rosinska M, Czarkowski M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2005 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2007; (61):281–286.
34. Bobel D, Rosinska M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2006 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; (62):325–331.
35. Kuszewski K, Czarkowski M. Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2002 roku. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2004; (58):131–137.
36. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 marca 2011 r. oraz w porównywalnym okresie 2010 r. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/INF_11_03A.pdf.
37. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2009 r. oraz w porównywalnym okresie 2008 r. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/INF_09_12B.pdf.
38. Magdzik W. Wirusowe zapalenie wątroby typu C. Najbardziej istotne aspekty epidemiologiczne. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006; (60):751–757.
39. Niederau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 1998; 28(6):1687–1695.
40. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997; 112(2):463–472.
41. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*. 1998; 75(3):347–354.
42. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Annals of Internal Medicine*. 1995; 123(8):615–620.
43. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine*. 2000; 79(1):47–56.
44. Sherman M, Shafran S, et al. Management of chronic hepatitis C. Canadian Consensus guidelines. <http://www.hepatology.ca/cm/FileLib/hepC.pdf>.
45. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, et al. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C: rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. *Zakażenia*. 2011; 12(6):79–83.
46. EASL. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011; 55:245–264.
47. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2011; 54(4):1433–1444.
48. Cramp M, Rosenberg W, et al. Guidance on the Treatment of Hepatitis C incorporating the Use of Pegylated Interferons - Appendix 2003. <http://www.bsg.org.uk/clinical-guidelines/liver/guidance-on-the-treatment-of-hepatitis-c-incorporating-the-use-of-pegylated-interferons.html>.
49. Booth J, O'Grady J, et al. Clinical guidelines on the management of hepatitis C compiled on behalf of the Royal College of Physicians of London and the British Society of Gastroenterology. <http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/liver/clinguidehepc.pdf>.
50. SIGN. Management of hepatitis C A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign92.pdf>.
51. NICE. Hepatitis C - peginterferon alfa and ribavirin: guidance. TA106. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11590/33534/33534.pdf>.
52. NICE. Hepatitis C - pegylated interferons, ribavirin and alfa interferon: guidance. TA75. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11524/32809/32809.pdf>.
53. NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. Part review of NICE technology appraisal guidance 75 and 106. TA 200. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13180/50856/50856.pdf>.
54. NICE. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf>.

