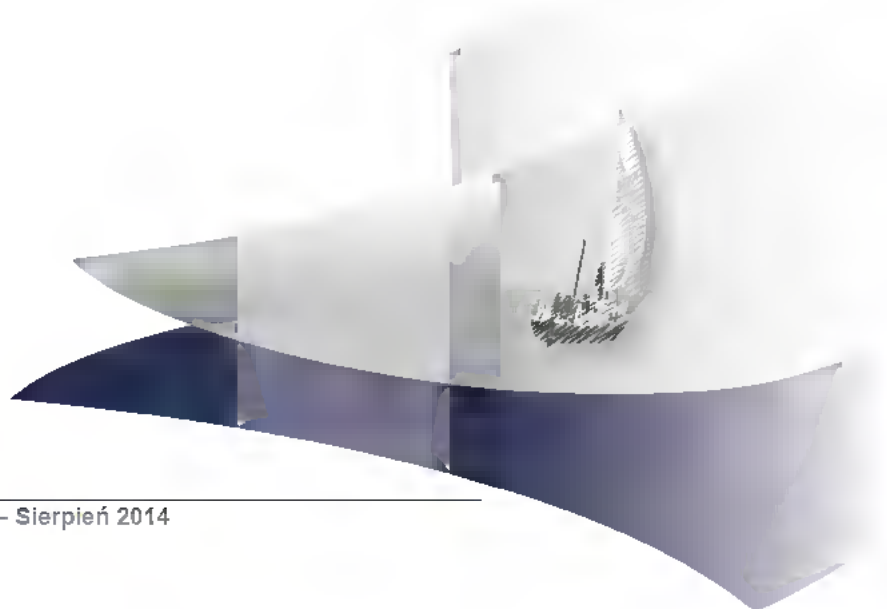


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

FINANSOWANIE BOCEPREWIRU W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Wersja 1.10



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: 27 sierpnia 2014

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] nadzór merytoryczny nad projektem, formułowanie tekstu analizy
epidemiologia, rekomendacje finansowe, epidemiologia
[REDACTED] wytyczne praktyki klinicznej, epidemiologia,
[REDACTED] rekomendacje finansowe, wytyczne praktyki klinicznej.

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

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 Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	8
1.1. Cel analizy	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja	9
2.2. Etiologia	9
2.2.1. Budowa i cykl rozwojowy HCV	9
2.2.2. Genotypy i mutacje wirusa	11
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	22
2.7. Leczenie WZW-C	23
2.7.1. Odpowiedź na leczenie	23
2.7.2. Strategie terapeutyczne	24
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRZEWLEKŁYM WZW-C	26
3.1. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV	27
3.2. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych	28
4. FINANSOWANIE LEKÓW PRZECIWWIRUSOWYCH	30
4.1. Status refundacyjny	30
4.2. Rekomendacje finansowe	32
5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW	35
5.1. Boceprewir (VICTRELIS)	35
5.2. Interferony pegylowane	37
5.2.1. Pegylowany interferon α 2a (Pegasys)	37
5.2.2. Pegylowany interferon α 2b (PegIntron, ViraferonPeg)	38
5.3. Rybawiryna	41
5.4. Telaprewir (Incivo)	44
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA	47
6.1. Cel	47

6.2. Dostępność dowodów naukowych dla porównania BOC + PegIFN α + RBV vs PegIFN α + RBV	47
6.2.1. Charakterystyka odnalezionych badań	47
6.2.2. Analiza skuteczności	49
6.2.3. Analiza bezpieczeństwa	50
6.3. Ocena skuteczności BOC w zależności od polimorfizmu IL 28-B rs12979860	51
6.4. Ocena skuteczności BOC w zależności od stopnia włóknienia wątroby w skali Scheuera	52
6.4.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni	53
6.4.2. Pacjenci wcześniej leczeni	53
6.5. Ocena zależności pomiędzy trwałą odpowiedzią wirusologiczną a występowaniem powikłań odległych	54
7. ANALIZA KOSZTÓW	57
8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	60
8.1. Populacja docelowa	60
8.2. Interwencja	61
8.3. Komparatory	61
8.4. Punkty końcowe	62
9. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORA	63
10. ZAKRES OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	65
10.1. Analiza kliniczna	65
10.2. Analiza ekonomiczna	66
10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	66
11. BIBLIOGRAGFIA	68
12. SPIS TABEL	75
13. SPIS WYKRESÓW	77
14. ANEKS	78
14.1. Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej	78

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>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorite de Sante</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>
PL	Program lekowy
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 (<i>Serine Protease Inhibitor Therapy-1</i>)
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virologic Response</i>)
TID	Trzy razy na dobę (<i>ter in die</i>)
TVR	Telaprewir
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW-C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C (<i>Hepatitis C</i>)

1. WSTĘP

1.1. 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 WZ-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] U pozostałych 15-25% zakażonych dochodzi do eliminacji wirusa na drodze ostrego zapalenia wątroby. Ostre zakażenie wątroby typu C jest w wielu przypadkach bezobjawowe, można jedynie stwierdzić niewielkie powiększenie wątroby, a objawy żółtaczkowe występują zaledwie u ok. 20% chorych. [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

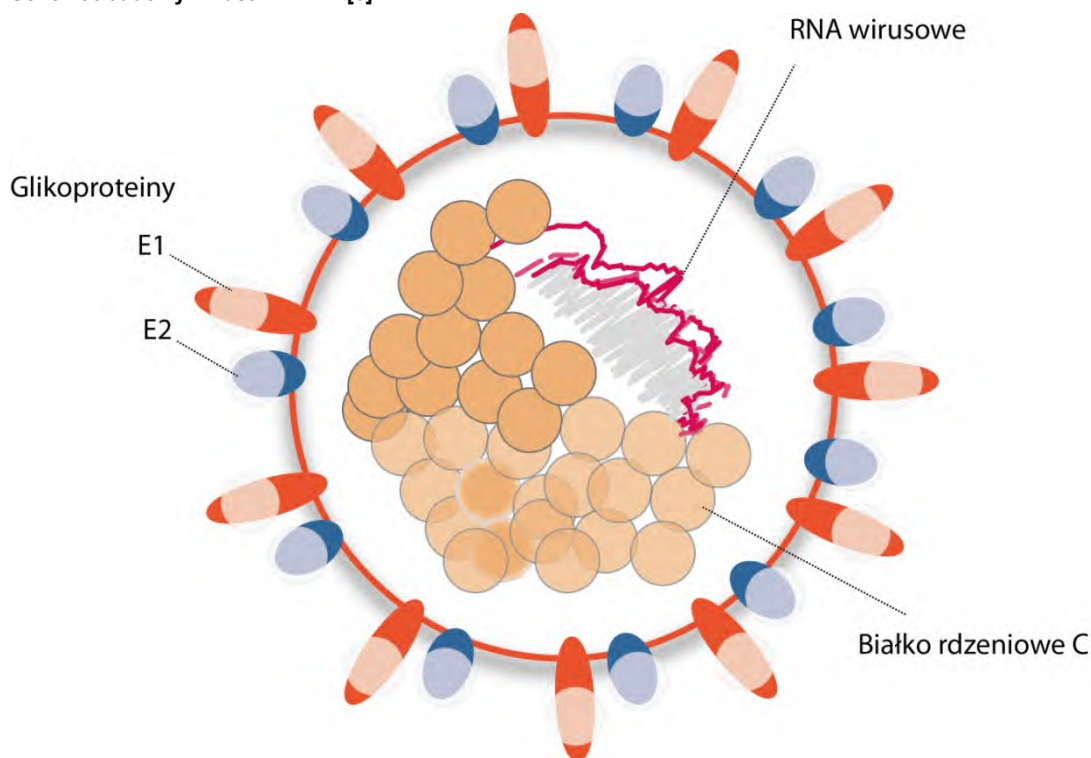
2.2.1. Budowa i cykl rozwojowy HCV

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, dodatnio-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 (Rysunek 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]

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



Cykl replikacyjny wirusa przebiega wyłącznie w cytoplazmie komórek wątroby, dlatego niewralgicznym 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:

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).

1. 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.
2. Na matrycy dodatnio spolaryzowanej nici RNA syntezowana jest interfazowa nić o ujemnej polarności.
3. Produkowane są nowe, dodatnie nici RNA budujące cząsteczki wirusa.
4. 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

Zarówno w na świecie jak i w Polsce dominuje zakażenie WZW-C o genotypie 1. Zgodnie z szacunkami WHO około 60 % światowej populacji jest zakażona wirusem HCV o podtypie 1a i 1b. [11]

Najbardziej wiarygodne dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych genotypów WZW-C w Polsce pochodzą z badania ankietowego Panasiuk 2012, w ramach którego zgromadzono wyniki dla 14 651 pacjentów leczonych w 22 ośrodkach na przestrzeni od 2003 do 2012 roku. [12]

Zgromadzone dane wskazują na duże zróżnicowanie rozpowszechnienia poszczególnych genotypów. Z badania wynika, iż wirus HCV o genotypie 1 jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym WZW-C w Polsce i odpowiada za 79,4% zachorowań (Tabela 1). WZW-C, którego bezpośrednią przyczyną były wirusy o genotypach 3 i 4 zidentyfikowano odpowiednio u 13,8% oraz 4,9% pacjentów, natomiast genotyp mieszany był przyczyną 1,6% zachorowań. Znikomy odsetek pacjentów stanowiły zakażenia HCV o genotypie 2, 5 i 6 ($\leq 0.1\%$ w każdej z grup).