55. ANCAHRD. A model of care for the management of hepatitis C infection in adults. Prepared for the National Council on AIDS, Hepatitis C and Related Diseases by the ANCAHRD Hepatitis C Committee and Clinical Trial and research Committee (CTARC). <http://www.opas.org.br/gentequefazsaude/bvsde/bvsacd/cd49/model.pdf>.
56. Pearlman BL, Sjogren MH. Treatment Options for HCV Nonresponders and Relapse Patients. 2010; 6(3_Suppl):1–12.
57. NFZ. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. (ICD)-10B(18.2).
58. AOTM. Stanowisko nr 36/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych peginterferonu alfa-2a (Pegasys®) w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_36_11_2009_peginterferon_Pegasys.pdf.
59. AOTM. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 43/13/2010 z dnia 21 czerwca 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie przewlekłego WZW typu C jako świadczenia gwarantowanego”. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R33-2010-przewlekly%20WZW%20C/stanowisko_RK_AOTM_43_13_2010_WZW_C.pdf.
60. NHS Scotland. Pegylated interferon alfa-2b (ViraferonPeg®). Summary of recommendation. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/PegylatedinterferonAlfa2bAdvice_10-5-02_.pdf.
61. NHS Scotland. Pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®). Summary of Recommendation. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf.
62. NHS Scotland. Pegylated interferon alfa 2b plus ribavirin (ViraferonPeg plus Rebetol). License extension. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegylated_interferon_2b_ViraferonPeg_plus_Rebetol_FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf.
63. NHS Scotland. Peginterferon alfa-2a (Pegasys). Licence extension for re-treatment of hepatitis C. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf.
64. CADTH. Peginterferon alpha 2a and ribavirin. Final recommendation and reasons for recommendation. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Pegasys_10_14_04.pdf.
65. PBAC. Roferon. MARCH 2006 PBAC OUTCOMES – positive recommendations. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1374DA1A2114E4A9CA257154000F45AF/\\$File/positive.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1374DA1A2114E4A9CA257154000F45AF/$File/positive.pdf).
66. PBAC. Ribavirin and Peginterferon alfa-2b. JULY 2008 PBAC OUTCOMES –positive recommendations. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/BF7E2D29D23130FDCA2574A6001B8D65/\\$File/positive%20decisions%20websiteV2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/BF7E2D29D23130FDCA2574A6001B8D65/$File/positive%20decisions%20websiteV2.pdf).
67. PBAC. Ribavirin and Peginterferon alfa-2a. JULY 2010 PBAC MEETING OUTCOMES – Positive Recommendations. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A51BAC88F7F31A86CA2577820007F20B/\\$File/July%202010%20PBAC%20Meeting%20Putcomes%20-%20Poisitive%20Recommendations.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A51BAC88F7F31A86CA2577820007F20B/$File/July%202010%20PBAC%20Meeting%20Putcomes%20-%20Poisitive%20Recommendations.pdf).
68. Hepatitis C (genotype 1) - telaprevir. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave26/6> (3.1.2012).
69. CADTH. Telaprevir (Incivek) - Common Drug Review. http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_tracking_Incivek.pdf.
70. Scottish Medicines Consortium. Boceprevir 200mg capsule (Victrelis®) Treatment experienced patients SMC No. (722/11). www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf.
71. Scottish Medicines Consortium. Boceprevir 200mg capsule (Victrelis®) Treatment naïve patients SMC No. (723/11). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf.
72. Scottish Medicines Consortium. Telaprevir, 375mg, film-coated tablets (Incivo®). Treatment experienced patients. SMC No. (742/11). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.
73. Scottish Medicines Consortium. Telaprevir, 375mg, film-coated tablets (Incivo®). Treatment naïve patients. SMC No. (742/11). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.
74. NHS Scotland. Interferon-alpha-2b/ Ribavarin (Viraferon/ Rebetol). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/interferon-alfa-2b_ribavirin_Viraferon_Rebetol_May_06_FINALfor_website.pdf.
75. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Victrelis (boceprewir).
76. EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Victrelis (boceprewir).

77. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
78. Obołończyk Ł, Siekierska-Hellman M, Sworczak K. Powikłania leczenia interferonem alfa wirusowego zapalenia wątroby typu C ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń funkcji tarczycy. *Postępy Hig Med Dosw.* 2008; (62):309–321.
79. Przewłocki R, Przewłocka B. Leki a inżynieria genetyczna Wojciech Kostowski, Zbigniew Herman (red). *Farmakologia - podstawy farmakoterapii*. Tom 1.
80. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - PegIntron (pegylowany interferon alfa2b). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000280/WC500039383.pdf.
81. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - ViraferonPeg (pegylowany interferon alfa2b).
82. Roche Polska. Charakterystyka produktu leczniczego - Copegus (rybawiryne). http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/copegus_400_.pdf.
83. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Rebetol (rybawiryne). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
84. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Mylan (rybawiryne). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001185/WC500094138.pdf.
85. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Teva (rybawiryne). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf.
86. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin BioPartners (rybawiryne). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001184/WC500089668.pdf.
87. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Teva Pharma B.V. (rybawiryne). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf.
88. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Incivo (telaprewir).
89. EMA. INCIVO - authorisation details. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (2.1.2012).
90. Vierling JM, Flamm S, Gordon S, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study. *62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease*; 4 listopad 2011; San Francisco, CA. .
91. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *Journal of Hepatology*. 2008; 49(4):634–651.
92. Pawłowska M, Halota W. Szybka odpowiedź na leczenie – najważniejszy czynnik korzystnej prognozy skuteczności terapii PZW-C. *Zakażenia*. 2011; 12(6):79–83.
93. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2003; 38(3):645–652.
94. Singal AG, Volk ML, Jensen D, et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2010; 8(3):280–288, 288.e1.
95. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, et al. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2002; 35(3):704–708.
96. Roche Polska. Charakterystyka produktu leczniczego - Roferon A (rekombinowany interferon alfa-2a). http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/roferon_3_.pdf.
97. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Intron A (rekombinowany interferon alfa-2b). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf.
98. Alfa Wassermann. Ulotka leku- Alfaferone. <http://www.prometeusze.pl/alfaferon.php>.
99. AOTM. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.