W ramach badania zdiagnozowano 391 pacjentów z WZW-C oraz koinfekcją HIV, u których dominowały następujące genotypy HCV: GT3 (40%), GT1 (33%) oraz GT4 (24%) (Tabela 1).

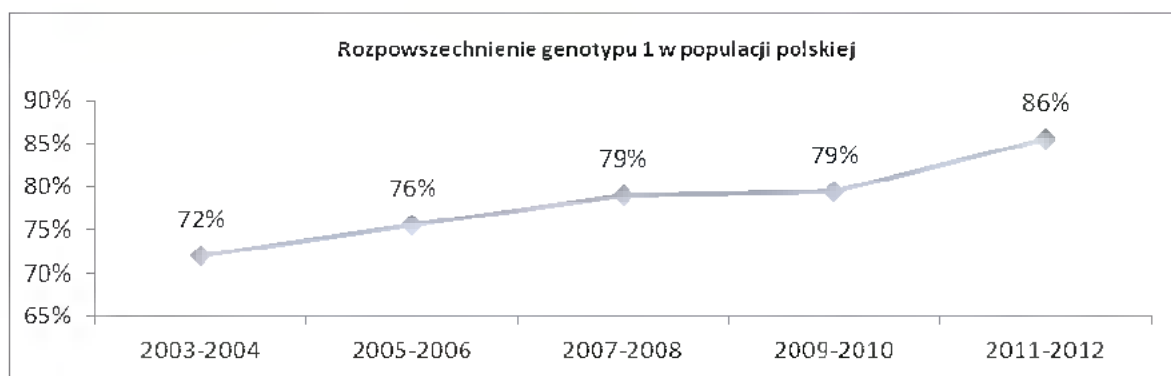
Tabela 1.
Rozpowszechnienie zakażenia wirusem HCV o genotypie 1 w Polsce w latach 2003–2012 [12]

Genotyp	G1	G2	G3	G4	G5	G6	MIX
Populacja ogólna	79,40%	0,10%	13,80%	4,90%	0,00%	0,09%	1,60%
Populacja z koinfekcją HIV ^a	33,00%	0,00%	40,40%	24,00%	0,00%	0,00%	2,80%

a) Dane dla 391 pacjentów.

Analizując trendy rozpowszechnienia poszczególnych genotypów odnotowano 13% wzrost odsetka chorych z zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1 na przestrzeni lat od 2003 do 2012 (Wykres 1). Wzrost rozpowszechnienia HCV GT1 jest zjawiskiem niepokojącym, gdyż wirus o tym genotypie charakteryzuje się wysoką opornością na powszechnie stosowaną w Polsce terapię opartą na PegIFNα. [7]

Wykres 1
Rozpowszechnienia genotypu 1 w Polsce na przestrzeni 10 lat



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. [13]

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. [13]

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. [14] HCV RNA może być wykrywane w surowicy krwi pacjenta, a także w komórkach wątroby i komórkach krwi obwodowej. [13]

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. [15]

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 anty-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). [14]

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 ostro 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 umożliwi ocenę stopnia zwłóknienia wątroby, a także stłuszczenia i zmian autoimmunologicznych. [13] Badanie polega na pobraniu fragmentu tkanki wątroby, który następnie poddawany jest ocenie histopatologicznej. [16] 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. [17, 18]

Wynik biopsji jest przydatny do podjęcia decyzji o rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego. [15] 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. [13]

Skala Knodella

Skala Knodella umożliwia statystyczną analizę obrazów morfologicznych. Uwzględnia ona 4 kategorie zmian: martwicę kęśową i przęsłową, nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików, intensywność nacieku zapalnego w przestrzeniach wrotnych oraz włóknienie. [19, 20] Suma punktów z poszczególnych kategorii składa się na wskaźnik HAI, który wynosi maksymalnie 22 punkty. [18] Zmiana o co najmniej 4 punkty sugeruje pogorszenie lub poprawę obrazu morfologicznego wątroby. [21]

Spośród ograniczeń skali Knodella najczęściej wymienia się jej nieciągły charakter utrudniający interpretację wyników (0,1,3,4,5,6,10) (Tabela 3). Ponadto, Skala Knodella została opracowana na podstawie badania o stosunkowo niedużej liczbie pacjentów. Uważa się również, iż takie parametry,

jak stan zapalny i zwłóknienie narządu oraz martwica kęsowa i martwica przęsłowa powinny być oceniane oddzielnie. [18]

Tabela 3.
Schemat oceny zmian histologicznych według skali Knodella

Okolowrotna 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 płaczków 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 płaczków 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						
umiarkowana martwica kęsowa oraz martwica przęsłowa	5	znaczne (zlokalizowane w >2/3 płaczków lub guzków)	4	znaczna (gęste upakowanie komórek zapalnych w >2/3 przewodów)	4	marskość	4
znaczna martwica kęsowa oraz martwica przęsłowa	6						
martwica wie koguzkowa	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 włóknienia oceniane jest w przedziale od 0 do 6 punktów (Tabela 4). [18, 22]

Tabela 4.
Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych według skali Ishaka [18, 22]

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/znaczne wszystkie obszary wrotne		3
Znaczne wszystkie obszary wrotne		4
Maksymalny wynik punktowy		18
Nasilenie zwłóknienia		pkt
Brak włóknienia		
Brak		0
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w części obszarów wrotnych, z lub bez krótkiej włóknistej przegrody		1
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w większości obszarów wrotnych, z lub bez krótkiej włóknistej przegrody		2
Rozszerzanie się włóknienia wrotnego w większości obszarów wrotnych, okazjonalne wrotno-wrotne pomostowanie (p-p)		3
Rozszerzanie się włóknienia 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 włóknienia (S lub F, staging). [13, 23, 24] 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). [23, 24]

Tabela 5.
Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg zmodyfikowanej skali Scheuera [23, 24]

Aktywność zapalna (grading)	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 (staging)	
Norma – pojedyncze włókna kolagenowe w przestrzeniach wrotnych	0
Włóknienie w obrębie przestrzeni wrotnych	1
Włóknienie okołowrotne i ewentualnie pojedyncze włóknienie przesłowe z zachowaniem struktury zrazika	2
Obecność licznych przesł 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). [17]

Tabela 6.
Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR [17]

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

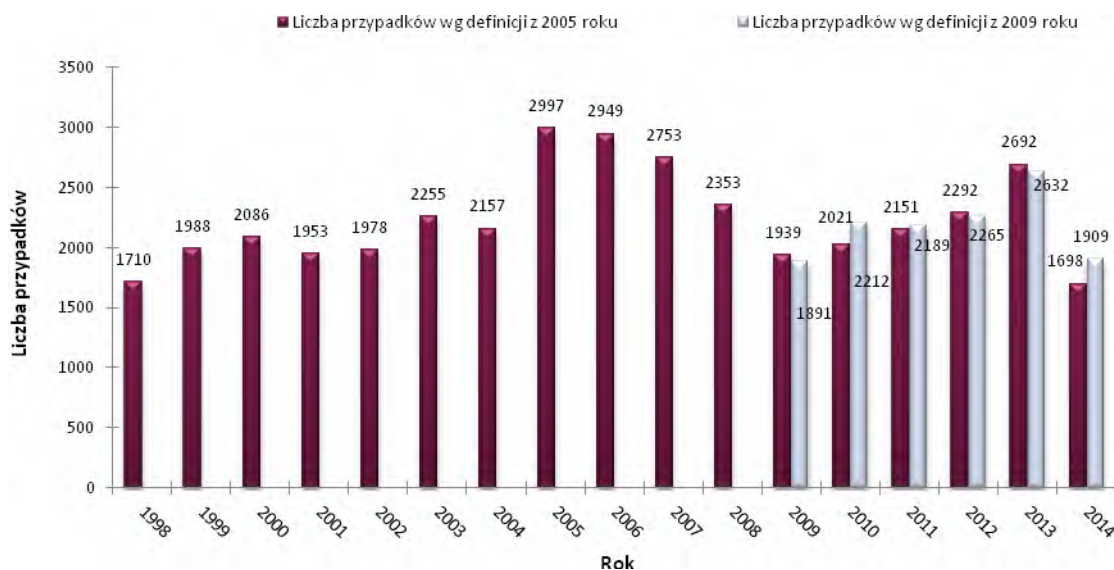
2.4. Epidemiologia

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. [11] Według WHO na świecie żyje ok. 130-150 mln osób zarażonych wirusem HCV, co stanowi 2–2,5% całkowitej populacji. [25] W Polsce odsetek osób, u których stwierdzono przeciwciała anty-HCV wynosi około 1,9%, co odpowiada około 750 tys. osobom mającym kontakt z wirusem. Spośród tych osób około 30% (powyżej 200 tys.) stwierdzono aktywne zakażenie. [25] Corocznie w Polsce diagnozuje się ok. 2 tys. nowych zachorowań (zapadalność w 2013 r. wynosiła 6,99/100 tys. osób). [25, 26]

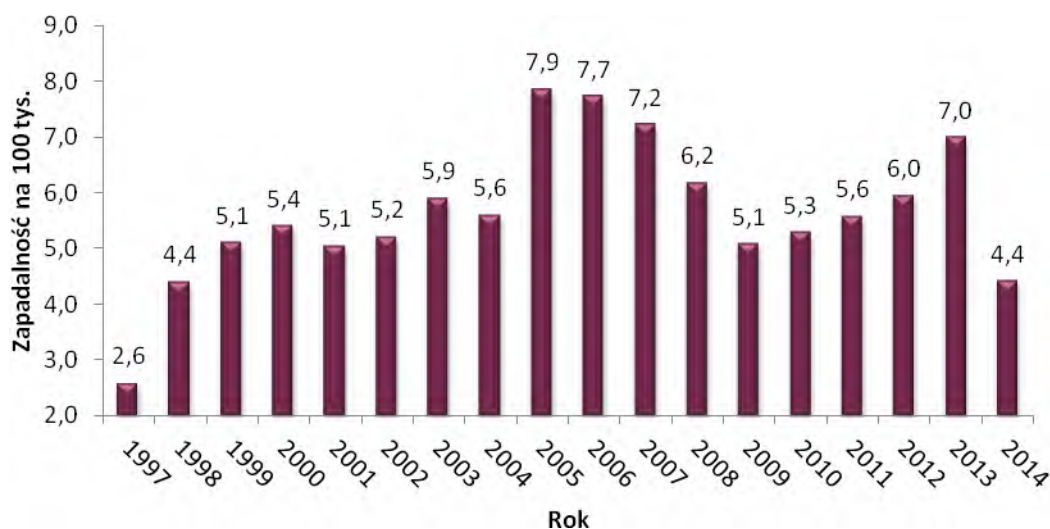
Zachorowalność

Dane dotyczące zapadalności na WZW-C w Polsce pochodzą z rejestru prowadzonego przez Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny (PZH) zbierającego dane ze wszystkich placówek zajmujących się diagnostyką WZW-C. Kwalifikowanie zgłoszeń WZW-C odbywa się równocześnie w oparciu o dwie definicje (z roku 2009 i 2005). Wg definicji przypadku z 2005 r. wykazuje się jedynie przypadki objawowe WZW-C (obraz kliniczny odpowiadający zapaleniu wątroby, np. ostre pojawienie się objawów i żółtaczkę lub wzrost aktywności transaminaz). Natomiast z punktu widzenia definicji przyjętej w 2009 r. rejestrowane są zarówno przypadki objawowe, u których potwierdzono pozytywny wynik testów przesiewowych w kierunku wykrycia przeciwciał swoistych dla HCV lub wykrycie kwasu nukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C w surowicy krwi. [27] Zgodnie z rejestrem 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. [28] W 2005 roku odnotowano natomiast nagły wzrost liczby nowodiagnostowanych 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. [29] 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 WZW-C i bezpłatnych badań diagnostycznych. [30] Po okresie wysokiej wykrywalności zakażeń, począwszy od 2006 roku obserwowano stopniowy spadek zapadalności na WZW-C, która trwał aż do 2009 roku osiągnęła wartość, kiedy to liczba nowych przypadków wynosiła 5,08/100 tys. mieszkańców. Od tego czasu obserwuje się ponowny, stopniowy wzrost zapadalności. W 2013 roku zarejestrowano 2692 nowych przypadków spełniających kryteria definicji WZW-C z 2005 roku, co odpowiadało zapadalności 6,99/100 tys. osób (Wykres 2, Wykres 3). W okresie od 1 stycznia do 15 sierpnia 2014 roku odnotowano 1698 nowych przypadków WZW-C, co odpowiada 7% wzrostowi zachorowalności w stosunku do tego samego okresu poprzedniego roku. [26, 28–38]

Wykres 2.
Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków zachorowań na WZW-C w Polsce w latach 1999–2014

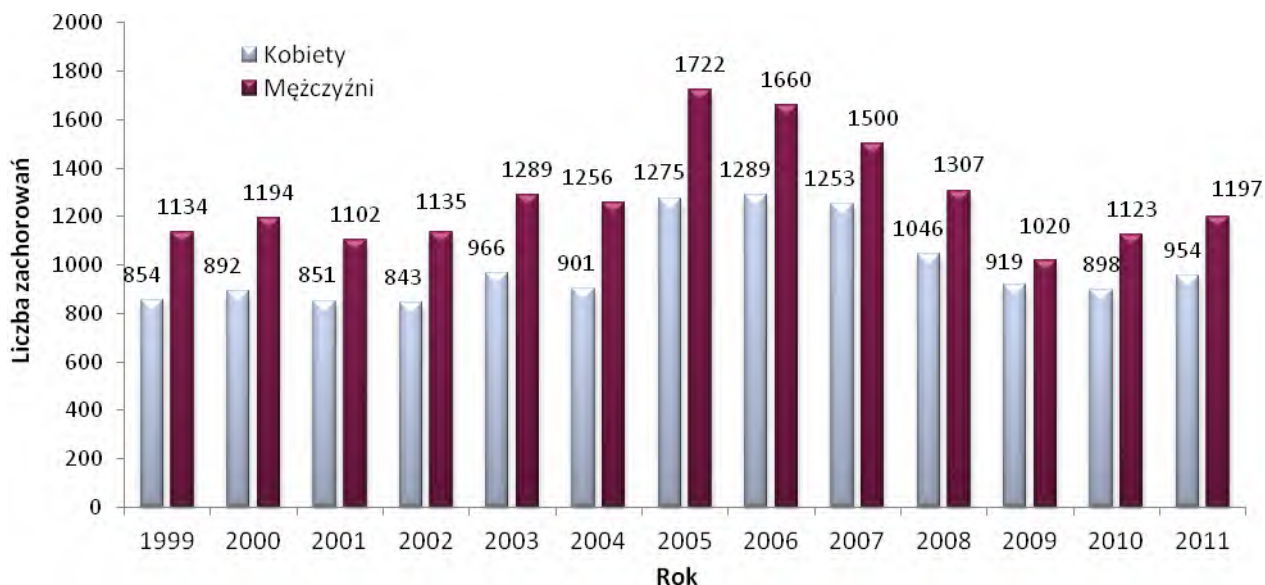


Wykres 3.
Zapadalność na WZW-C w Polsce w latach 1998-2014

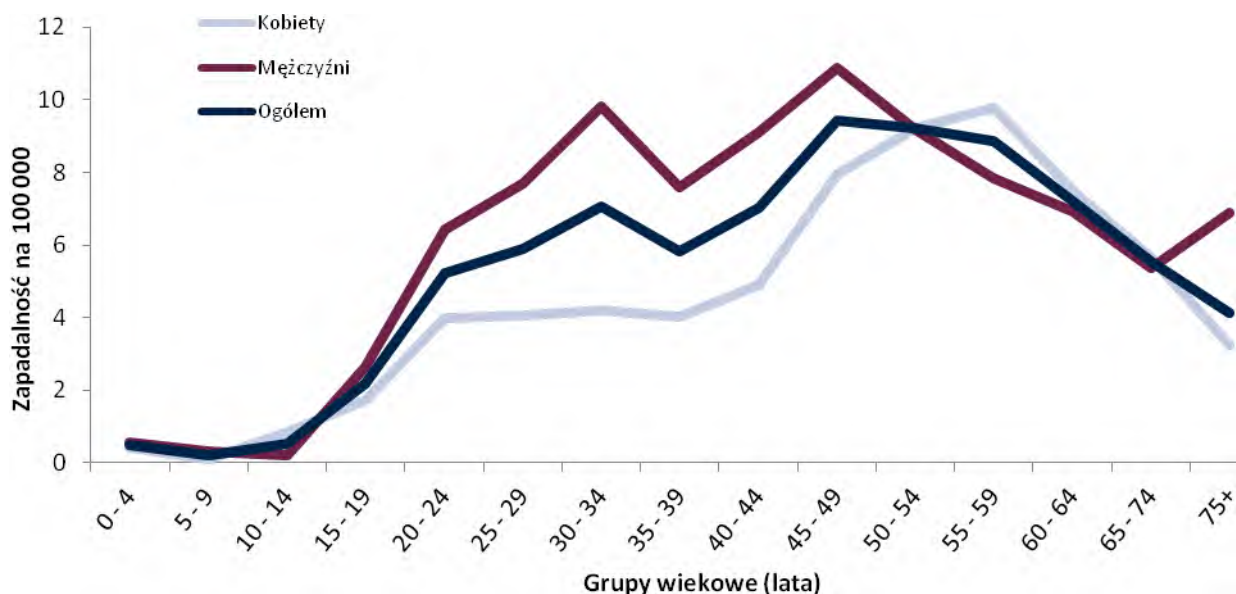


Zapadalność na WZW-C, jak i rozwój choroby do formy przewlekłej wykazuje zróżnicowanie w zależności od wieku i płci. W latach 1999–2011 obserwowano zdecydowanie wyższą zachorowalność wśród mężczyzn niż wśród kobiet (Wykres 4). Stosunek zapadalności kobiet do mężczyzn ulegał również wahaniom w poszczególnych grupach wiekowych. [39] Na podstawie danych z 2011 r. stwierdzono, że u mężczyzn w wieku od 20 do 44 lat zapadalność na WZW-C była o prawie 50% wyższa niż w analogicznej grupie kobiet. Poza tym przedziałem różnice w zależności od płci były już dużo mniejsze. Najwięcej zachorowań ogółem odnotowano u osób w wieku od 45 do 49 lat. Wśród mężczyzn największa zapadalność przypada na okres pomiędzy 45 a 49 r.ż., natomiast u kobiet między 55 a 59 r.ż. (Wykres 5). [39]

Wykres 4.
Liczba zachorowań wśród kobiet i mężczyzn na WZW-C ogółem w Polsce w latach 1999–2011



Wykres 5.
Zapadalność na WZW-C wśród kobiet i mężczyzn z uwzględnieniem wieku w 2011 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 2002–2011 liczba zgonów z powodu przewlekłego WZW-C zwiększyła się ponad dwukrotnie, z 86 do 191 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 i zwiększeniem do jej dostępności, 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. [33]

Tabela 7.