12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów HCV w Polsce.....	12
Tabela 2.	Interpretacja wyników testów laboratoryjnych wykrywających infekcję WZW-C.....	14
Tabela 3.	Schemat oceny zmian histologicznych według skali Knodella	15
Tabela 4.	Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych według skali Ishaka [22, 26].....	16
Tabela 5.	Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg zmodyfikowanej skali Scheuera [27, 28].....	17
Tabela 6.	Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR [21]	17
Tabela 7.	Liczba zgonów z powodu przewlekłego i ostrego WZW-C w Polsce w latach 2002-2008	20
Tabela 8.	Rodzaje odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe	23
Tabela 9.	Rekomendacje wybranych zagranicznych agencji oceny technologii medycznych dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C.....	33
Tabela 10.	Schemat dawkowania boceprewru.....	34
Tabela 11.	Schemat dawkowania PegIFNa2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii	38
Tabela 12.	Schemat dawkowania telaprewiru [88].....	43
Tabela 13.	Charakterystyka badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa boceprewru dodanego do terapii podstawowej.....	46
Tabela 14.	Charakterystyka schematów terapeutycznych zawierających boceprewir	47
Tabela 15.	Wyniki analizy skuteczności boceprewru dodanego do terapii złożonej PegIFNa + RBV w porównaniu ze schematem PR48	48
Tabela 16.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania schematu PR4/PRB44 ze schematem PR48.....	50
Tabela 17.	Wyniki analizy skuteczności BOC u pacjentów po całkowitym niepowodzeniu terapii podstawowej	51
Tabela 18.	Ryzyko względne wystąpienia odległych powikłań WZW-C w populacji z SVR w porównaniu z populacją bez SVR	53
Tabela 19.	Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR a grupą bez SVR.....	54
Tabela 20.	Koszty jednostkowe terapii podstawowej oraz boceprewru.....	57
Tabela 21.	Zestawienie kosztów terapii boceprewrem i interferonami w zależności od genotypu i czasu trwania terapii	59
Tabela 22.	Kryteria długości okresu leczenia pacjentów z WZW-C za pomocą BOC dodanego do PegIFNa + RBV	64
Tabela 23.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych	69
Tabela 24.	Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C.....	76
Tabela 25.	Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C.....	77
Tabela 26.	Zalecenia Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C.....	78
Tabela 27.	Brytyjskie wytyczne Royal College of Physicians of London i British Society of Gastroenterology dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW-C.....	79
Tabela 28.	Wytyczne NICE dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C	80
Tabela 29.	Wytyczne SIGN dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW-C.....	81
Tabela 30.	Zalecenia kanadyjskiego konsensusu dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C	81
Tabela 31.	Australijski model opieki nad dorosłymi pacjentami z przewlekłym WZW-C stworzony przez ANCAHRD	82
Tabela 32.	Zasady finansowania terapii WZW-C na podstawie terapeutycznego programu zdrowotnego	83

13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Zapadalność na WZW-C w Polsce w latach 1999–2010.....	19
Wykres 2.	Liczba zachorowań wśród kobiet i mężczyzn na WZW-C ogółem w Polsce w latach 1999–2008.....	19
Wykres 3.	Zapadalność na WZW-C wśród kobiet i mężczyzn z uwzględnieniem wieku w 2008 roku	20