Liczba zgonów z powodu przewlekłego i ostrego WZW-C w Polsce w latach 2002-2011

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
2008	150	5
2009	137 ^{a)}	2
2010	167	8
2011	191	6

a) Dane na podstawie Rosińska 2013 [33]

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. [15] 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. [15] 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. [40]

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. [41] 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] Czynnikiemami środowiskowymi zwiększającymi 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. [42] Przyczyną zgonu częściej bywa niewyrównana marskość wątroby niż rak wątrobowokomórkowy. W przypadku wystąpienia niewyrównanej marskości wątroby 5-letnia przeżywalność pacjentów zmniejsza się do 50%. [43]. Stwierdzono również, że rozwój raka wątroby występuje właściwie jedynie u pacjentów z marskością (1–4% przypadków rocznie). [44]

Przewlekłe WZW-C jest związane również z licznymi powikłaniami pozawątrobowymi. Wśród nich można wyróżnić dolegliwości dermatologiczne, hematologiczne, reumatologiczne oraz związane

z nerkami. [45] Najpowszechniejszym powikłaniem jest krioglobulinemia (ok. 50% chorych), ale tylko u 25–30% pacjentów występują jej objawy kliniczne. [46]. 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. Leczenie WZW-C

2.7.1. 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. [14]

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 lub 12 tygodniach od zakończenia leczenia przeciwwirusowego i w praktyce stanowi główny cel terapeutyczny. 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. [14, 47, 48]

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 niez uzyskanie przez pacjenta EVR (częściowego lub całkowitego) stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy odnośnie wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). [14]

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. [14]

Poniżej przedstawiono definicje poszczególnych odpowiedzi wirusologicznych (Tabela 8). [14]

Tabela 8.
Rodzaje odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe

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

2.7.2. Strategie terapeutyczne

Do niedawna standardem terapeutycznym w leczeniu chorych na przewlekłe WZW-C stanowiło nieswoiste leczenie z wykorzystaniem PegIFN α 2a lub PegIFN α 2a, którego mechanizm polegał przede wszystkim na stymulacji odpowiedzi przeciwwirusowej przez układ odpornościowy chorego. [49–54] Terapię z wykorzystaniem jednego z PegIFN α podawano najczęściej w skojarzeniu z rybawiryną będącą analogiem nukleozydów purynowych i mającym zdolność hamowania replikacji RNA wirusa HCV. RBV podawana w monoterapii bez PegIFN α nie wykazywała natomiast aktywności przeciwwirusowej. [55, 56] Efektywność kliniczna terapii opartych na interferonie wykazuje zróżnicowanie w zależności od genotypu HCV oraz polimorfizmu IL 28-B. Pacjenci zakażeni genotypem 1 HCV rzadziej uzyskują SVR w wyniku terapii interferonowej niż chorzy z infekcją innymi wariantami wirusa. Podobnie PegIFN α wykazywał ograniczoną skuteczność u pacjentów obciążonych genotypem innym niż CC genu IL 28-B, tj. CT oraz TT. [57]

W ostatnich latach do leczenia przewlekłego WZW-C wprowadzono szereg terapii o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, które pozwoliły na zwiększenie efektywności terapii w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących SVR przy jednoczesnym skróceniu wymaganego okresu leczenia.

Poniżej przedstawiono skrócona charakterystykę najważniejszych grup leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym:

Inhibitory proteazy NS3/NS4A

Leki z tej grupy wykazują właściwości inhibicyjne w stosunku do proteazy wirusowej NS3 odpowiadającej za posttranslacyjną obróbkę białek wirusa i jego replikację. W 2011 roku w USA oraz UE dopuszczono do obrotu pierwszą generację inhibitorów NS3/NS4A, reprezentowaną przez BOC oraz TVR, których wskazania rejestracyjne obejmują terapię przewlekłego WZW C u osób dorosłych z GT1 HCV. Oba leki należy podawać wyłącznie w terapii skojarzonej z PegIFN α oraz RBV. [58] Zarówno BOC, jak i TVR objęte są refundacją ze środków publicznych w Polsce (Rozdz. 5.1 oraz 5.4).

Spośród leków należących do drugiej generacji inhibitorów NS3/NS4A w ostatnim czasie do obrotu na terenie USA oraz EU dopuszczono simeprewir, zarejestrowany do stosowanie przede wszystkim u chorych z GT1 HCV wraz z innymi lekami przeciwwirusowymi, w tym z sofosbuwirem (inhibitor NS5B). Leki należące do drugiej generacji inhibitorów NS3/NS4A charakteryzują się mniejszą skłonnością do interakcji z innymi lekami w porównaniu z PI z pierwszej generacji oraz wywołują mniej działań niepożądanych. Simeprewir nie został objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce

Inhibitory proteazy NS5A

Leki z tej grupy wykazują właściwości inhibicyjne w stosunku do proteazy wirusowej NS5A zaangażowanej bezpośrednio zarówno w replikację wirusa, jak i jego składania. [58] Daklataswir (DCV) oraz ledipaswir stanowią inhibitory NS5A, które w ostatnim czasie uzyskały dopuszczenie do obrotu na terenie USA. DCV został również dopuszczony do obrotu na terytorium UE. Oba preparaty u chorych na WZW-C należy podawać w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi, w tym z sofosbuwirem (inhibitor NS5B). DCV oraz ledipaswir nie zostały objęte refundacją ze środków publicznych w Polsce.

Inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B

Leki z tej grupy wykazują właściwości inhibicyjne w stosunku polimerazy wirusowej NS5B, przez co hamują replikację materiału genetycznego wirusa w komórkach gospodarza. [58] Obecnie SBV jest jedynym preparatem z grupy inhibitorów NS5B, który uzyskał dopuszczenie do obrotu na terytorium USA oraz UE. Sofosbuwir wykazuje dużą skuteczność przeciwwirusową i może być stosowany w terapii skojarzonej z PegIFN α i RBV, a także połączeniu z samą RBV co pozwala na leczenie osób z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów. SBV nie został dotąd objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce.

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRZEWLEKŁYM WZW-C

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłego WZW C przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej, które w swoich rekomendacjach uwzględniają inhibitory proteazy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 11 wytycznych zawierających rekomendacje terapeutyczne wraz z ich uaktualnieniami w omawianym problemie zdrowotnym, w tym wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów HCV (Rozdz. 3.1) oraz 10 wytycznych opracowanych przez instytucje zagraniczne (Rozdz. 3.2). Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Zestawienie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej w przewlekłym WZW C

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Data wydania/aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PGE HCV (Polska Grupa Ekspertów HCV)	Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń WZW-C	2014	[59]
Wytyczne zagraniczne			
AASLD/IDSA (American Association for the Study of Liver Disease/Infectious Diseases Society of America)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2014	[60]
CASL (Canadian Association for the Study of the Liver)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu przewlekłego WZW C	2007/2012	[61]
DVA (Department of Veterans Affairs)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu przewlekłego WZW C	2014	[62]
EASL (European Association for the Study of the Liver)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW C	2014	[63]
VHMCN (Viral Hepatitis Managed Care Network)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW-C	2012	[64]
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Wytyczne dotyczące stosowania boceprewiru u osób chorujących na WZW-C z genotypem 1 HCV	2012	[65]
	Zalecenia dotyczące terapii przewlekłego WZW-C za pomocą IFN α	2004/2013	[66]
WHO (World Health Organization)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW-C	2014	[67]
WGO (World Gastroenterology Organization)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW-C	2013	[68]
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu WZW-C	2013	[69]

3.1. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV

Terapią przeciwwirusową powinni być objęci wszyscy pacjenci zakażeni HCV, w tym osoby z ostrym oraz przewlekłym zapaleniem wątroby, a głównym celem terapii jest zatrzymanie i/lub cofnięcie się zmian histologicznych poprzez całkowitą eliminację czynnika etiologicznego choroby. [59]