14. ANEKS

14.1. Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 24.
Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2011				
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej				
Utrzymywanie się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych.				
Terapia				
Zalecane leki	PegIFN α + RBV			
Genotyp	G1	G1/4	G2/3	
Czas trwania terapii	16 tyg.	-	-	a) niska wyjściowa wiremia i niewykrywalna wiremia po 4 tyg. (RVR)
	24 tyg.	TVR+PegIFN α + RBV a) pacjenci bez marskości z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12. tyg.	a) niewykrywalna wiremia po 4 tyg. (RVR)	a) chorzy niespełniający kryteriów dla leczenia 16-tyg. b) nieskuteczność terapii po 16 tyg.
	28 tyg.	BOC+PegIFN α + RBV: a) pacjenci bez marskości z niewykrywalnym HCV RNA w 8. i 24. tyg.	-	-
	36 tyg.	-	-	a) nieskuteczność terapii po 24 tyg.
	48 tyg.	BOC+PegIFN α + RBV: a) podstawowa terapia b) marskość wątroby TVR+PegIFN α + RBV a) podstawowa terapia b) marskość wątroby	a) niewykrywalna wiremia po 12 tyg. b) ponowne leczenie po nieskutecznej terapii 24-tyg.	-
	72 tyg.	-	a) obniżenie wiremii po 12 tyg. o $\geq 2\log_{10}$ i niewykrywalna wiremia po 24 tyg. b) ponowne leczenie po nieskutecznej terapii 48. tyg. u chorych z negatywną wiremią po 12 tyg., c) wyrównana marskość wątroby	a) wyrównana marskość wątroby

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2011			
Przerwanie terapii	a) po 12 tyg., jeśli wiremia nie zmniejszyła się o $\geq 2 \log_{10}$ b) po 24 tyg. w przypadku wykrywalnej wirerii		
Dawkowanie	bd		
BOC+PegIFNα + RBV	BOC 800 mg tid + PegIFN α + RBV	-	-
TVR+PegIFNα + RBV	TVR 750 mg tid + PegIFN α + RBV	-	-
PegIFNα2a + RBV	-	PegIFN α 2a 180 μ g + RBV 15 mg/kg/dzień	PegIFN α 2a 180 μ g + RBV 800 mg/dzień
PegIFNα2b + RBV	-	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tyg. + RBV 15 mg/kg/dzień	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tyg. + RBV 800 mg/dzień
Szczególne sytuacje kliniczne			
Przeciwwskazania lub działania niepożądane	zastosowanie innych zarejestrowanych IFN w skojarzeniu z RBV lub w monoterapii		

Tabela 25. Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C

Zalecenia EASL 2011			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Pozytywny wynik testu na przeciwciała anti-HCV, potwierdzony testem na obecność HCV RNA.			
Terapia			
Zalecane leki		PegIFN α (2a lub 2b)+RBV	
Genotyp		G1/4	G2/3
Czas trwania terapii	16 tyg.	-	a) niewykrywalny HCV RNA w 4. tyg. z niską początkową wartością wirerii (<400 tys. IU/ml) (z wyjątkiem pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem, marskością oraz czynnikami niskiej odpowiedzi na leczenie)
	24 tyg.	a) niewykrywalny HCV RNA w 4. tyg. z niską początkową wartością wirerii	-
	48 tyg.	a) wykrywalny HCV RNA w 4. tyg. i niewykrywalny w 12. tyg. leczenia b) niewykrywalny HCV RNA w 4. tyg. z wysokim początkowym poziomem wirerii (>800 tys. IU/ml)	a) wykrywalny HCV RNA w 4. tyg. i niewykrywalny w 12. tyg. leczenia b) terapii spadek poziomu wirerii o $> 2 \log_{10}$, ale wykrywalne HCV RNA w 12. tyg. i niewykrywalne w 24. tyg. leczenia lub obecność czynników niskiej odpowiedzi na leczenie b) koinfekcja HIV

Zalecenia EASL 2011			
	72 tyg.	a) spadek poziomu wirerii o $>2\log_{10}$, ale wykrywalne HCV RNA w 12. tyg. i niewykrywalne w 24 tyg. leczenia b) koinfekcja HIV	a) wykrywalny HCV RNA w 4. tyg. i niewykrywalny w 12. tyg. leczenia b) terapii spadek poziomu wirerii o $>2\log_{10}$, ale wykrywalne HCV RNA w 12. tyg. i niewykrywalne w 24 tyg. leczenia lub obecność czynników niskiej odpowiedzi na leczenie
Przerwanie terapii		a) w 12. tyg., jeśli spadek poziomu wirerii o $<2\log_{10}$ b) w 24. tyg., jeśli HCV RNA w 24 tyg. nadal jest wykrywalne	
Dawkowanie			
PegIFNa2a + RBV		PegIFNa2a 180 µg/tyg. + RBV 15 mg/kg/dzień	PegIFNa2a 180 µg/tyg. + RBV 800 mg/dzień lub 15 mg/kg/dzień (w przypadku występowania czynników niskiej odpowiedzi, np. starszy wiek)
PegIFNa2b + RBV		PegIFNa2b 1,5 µg/kg/tyg. + RBV 15 mg/kg/dzień	PegIFNa2b 1,5 µg/kg/tyg. + RBV 800 mg/dzień lub 15 mg/kg/dzień (w przypadku występowania czynników niskiej odpowiedzi, np. starszy wiek)
Szczególne sytuacje kliniczne			
Niewyrównana marskość wątroby		podstawowa terapia, gdy brak przeciwwskazań	
Przewlekła choroba nerek		podstawowa terapia ze zindywidualizowaną dawką RBV (200 mg/dzień lub co drugi dzień)	

Tabela 26.
Zalecenia Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C

Zalecenia AASLD 2009 i 2011				
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej				
Pozytywny wynik testu na przeciwciała anti-HCV, potwierdzony testem na obecność HCV RNA. Sugerowana biopsja wątroby w celu stwierdzenia obecności złóknień wątroby (nie tylko we wrotach wątroby).				
Terapia				
Zalecane leki	BOC+PegIFNa + RBV TVR+PegIFNa + RBV		PegIFNa + RBV	PegIFNa + RBV
Genotyp	G1		G4	G2/3
Czas trwania terapii	24 tyg.	TVR+PegIFNa + RBV a) pacjenci bez marskości z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12. tyg.	a) pacjenci bez marskości z niewykrywalnym HCV RNA w 8. i 24. tyg.	a) podstawowa terapia
	28 tyg.	BOC+PegIFNa + RBV: a) pacjenci bez marskości z niewykrywalnym HCV RNA w 8. i 24. tyg.	-	-

Zalecenia AASLD 2009 i 2011				
	48 tyg.	<i>BOC+PegIFNa + RBV:</i> a) podstawowa terapia b) marskość wątroby <i>TVR+PegIFNa + RBV</i> a) podstawowa terapia b) marskość wątroby	a) wiremia zmniejszyła się o $\geq 2\log_{10}$ w 12. tyg. b) koinfekcja z HIV c) wyrównana marskość wątroby	a) koinfekcja z HIV b) wyrównana marskość wątroby
	72 tyg.	-	a) wiremia negatywna dopiero między 12. a 24. tyg. terapii	-
Przerwanie terapii		<i>BOC+PegIFNa + RBV</i> a) 12 tyg. jeśli HCV RNA >100 IU/ml lub wykrywalne w 24. tyg. <i>TVR+PegIFNa + RBV:</i> b) jeśli HCV RNA >1000 IU/ml w 4. tyg. lub w 12. tyg. i/lub wykrywalne w 24. tyg.	a) po 12 tyg. jeśli wiremia nie zmniejszyła się o $\geq 2\log_{10}$ b) po 24 tyg. w przypadku wykrywalnej wiremii	bd
Dawkowanie				
BOC+PegIFNa + RBV		BOC 800 mg tid + PegIFNa + RBV	-	-
TVR+PegIFNa + RBV		TVR 750 mg tid + PegIFNa + RBV	-	-
PegIFNa2a + RBV		-	PegIFNa2a 180 μ g + RBV 1-1,2 g/dzień	PegIFNa2a 180 μ g + RBV 800 mg/dzień
PegIFNa2b + RBV		-	PegIFNa2b 1,5 μ g/kg/tyg. + RBV 0,8-1,2 g w zależności od wagi pacjenta	PegIFNa2b 1,5 μ g/kg/tyg. + RBV 800 mg/dzień
Szczególne sytuacje kliniczne				
Niewyrównana marskość wątroby		-	mogą być stosowane zmniejszone dawki PegIFNa + RBV	
Przewlekła choroba nerek		-	podstawowa terapia w przypadku łagodnego przebiegu choroby, zmniejszone dawki w przypadku ostrego przebiegu	