Kryterium warunkującym rozpoznanie przewlekłego WZW-C zdefiniowano jako utrzymywanie się HCV RNA przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz potwierdzona choroba wątroby lub obecność pozawątrobowych objawów schorzenia. Przed rozpoczęciem terapii konieczne jest oznaczenie genotypu oraz stanu zaawansowania włóknienia mięszu wątrobowego. W leczeniu HCV u dzieci (powyżej 3 roku życia), bez względu na genotyp HCV, zalecana jest terapia skojarzona, dwulekowa PegIFN α (PegIFN α 2b lub PegIFN α 2a) i RBV, 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 jednego z dostępnych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, tj. boceprewiru (BOC), telaprewiru (TVR), sofosbuwiru (SOF), symeprewiru (SMV) lub daklataswiru (DCV). Zalecenia nie faworyzują żadnego z dostępnych inhibitorów jak i interferonów, przez co można uznać, iż są one traktowane równorzędnie. Terapia trójlekowa u osób dotychczas nieleczonych lub z nawrotem po terapii PegIFN α +RBV, trwa od 12 do 48 tygodni w zależności od zastosowanego inhibitora oraz stężenia HCV RNA w surowicy:

- **BOC+PegIFN α +RBV:** terapia poprzedzona jest 4 tygodniową fazą wprowadzającą, polegającą na podawaniu PegIFN α +RBV, po czym następuje włączenie BOC. Całkowita długość leczenia zależy od wcześniejszego leczenia oraz uzyskiwanej poprawy wirusologicznej w trakcie terapii i wynosi:
 - 28 tyg. u chorych nieleczonych bez wiremii w 8 i 24 tyg. leczenia,
 - 48 tyg. (w tym BOC przez 32 tyg.) jeżeli wiremia stwierdzona w 8 tyg. zanika do 24 tyg.,
 - 48 tyg. (w tym BOC przez 44 tyg.) jeżeli wiremia stwierdzona w 8 tyg. zanika do 24 tyg. lub u chorych z nawrotem zakażenia,
- **TVR+PegIFN α +RBV:** leczenie polega na podawaniu terapii trójlekowej przez 12 tygodni, po czym pacjent otrzymuje wyłącznie leczenie dwulekowe (PegIFN α +RBV) przez kolejne:
 - 12 tygodni, gdy wiremia jest niewykrywalna w 4 i 12 tyg. lub
 - 36 tyg. w przypadku wykrywalnej wiremii w 4. lub 12. tyg.,
- **SOF+PegIFN α +RBV:** zaleca się terapię trójlekową przez 12 tyg., bez względu na wcześniejsze leczenie.
- **SMV+PegIFN α +RBV:** leczenie trwa 24 tyg. i polega na podawaniu terapii trójlekowej przez 12 tygodni, po czym pacjent otrzymuje wyłącznie leczenie dwulekowe (PegIFN α +RBV) przez kolejne 12 tyg.
- **DCV+PegIFN α +RBV:** leczenie polega na podawaniu terapii trójlekowej przez pierwsze 12 tygodni, po czym pacjent otrzymuje:
 - wyłącznie leczenie dwulekowe (PegIFN α +RBV) przez kolejne 12 tygodni, gdy wiremia w 4. tyg. <25IU/ml, a w 10. tyg. ulega obniżeniu poniżej progu detekcji lub

- o kontynuację terapii trójlekowej do 24. tyg., gdy wiremia w 4. tyg. $\geq 25\text{IU/ml}$, a w 10. tyg. jest nadal powyżej progu detekcji ($>15\text{IU/ml}$).

W przypadku całkowitego lub częściowego braku odpowiedzi na leczenie oparte na interferonach, nieskuteczności leczenia trójlekowego, zaawansowanego włóknienia wątroby, a także u osób z przeciwwskazaniami lub nietolerancją interferonu wytyczne dopuszczają stosowanie terapii bez interferonu. Zalecane przez wytyczne terapie bez interferonów trwają od 12 do 24 tyg. i polegają na leczeniu skojarzonym:

- SOF + SMV z/bez RBV,
- SOF + DCV z/bez RBV,
- SOF + RBV.

Wytyczne obejmują także leczenie osób zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby oraz po przeszczepieniu wątroby. Postępowanie zależne jest od genotypu HCV. U osób zakażonych HCV genotypem 1, w pierwszym przypadku rekomendowana jest terapia SOF w skojarzeniu z RBV do momentu przeszczepu (maksymalnie 24 tyg.), natomiast u osób po przeszczepie zaleca się SOF w skojarzeniu z DCV lub SMV z lub bez RBV (12 – 24 tyg.).[59]

3.2. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych

Podobnie jak w przypadku wytycznych polskich zagraniczne opracowania wskazują, iż głównym celem terapii przewlekłego WZW-C jest eliminacja wirusa z krwi zakażonego, co ma na celu poprawę jakości życia pacjenta, a także zmniejszenie ryzyka wystąpienia odległych powikłań, takich jak marskość i niewydolność wątroby oraz rak wątrobowokomórkowy. [60, 63, 68] Diagnostyka WZW-C powinna się opierać na co najmniej dwóch różnych testach potwierdzających obecność we krwi pacjenta przeciwciał anti-HCV lub wirusowego RNA. [60, 61, 67, 68] Przed rozpoczęciem terapii wszystkie wytyczne wskazują na konieczność określenia genotypu wirusa, jakim zakażony jest pacjent, co determinuje długość trwania oraz rodzaj stosowanej terapii. [60–62, 64, 68]

Odnalezione wytyczne różnią się zaleceniami dotyczącymi postępowania u chorych na WZW-C zakażonych GT1 HCV, co bezpośrednio jest związane z rejestracją szeregu nowych opcji terapeutycznych dla tego wskazania w ostatnich latach. Spośród 10 odnalezionych opracowań cztery (WHO, WGO, WHMCN, CASL) dopuszczają stosowanie terapii dwulekowej z wykorzystaniem PegIFN α oraz RBV w przedmiotowym wskazaniu, przy czym jedno spośród nich (WHO) wskazuje, iż terapia trójlekowa polegająca na dodaniu BOC lub TVR do PegIFN α i RBV posiada wyższą skuteczność i powinna być stosowana w pierwszej kolejności. Najnowsze publikacje wydane w 2014 roku (AASLD/IDSA, DVA, EASL) oraz wytyczne SIGN z 2013 roku nie uwzględniają już terapii PegIFN+RBV w swych rekomendacjach lub jednoznacznie wskazują na brak zasadności tej interwencji (AASLD/IDSA). Sześć wytycznych (NICE, WHO, WGO, SIGN, VHMCN, CASL) opublikowanych do 2013 roku rekomenduje terapię trójlekową polegającą na dodaniu BOC lub TVR do PegIFN α +RBV zarówno w I linii, jak i u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Z kolei

terapię trójlekową z wykorzystaniem BOC oraz TVR nie zostały uwzględnione trzech rekomendacjach wydanych w 2014 roku (AASLD/IDSA, DVA, EASL), a wytyczne AASLD/IDSA jednoznacznie nie zalecają stosowania BOC i TVR u chorych zakażonych GT1 HCV, preferując opcje o najwyższej skuteczności, do których, wg najbardziej aktualnych opracowań (AASLD/IDSA, DVA, EASL, WHO), należy 12-tygodniowe leczenie skojarzone SOF dodanym do PegIFN α +RBV, a jako jej alternatywa wskazywana jest również w wytycznych (AASLD, DVA, EASL, WHO) 12-tygodniowa terapia złożona z SMV oraz PegIFN α +RBV z kontynuacją terapii dwulekowej PegIFN α +RBV przez kolejne 12 do 36 tygodni w zależności od wcześniejszego leczenia oraz obecności marskości wątroby. Terapia z wykorzystaniem SMV nie jest jednak wskazana u chorych zakażonych GT1 HCV z wariantem Q80K proteazy NS3. Wytyczne EASL jako jedyne rekomendują również terapię trójlekową z wykorzystaniem DCV, PegIFN α i RBV, przy czym leczenie to nie jest wskazane u chorych z genotypem 1a HCV, z uwagi na niezakończone badania kliniczne w tej grupie pacjentów.

4. FINANSOWANIE LEKÓW PRZECIWWIRUSOWYCH

4.1. Status refundacyjny

Terapia przeciwwirusowa dla pacjentów z przewlekłym WZW-C finansowana jest w Polsce w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku, które weszło w życie 1 lipca 2014 roku. [70]

Zasady kwalifikacje do programu lekowego

Leczeniem w ramach PL objęci są pacjenci cierpiący na przewlekłe WZW-C powyżej 3. roku życia, u których stwierdzono obecność wirerii HCV RNA, mierzalny poziom przeciwciał anti-HCV, oraz zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym potwierdzone poprzez biopsję wątroby. Do programu kwalifikuje się również chorych z obecnością pozawątrobowych objawów zakażenia HCV bez względu na stopień włóknienia wątroby.

Z udziału w programie wykluczeni są chorzy z nadwrażliwością na produkty lecznicze stosowane w ramach programu, a także z przeciwwskazaniami do stosowania poszczególnych interferonów, rybawiryny, telaprewiru lub boceprewiru przedstawione w charakterystykach produktów leczniczych. Do PL nie kwalifikuje się również pacjentów, u których obecne są przeciwciała anti-HCV a materiał genetyczny wirusa jest poniżej poziomu detekcji, pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby oraz osób z chorobami towarzyszącymi, w tym chorobą serca o ciężkim nasileniu, cukrzycą, schorzeniami autoimmunologicznymi, chorobami tarczycy, padaczką, z czynnymi nowotworami lub z dużym ryzykiem ich wznowy.

Terapie stosowane w ramach programu lekowego w Polsce

W ramach leczenia I linii dorośli pacjenci dotychczas nieleczeni przeciw WZW-C kwalifikowani są do następujących terapii:

- **Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym**, w tym **boceprewir** (dawka 2400 mg/dobę) oraz **telaprewir** (dawka 2250 mg/dobę), podawane w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV u chorych z GT1 HCV i włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. w skali Scheuera z genotypem TT rs12979860 IL28B
- **PegIFN α** , w tym **PegIFN α 2a** oraz **PegIFN α 2b**, podawane:

- o w monoterapii u pacjentów poddawanych dializoterapii, po przeszczepie narządu lub gdy występują przeciwwskazania lub nadwrażliwość na RBV.
- o w skojarzeniu z **RBV**,

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 PL dopuszcza stosowanie następujących opcji leczenia:

- **Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym**, w tym **boceprewir** (dawka 2400 mg/dobę) oraz **telaprewir** (dawka 2250 mg/dobę), podawane w skojarzeniu z PegIFN α oraz RBV u chorych z GT1 HCV i włóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2. w skali Scheuera.
- **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 lekowy 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.

Czas leczenia w ramach PL

Leczenie z wykorzystaniem **BOC** zawsze poprzedzone jest 4-tygodniowym okresem terapii dwulekowej (PegIFN α oraz RBV), po której następuje włączenie BOC i kontynuacja leczenia trójlekowego przez następujące:

- 24 tyg. u pacjentów nieleczonych, u których HCV RNA jest niewykrywalne w 8 i 24 tyg.
- 32 tyg., po czym ponownie stosuje się wyłącznie terapię PegIFN α oraz RBV przez kolejne 12 tygodni u chorych
 - o z nawrotem wirusologicznym,
 - o z częściową odpowiedzią na wcześniejszą terapię,
 - o wcześniej nieleczonych z wykrywalnym poziomem HCV RNA w 8. tyg. i niewykrywalną wiremią w 24. tyg. leczenia,
- 44 tyg. u pacjentów uprzednio leczonych z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej oraz u pacjentów z marskością wątroby.

TVR stosuje się w schematach obejmujących 12-tygodniową terapię trójlekową, po której kontynuuje się wyłącznie leczenie dwulekowe (PegIFN α oraz RBV) przez kolejne:

- 12 tyg. u chorych dotychczas nieleczonych lub u pacjentów z nawrotem po poprzedniej terapii i niewykrywalnym HCV RNA w 4 i 12 tyg.,
- 36 tyg. u pacjentów z wykrywalną wiremią w 4. lub 12. tyg. leczenia oraz u osób z marskością wątroby.

Czas trwania terapii skojarzonej **PegIFN α + RBV** uzależniony 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 wiremii 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 wiremii o co najmniej 2 log₁₀ oraz zanik wiremii po 24 tyg.

PL 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 wiremii.

W PL 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 [71–75], Wielkiej Brytanii [66, 76–78], Szkocji [79–82], Kanadzie [83–85], Francji [86–90] i Australii (Tabela 10). [91–97]

Boceprewir

Rada Konsultacyjna przy AOTM rekomenduje finansowanie BOC w ramach programu lekowego w leczeniu przewlekłego WZW-C ze stwierdzonym włóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, u pacjentów:

- dotychczas nieleczonych z genotypem TT rs12979869 IL28B lub
- po niepowodzeniu poprzedniej terapii standardowej. [73]

Agencje HTA – NICE, NHS Scotland, HAS oraz CADH – rekomendują finansowanie BOC w terapii skojarzonej z PegIFN α + RBV w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C z genotypem 1 HCV i wyrównaną czynnością wątroby. [65, 84, 90, 98] 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 z mierzalnym poziomem HCV w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz ze zdiagnozowanym zwłóknieniem wątroby. [84] Zarówno NICE, NHS Scotland, HAS, AOTM jak i CADTH rekomendują leczenie BOC u osób nowo zdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [65, 73, 90, 98] W lipcu 2012 roku PBAC wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania BOC u dorosłych chorych dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu nie więcej niż jednej terapii opartej na interferonach. [96] W listopadzie 2012 roku pojawiło się negatywne stanowisko PBAC odnośnie finansowania zestawu zawierającego BOC, RBV oraz PegIFN α 2b z uwagi na niewykazanie dodatkowych korzyści klinicznych lub zaspokojenia niespełnionych potrzeb klinicznych, a także z uwagi na nieuzasadnione zastosowanie analizy minimalizacji kosztów w przedłożonym wniosku. [97]

Telaprewir

Rada Konsultacyjna przy AOTM rekomenduje finansowanie TVR w ramach programu lekowego w leczeniu przewlekłego WZW-C ze stwierdzonym włóknieniem w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, u pacjentów:

- dotychczas nieleczonych z genotypem TT rs12979869 IL28B lub
- po niepowodzeniu poprzedniej terapii standardowej. [75]

Wszystkie zagraniczne agencje rekomendują finansowanie TVR 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 zarówno u osób nowo zdiagnozowanych, jak i poddawanych wcześniej terapii opartej na interferonach. [75, 85, 89, 95, 99, 100]

Pegylowany interferon α 2a

Rada Konsultacyjna przy AOTM rekomenduje finansowanie PegIFN α 2a (Pegasys®) w leczeniu przewlekłego WZW-C w ramach programu lekowego [71, 72], natomiast finansowanie PegIFN α 2a w ramach wykazu leków refundowanych uzyskało negatywną decyzję Rady. [71]

Wszystkie zagraniczne agencje HTA rekomendują finansowanie terapii skojarzonej PegIFN α 2a z RBV w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW-C. [66, 71, 82, 83, 86, 92] Kanadyjska agencja CADTH rekomenduje terapię złożoną PegIFN α 2a u dorosłych pacjentów bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby. [83] NICE oraz australijska agencja PBAC rekomendują terapię PegIFN α 2a bez dodatkowych ograniczeń. [92] Agencja HAS zaleca terapię PegIFN α 2a pod nadzorem lekarzy z doświadczeniem w leczeniu WZW-C. [86]

Pegylowany interferon α 2b

Rada Konsultacyjna przy AOTM rekomenduje finansowanie PegIFN α 2b w ramach obowiązującego programu lekowego. [72]

Finansowanie terapii skojarzonej PegIFN α 2b z RBV jest rekomendowane przez wszystkie zagraniczne agencje HTA, z wyjątkiem agencji kanadyjskiej, która nie wydała rekomendacji w tej sprawie. [66, 74, 81, 87, 91] NICE oraz australijska agencja PBAC rekomendują terapię PegIFN α 2b bez dodatkowych ograniczeń. [66, 91] Natomiast francuska agencja HAS zaleca stosowanie terapii z PegIFN α 2b u osób z przewlekłym WZW-C nieodpowiadających na terapię standardową bądź monoterapię interferonem lub u pacjentów z nawrotem choroby. [87]

Rybawiryna

Finansowanie rybawiryny w leczeniu WZW-C jest rekomendowane przez agencje Polski, Wielkiej Brytanii, Szkocji, Francji oraz Kanady w skojarzeniu z jednym z PegIFN α . Również NHS Scotland akceptuje terapię RBV w skojarzeniu z interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym) [66, 74, 81–83, 86, 87, 91, 92].