Tabela 27.

Brytyjskie wytyczne Royal College of Physicians of London i British Society of Gastroenterology dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW-C

Zalecenia Royal College of Physicians of London i British Society of Gastroenterology 2001 (appendix 2003)
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej
Pozytywny wynik ELISA-3 i pozytywny wynik PCR. W przypadku uzyskania negatywnego wyniku jednego z wymienionych testów kryterium rozpoczęcia leczenia stanowi pozytywny wynik testu rekombinowanego immunoblot.

Zalecenia Royal College of Physicians of London i British Society of Gastroenterology 2001 (appendix 2003)		
Terapia		
Zalecane leki	PegIFNa + RBV	
Genotyp	G1/4/5	G2/3
Czas trwania terapii	48 tyg.	24 tyg.
Przerwanie terapii	po 24 tyg jeśli wiremia wykrywalna	bd
Dawkowanie		
PegIFNa2a + RBV	PegIFNa2a 180µg/tyg. + RBV 1-1,2 g/dzień	PegIFNa2a 180 µg/tyg. + RBV 800 mg/dzień
PegIFNa2b + RBV	PegIFNa2b 1,5 µg/kg/tyg. + RBV 0,8-1,2 g w zależności od wagi pacjenta	
Szczególne sytuacje kliniczne		
Przeciwwskazania do stosowania rybawiryny	monoterapia PegIFNa	

Tabela 28.
Wytyczne NICE dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C

Zalecenia NICE 2010 i 2012			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Umiarkowana i zaawansowana postać przewlekłego HCV, stwierdzona na podstawie biopsji wątroby, wykonanie testów wątrobowych i zdeterminowanie genotypu wirusa.			
Terapia			
Zalecane leki	BOC+PegIFNa + RBV		PegIFNa + RBV
Genotyp	G1		G4/5/6 G2/3
Czas trwania terapii	16 tyg.	Czas trwania terapii oraz kryteria przerwania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego	a) wiremia niewykrywalna ^a w 4. tyg.
	24 tyg.		a) wiremia niewykrywalna ^a w 4. tyg. a) podstawowa terapia
	48 tyg.		a) wiremia niewykrywalna w 12. tyg. b) koinfekcja z HIV a) koinfekcja z HIV
Przerwanie terapii	po 12 tyg. w przypadku wykrywalnej wiremii		bd
Dawkowanie	BOC 800 mg tid + PegIFNa + RBV		PegIFNa 180 µg/tyg. PegIFNa2b 1,5 µg/kg/tyg

Zalecenia NICE 2010 i 2012	
Szczególne sytuacje kliniczne	
Przeciwwskazania do stosowania rybawiryny	monoterapia PegIFNa przez 48 tyg.

a) W zależności od badania ≤ 25 IU/ml, 50 IU/ml, 600 IU/ml lub 650 IU/ml HCV RNA w serum.