Tabela 10.
Rekomendacje wybranych zagranicznych agencji oceny technologii medycznych dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C

Lek	AOTM	NICE	NHS SCOTLAND	CADTH	PBAC	HAS
Boceprewir	Pozytywna [73]	Pozytywna [65]	Pozytywna [98, 101]	Pozytywna [84]	Pozytywna [96] Negatywna [97]	Pozytywna [90]
Telaprewir	Pozytywna [75]	Pozytywna [78]	Pozytywna [99, 102]	Pozytywna [85]	Pozytywna [96]	Pozytywna [89]
PegIFN α 2a	Pozytywna [72]	Pozytywna [66, 76, 77]	Pozytywna [80, 82]	Pozytywna [83]	Pozytywna [92, 93]	Pozytywna [86]
PegIFN α 2b	Pozytywna [72]	Pozytywne [66, 76, 77]	Pozytywna [81]	Brak rekomendacji	Pozytywna [91, 94]	Pozytywna [87]
RBV (dodana do IFN)	Pozytywna [74]	Pozytywna [66, 76, 77]	Pozytywna [79–82, 103]	Pozytywna [83]	Pozytywna [93, 94]	Pozytywna [88]

5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW

5.1. Boceprewir (Victrelis)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05AE12, leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy. [104]

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. [104]

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. [104]

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 11). Terapię należy przerwać jeśli w 8 tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >1000 j.m./ml lub gdy w 12. tygodniu leczenia poziom HCV RNA wynosi >100 j.m./ml lub jeśli w 24. tygodniu leczenia wykryto HCV RNA. [104]

Tabela 11.
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 PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie PegIFN α + RBV + BOC przez 24 tygodni (do 28. tygodnia)
	TAK	NIE	48 tygodni^a PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie PegIFN α + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie PegIFN α + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
Po niepowodzeniu terapii	NIE	NIE	48 tygodni PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie PegIFN α + RBV + BOC przez 32 tygodnie (do 36. tygodnia), a następnie PegIFN α + RBV przez 12 tygodni (do 48. tygodnia)
	TAK	NIE	

Wcześniejsza terapia	Wykrywalny poziom HCV RNA		Czas trwania terapii
	w 8 tyg.	w 24 tyg.	
Pacjenci z marskością wątroby i niereagujący na leczenie			
Nieleczeni i po wcześniejszym leczeniu	–		48 tygodni PegIFN α + RBV przez 4 tygodnie, następnie PegIFN α + RBV + BOC przez 44 tygodnie (nie krócej niż 32 tygodnie) lub w przypadku złej tolerancji leczenia PegIFN α + RBV + BOC przez 32 tygodnie a następnie PegIFN α + 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, szumy 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. [104]

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 osoczkowe związane jest z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami (midazolam, triazolam, beprydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej, pochodne sporyszu – dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergotamina). [104]

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohme Ltd.

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. [104, 105].

Refundacja: Boceprewir jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [107]

5.2. Interferony pegylowane

5.2.1. Pegylowany interferon α 2a (Pegasys)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L03AB11, lek immunostymulujący/cytokina, interferony. [108]

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. [108] IFN α są wytwarzane w trakcie procesów zapalnych przez leukocyty oraz fibroblasty. Należą do rodziny cytokin i wykazują właściwości przeciwwirusowe, cytotoksyczne i immunomodulujące. [109] 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. [110]

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 wirusowym zapaleniu wątroby typu B. [108]

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 16–72 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. [108]

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, zeskórnienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, kołatania serca, obrzęki obwodowe, nagłe zaczerwienienie, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, zapalenie nosogardzieli, przekrwienie zatok, przekrwienie śluzówki nosa, nieżyt 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, egzema, , 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. [108]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, noworodki i dzieci poniżej 3. roku życia (z uwagi na obecność alkoholu benzylowego 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, leczenie skojarzone z telbivudyną. [108]

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. [108]

Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited.

Refundacja: PegIFN α 2a jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [107]

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

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L03AB10, interferony. [111, 112]

Mechanizm działania: PegIFN α 2b to białko wytwarzane metodami inżynierii genetycznej, sprzężone z glikolem monometoksyloetylenowym. PegIFN α 2b wykazuje właściwości przeciwwirusowe. [111, 112] IFN α są wytwarzane w trakcie procesów zapalnych przez leukocyty oraz fibroblasty. Należą do rodziny cytokin i wykazują właściwości przeciwwirusowe, cytotoksyczne i immunomodulujące. [109] 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. [110]

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. [111, 112]

Dawkowanie i długość trwania terapii w WZW-C:

Dorośli – preparat podawany podskórnie, w dawce 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała na tydzień przez okres od 6 miesięcy do roku, w zależności od odpowiedzi wirusologicznej i innych czynników prognostycznych, takich jak wiek >40 lat, płeć męska, zwłóknienie mostkowe (Tabela 12). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu dawkowania oraz długości czasu trwania terapii dostępne w ChPL. **Dzieci:** podawany podskórnie, w dawce 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pc na tydzień w skojarzeniu z RBV. Czas trwania terapii wynosi od 6 miesięcy do roku, w zależności od genotypu wirusa i odpowiedzi wirusologicznej pacjenta na zastosowane leczenie. [111, 112]

Tabela 12.
Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii

Leczenie skojarzone PegIFN α 2b + RBV			Monoterapia PegIFN α 2b		
Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μg)	Dawka dobową RBV (mg)	Masa ciała (kg)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μg) (dla 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	Pojedyncza dawka PegIFN α 2b (μg) (dla 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
<40	50	800	30–35	15	30
40–50	80	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	>120a	–	–

a) Dawka dobierana indywidualnie na podstawie masy ciała pacjenta.

Działania niepożądane: Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u **dorośli** 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-przełykowy, 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. [111, 112]

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, stosowanie produktu leczniczego w skojarzeniu z telbivudyną. U dzieci i młodzieży również występujące obecne lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [111, 112]

Status rejestracyjny: Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację pegyłowanej 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. [111, 112]

Podmiot odpowiedzialny: Merck Sharp & Dohne Ltd.

Refundacja: PegIFN α 2b jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [107]

5.3. Rybawiryna

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05A B04; leki działające bezpośrednio na wirusy; nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy). [113–118]

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. [113–118]

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. [113–118]

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. [113–118]

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, zeskrupienie spojówek, zawroty głowy, ból uszu, tachykardia, kołatanie 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. [119] 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 lub zmniejszenie 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, apatia, 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, żółtaczką, 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, jadłowstręt, 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. [114–118]

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, a także pozostałe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem interferonów. [119–124] 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. Ponadto przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie rybawiryny z PegIFN α 2b lub IFN α 2b u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby lub inną chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie. U dzieci i młodzieży również występujące obecnie lub w wywiadzie zaburzenia psychiczne, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze. [114–118]

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: Ribavirin Teva, Ribavirin Teva Pharma B.V., Ribavirin BioPartners, Ribavirin 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. [113–118]

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

Refundacja: Rybawiryna jest obecnie objęta refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [107]

5.4. Telaprewir (Incivo)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: J05AE11, leki działające bezpośrednio na wirusy. [125]

Mechanizm działania: Telaprewir (TVR) jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3 – enzymu kluczowego w procesie replikacji wirusa. [125]

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. [125]

Dawkowanie: Preparat podawany doustnie z posiłkiem w dawce 750 mg co 8 h lub dwa razy na dobę w dawce 1125 mg (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. [125] Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii

Tabela 13.
Schemat dawkowania telaprewiru [125]

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	
	NIE	TAK	48 tygodni PegIFN α + RBV + TVR przez 12 tygodni, następnie PegIFN α + RBV przez 36 tygodni (do 48. tygodnia)
	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, żylaki 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. [125]

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, sildenafil, doustnie midazolam lub triazolam, tadalafil), jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwartmicznymi 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). [125]

Podmiot odpowiedzialny: Janssen Cilag International.

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. [126].

Refundacja: Telaprevir jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i jest wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. [107]

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 BOC dodany do PegIFN α z RBV oraz uzyskanie informacji dotyczących następujących zagadnień klinicznych:

1. wpływu polimorfizmu IL 28-B na skuteczność BOC,
2. wpływu stopnia włóknienia wątroby w skali Scheuera na skuteczność BOC,
3. zależności pomiędzy SVR – najczęściej stosowanym punktem końcowym w cenie skuteczności klinicznej - a redukcją ryzyka wystąpienia odległych powikłań WZW C

6.2. Dostępność dowodów naukowych 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 14) 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 15), 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 14).

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. Trzy spośród odnalezionych badań (P05685, 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 14).

Tabela 14.
Charakterystyka badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej

Charakterystyka	Badanie			
	P05685	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	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	4/5	3/5	4/5

b) opis poszczególnych schematów znajduje się w Tabeli 15.

Tabela 15.
Charakterystyka schematów terapeutycznych zawierających boceprewir

Badanie	Schemat	Opis schematu
P05685	PR4/PRB44	PegIFN α 2a + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) PegIFN α 2a + RBV + BOC przez 44 tyg. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
	PR4/PRB44	PegIFN α 2a + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) PegIFN α 2a + RBV + BOC przez 44 tyg. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
RESPOND-2	PR4/PRB32 + PR12	PegIFN α 2b + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) PegIFN α 2b + RBV + BOC przez 32 tyg. Następnie w zależności od odpowiedzi wirusologicznej: 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
	PR4/PRB24	PegIFN α 2a + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) PegIFN α 2a + RBV + BOC przez 24 tyg. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
SPRINT-1	PR4/PRB44	PegIFN α 2a + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) PegIFN α 2a + RBV + BOC przez 44 tyg. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
	PRB28	PegIFN α 2a + RBV + BOC przez 24 tyg. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
	PRB48	PegIFN α 2a + RBV + BOC przez 48 tyg. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
SPRINT-2	PR4/PRB44	PegIFN α 2a + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) PegIFN α 2a + RBV + BOC przez 44 tyg. następnie okres obserwacji trwający 24 tyg.
	PR4/PRB24 + PR20	PegIFN α 2b + RBV przez 4 tyg. (okres wprowadzenia) PegIFN α 2b + RBV + BOC przez 24 tyg. Następnie w zależności od odpowiedzi wirusologicznej: 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 PegIFN α 2b + RBV zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania SVR niezależnie od zastosowanego schematu podawania boceprewiru (Tabela 16). 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 16).