Tabela 29.
Wytyczne SIGN dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW-C

Zalecenia SIGN 2006			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Pozytywny test ELISA, potwierdzony detekcją wirusowego RNA przez test kwasu nukleinowego (jeśli wynik pozytywny po raz pierwszy – powtórzenie testu na RNA). Jeśli test ELISA pozytywny, a test kwasów nukleinowych negatywny, powtórzenie tego drugiego po 6 miesiącach.			
Terapia			
Zalecane leki		PegIFNa + RBV	
Genotyp		G1/4	G2/3
Czas trwania terapii	12 lub 16 tyg.	-	a) 12 lub 16 tyg., jeśli wiremia niewykrywalna w 4. tyg.
	24 tyg.	-	a) podstawowa terapia
	48 tyg.	a) podstawowa terapia b) koinfekcja z HIV	a) koinfekcja z HIV
Przerwanie terapii		a) po 12 tyg., jeśli wiremia nie zmniejszyła się o $\geq 2 \log_{10}$ b) po 24 tyg. w przypadku wykrywalnej wiremii	bd
Dawkowanie		bd	
Szczególne sytuacje kliniczne			
Koinfekcja z HBV		PegIFNa + RBV	
Wyrównana marskość wątroby		PegIFNa + RBV	

Tabela 30.
Zalecenia kanadyjskiego konsensusu dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW-C

Konsensus kanadyjski 2007	
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej	
Pozytywny test ELISA, może być potwierdzony testem na HCV RNA. Decyzja o rozpoczęciu leczenia zależy od indywidualnej oceny ryzyka i korzyści płynących z terapii.	

Konsensus kanadyjski 2007			
Terapia			
Zalecane leki		PegIFN α -(2a lub 2b) + RBV	
Genotyp		G1/4/5/6	G2/3
Czas trwania terapii	12 lub 16 tyg.	-	wiremia niewykrywalna w 4 tyg. oraz przyjmowanie dawki RBV zależnej od wagi pacjenta
	24 tyg.	wiremia niewykrywalna w 4. tyg. oraz brak czynników prognostycznych o negatywnym wpływie na odpowiedź na terapię ^a	podstawowa terapia
	48 tyg.	podstawowa terapia	-
	72 tyg.	wiremia wykrywalna w 12 tyg., ale niewykrywalna w 24 tyg.	-
Przerwanie terapii		po 24 tyg. w przypadku wykrywalnej wiremii	bd
Dawkowanie			
PegIFN α 2a +RBV		PegIFN α 2a 180 μ g + RBV 1-1,2 g/dzień	PegIFN α 2a 180 μ g + RBV 800 mg/dzień
PegIFN α 2b + RBV		PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tyg.+ RBV 0,8-1,2 g w zależności od wagi pacjenta	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tyg.+ RBV 800 mg/dzień
Szczególne sytuacje kliniczne			
Koinfekcja z HIV		PegIFN α + RBV przez 48 tyg.	

a) Zaawansowane zwłóknienie wątroby, wysoka wyjściowa wiremia, wysokie BMI, starszy wiek, rasa afroamerykańska, koinfekcja z HIV, immunosupresja.

Tabela 31. Australijski model opieki nad dorosłymi pacjentami z przewlekłym WZW-C stworzony przez ANCAHRD

Zalecenia ANCAHRD 2003		
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej		
Pozytywny test na przeciwciała HCV i/lub pozytywny test HCV RNA, podwyższony poziom ALT. Wysokie lub średnie ryzyko progresji w zaawansowaną chorobę wątroby, potwierdzone przez biopsję (w przypadku monoterapii PegIFN α 2b brak innej przewlekłej choroby wątroby).		
Terapia		
Zalecane leki	PegIFN α -(2a lub 2b) + RBV	
Genotyp	G1	G2/3
Czas trwania terapii	48 tyg.	24 tyg.

Przerwanie terapii	po 24 tyg. w przypadku wykrywalnej wiremii	bd
Dawkowanie	bd	
Szczególne sytuacje kliniczne		
Koinfekcja z HIV	PegIFNa + RBV przez 48 tyg., jeśli CD4 \geq 100	
Nietolerancja rybawiryny	monoterapia PegIFNa-2b 0,5 -1 μ g/kg/tyg. maks. 52 tyg.	
Marskość wątroby	PegIFNa + RBV przez 48 tyg.	

14.2. Status refundacyjny

Tabela 32.
Zasady finansowania terapii WZW-C na podstawie terapeutycznego programu zdrowotnego

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C			
Kwalifikacja chorych do programu terapeutycznego			
Kryteria kwalifikacji do leczenia		Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	
<p>wiek powyżej 3 r.ż. (w przypadku interferonów naturalnych powyżej 18 r.ż.), przewlekłe WZW-C, obecność wiremii HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej, obecność przeciwciał anti-HCV, zmiany zapalne i włóknienie potwierdzone poprzez biopsję wątroby; w przypadku genotypów 2 i 3 dopuszcza się odstępianie od biopsji i wykonanie jedynie badań nieinwazyjnych wątroby, obecność pozawątrobowych objawów zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby wykazanego w biopsji</p>		<p>nadwrażliwość na produkt leczniczy, brak wiremii oraz obecność przeciwciał anti-HCV, niewyrównana marskość wątroby, ciężka choroba serca, niewyrównana cukrzyca insulinozależna, choroby autoimmunologiczne, z wyjątkiem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II, niewyrównana nadczynność tarczycy, retinopatia, padaczka, czynne uzależnienie od alkoholu lub innych środków odurzających, ciąża, karmienie piersią, czynna psychoza, choroba nowotworowa czynna lub o dużym ryzyku wznowy, przeciwwskazania do stosowania poszczególnych interferonów określone w charakterystykach produktów leczniczych</p>	
Terapia I linii			
Zalecane terapie			
Wiek	\geq 18 lat	PegIFNa2b + RBV lub PegIFNa2b + RBV	
	3–18 lat	PegIFNa2b + RBV	
Genotyp		G1/4	G2/3
Czas trwania terapii	24 tyg.	a) niski, wyjściowy poziom wiremii oraz niewykrywalna wiremia po 4 tyg. (RVR)	a) chorzy niespełniający kryteriów dla leczenia 16-tygodniowego b) nieskuteczność terapii po 16 tyg.
	36 tyg.	-	a) nieskuteczność terapii po 24 tyg.

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C			
	48 tyg.	a) niewykrywalna wiremia po 12 tyg.	-
	72 tyg.	a) obniżenie wiremii po 12 tyg. o $\geq 2 \log_{10}$ i niewykrywalna wiremia po 24 tyg.	-
Przerwanie terapii		włóknienie wątroby ≤ 2 stopnia w skali Scheuera oraz: a) po 12 tyg., jeśli wiremia nie zmniejszyła się o $\geq 2 \log_{10}$ b) po 24 tyg. w przypadku wykrywalnej wiremii	-
Terapia II linii			
Terapia	PegIFN α 2b+RBV lub PegIFN α 2a+RBV	zamiana interferonu pegylowanego (z α 2a na α 2b lub z α 2b na α 2a) po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia i wystąpieniu progresji choroby	
	rIFN α + RBV	nieskuteczność lub nietolerancja stosowania interferonu pegylowanego	
	IFN α naturalny w monoterapii	niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu i zasadność ponownej terapii, nietolerancja po stosowaniu innych interferonów, zaawansowane włóknienie lub wyrównana marskość wątroby	
Szczególne sytuacje terapeutyczne			
Terapia	rIFN α + RBV	przeciwwskazania do stosowania interferonu pegylowanego, nietolerancja lub działania niepożądane po stosowaniu PegIFN, przeciwwskazania do stosowania PegIFN α 2b u pacjentów poniżej <18 r.ż.	
	PegIFN α lub rIFN α w monoterapii	pacjenci poddawani dializie, pacjenci przed i po przeszczepie narządów, pacjenci z przeciwwskazaniem lub nadwrażliwością na rybawiryne	