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

wiremii w porównaniu z terapią podstawową (PR48). Przewagę leczenia zawierającego boceprewir nad terapią podstawową w zapobieganiu nawrotom wiremii zaobserwowano zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak również u osób po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (Tabela 16). 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 16).

Tabela 16.

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 [CI95%]	NNT [CI95%]
		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 wiremii					
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
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 17.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania schematu PR4/PRB44 ze schematem PR48

Działania niepożądane	Liczba badań	Liczebność n/N (%)		RR [CI95%]	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	86/661 (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. Ocena skuteczności BOC w zależności od polimorfizmu IL 28-B rs12979860

Analiza zależności pomiędzy efektywnością kliniczną BOC oraz polimorfizmem rs12979860 IL-28B została przeprowadzona w badaniu SPRINT-2 rekrutującym pacjentów uprzednio nieleczonych na podstawie próbek zebranych od 653 (62%) chorych, którzy wyrazili zgodę na badanie markerów farmakogenomicznych.

Szczegółowa analiza prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) w podgrupach pacjentów w zależności od genotypu IL 28-B rs12979860 wykazała, iż dodanie BOC do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów z genotypami TT oraz CT. W populacji TT skuteczność terapii z wykorzystaniem BOC w porównaniu do terapii PegIFN α +RBV pozwalała na zwiększenie odsetka chorych uzyskujących SVR o 103-119%, natomiast w subpopulacji CT skuteczność BOC była o 129-151% wyższa w porównaniu z terapią dwulekową. Z kolei u pacjentów z genotypem CC dodanie BOC do terapii dwulekowej nie przyniosło dodatkowej korzyści, co związane jest z wysoką skutecznością leczenia dwulekowego w tej grupie chorych (Tabela 18).

Tabela 18
Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających BOC ze schematem PR48 w populacjach o różnych genotypach IL 28-B

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{≤72 tyg.} [95% CI]	Ref.
	BOC	PR48			
Genotyp TT					
PR4/PRB24+PR20	23/42 (55)	10/37 (27)	2,03 [1,12; 3,68]	4 [3; 15]	[127]
PR4/PRB44	26/44 (59)	10/37 (27)	2,19 [1,22; 3,92]	4 [2; 9]	[127]
Genotyp CT					
PR4/PRB24+PR20	67/103 (65)	33/116 (28)	2,29 [1,66; 3,15]	4 [3; 5]	[127]
PR4/PRB44	82/115 (71)	33/116 (28)	2,51 [1,84; 3,42]	3 [2; 4]	[127]
Genotyp CC					
PR4/PRB24+PR20	63/77 (82)	50/64 (78)	1,05 [0,89; 1,24]	-	[127]
PR4/PRB44	44/55 (80)	50/64 (78)	1,02 [0,85; 1,23]	-	[127]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni.

6.4. Ocena skuteczności BOC w zależności od stopnia włóknienia wątroby w skali Scheuera

Nie odnaleziono badań pozwalających na ocenę wpływu włóknienia wątroby w skali Scheuera na skuteczność BOC. Natomiast w dwóch badaniach III fazy (SPRINT-2 i RESPOND-2) zastosowano w tym celu skalę METAVIR, której wyniki w sposób ścisły korelują ze skalą Scheuera, w taki sposób, iż u większości pacjentów wartości punktowe oceny zwłóknienia w obu skalach są identyczne. [128] W obu badaniach wyniki dla głównego punktu końcowego (SVR) przedstawiono dla podgrup obejmujących pacjentów ze zwłóknieniem 0-2 oraz 3-4 w skali METAVIR. Przyjęty podział na podgrupy jest zbliżony, aczkolwiek nie identyczny z kryteriami kwalifikacji do leczenia BOC przyjętymi w PL, który zakłada się, że BOC mogą otrzymywać pacjenci ze zwłóknieniem w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera.

6.4.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni

Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali METAVIR przeprowadzona w podgrupie pacjentów badania SPRINT-2, którzy wyrazili zgodę na badanie farmakogenomiczne wykazała, że dodanie BOC do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2. U pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi BOC a grupami kontrolnymi, przy czym może to wynikać ze stosunkowo małej liczebności podgrupy pacjentów w tym stadium zaawansowania (Tabela 19).

Tabela 19

Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{s72 tyg.} [95% CI]	Ref.
	BOC	PR48			
F0/1/2					
PR4/PRB24+PR20	140/192 (73)	82/182 (45)	1,62 [1,35; 1,94]	4 [3; 6]	[127]
PR4/PRB44	139/191 (73)	82/182 (45)	1,62 [1,35; 1,94]	4 [3; 6]	[127]
F3/4					
PR4/PRB24+PR20	7/19 (37)	7/15 (47)	0,79 [0,35; 1,76]	-	[127]
PR4/PRB44	11/20 (55)	7/15 (47)	1,18 [0,60; 2,30]	-	[127]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

6.4.2. Pacjenci wcześniej leczeni

Analiza w warstwach ze względu na stopień zwłóknienia wątroby w skali METAVIR przeprowadzona na podstawie badania RESPOND-2 wykazała, że dodanie BOC do terapii podstawowej w istotny statystycznie sposób zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów ze zwłóknieniem w stopniu F0/1/2.

Analogiczne rezultaty uzyskano u pacjentów ze stopniem zwłóknienia F3/4 w przypadku stosowania schematu PR4/PRB44 (RB = 5,08 [1,37; 18,88]). W przypadku schematu PR4/PRB32+PR12 prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi SVR w grupie BOC było numerycznie wyższe niż w grupie kontrolnej, jednak różnica nie uzyskała poziomu istotności statystycznej (Tabela 20).

Tabela 20

Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR

Schemat leczenia	Liczebność n/N (%)		RB [95% CI]	NNT _{s72 tyg.} [95% CI]	Ref.
	BOC	PR48			
F0/1/2					
PR4/PRB32+PR12	77/117 (66)	14/61(23)	2,87 [1,78; 4,62]	3 [2; 4]	[129]

PR4/PRB44	81/119 (68)	14/61(23)	2,97 [1,84; 4,77]	3 [2; 4]	[129]
F3/4					
PR4/PRB32+PR12	14/32 (44)	2/15 (13)	3,28 [0,85; 12,64]	-	[129]
PR4/PRB44	21/31 (68)	2/15 (13)	5,08 [1,37; 18,88]	2 [2; 4]	[129]

a) GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski.

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 prawdopodobieństwa uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), zdefiniowanej jako odsetek osób z niewykrywalnym HCV RNA po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia terapii. Tak zdefiniowany punkt końcowy jest surogatem, gdyż jego ocena opiera się na wyniku czułych testów laboratoryjnych, jednakże nie odzwierciedla bezpośredniej poprawy stanu zdrowia chorego. 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 klinicznie istotne punkty końcowe.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano trzy prace ukierunkowane na ocenę zależności pomiędzy SVR a wystąpieniem istotnych dla pacjentów punktów końcowych, czyli powikłań odległych (Singal 2010 oraz Morgan 2013) [130, 131] oraz oceną jakości życia (Bernstein 2002). [132]

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). [130] 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 21). [130]

Wyniki zaprezentowane w publikacji Singal 2010 zostały potwierdzone w późniejszym przeglądzie systematycznym (Morgan 2013) oceniającym zależność pomiędzy uzyskaniem odpowiedzi SVR a ryzykiem rozwoju HCC na podstawie kumulacji wyników 18 badań obserwacyjnych. Metaanaliza

wskazywała, iż zarówno w populacji łącznej, bez względu na stopień włóknienia, jak i w populacji z marskością wątroby chorzy, którzy uzyskali SVR obarczeni byli znamienne niższym ryzykiem rozwoju HCC (Tabela 21). [131]

Tabela 21.
Ryzyko względne wystąpienia odległych powikłań WZW-C w populacji z SVR w porównaniu z populacją bez SVR

Klinicznie istotny punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	RR [CI95%]		Ref
		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]	[130]
Rak wątrobowokomórkowy	-	HR=0,24 [0,18; 0,31]	HR = 0,23 [0,16; 0,35]	[131]
		0,21 [0,16; 0,27]	0,32 [0,23; 0,44]	[130]
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]	[130]

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 22). [132]

Tabela 22.
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

Kryterium jakości życia	Populacja ogólna		Populacja z marskością lub włóknieniem wątroby	
	MD	Wartość p	MD	Wartość p
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

7. ANALIZA KOSZTÓW

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 PL. Na potrzeby niniejszej analizy założono, iż cena RBV zawarta jest w cenie peginterferonu, dlatego nie wyszczególniono jej w poniższej tabeli (Tabela 23). Dawkowanie oraz czas trwania terapii dla każdego z produktów ustalono na podstawie informacji zawartych w aktualnym PL dotyczącym leczenia przewlekłego WZW-C, a także w oparciu o informacje zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.. [107, 133–135]

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] Zużycie 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 668 zł. Koszty tygodniowej terapii dla obu PegIFN α byłyby porównywalne, gdyby średnia masa ciała pacjentów wynosiła 90,91 kg. Dodanie **BOC** do leczenia pierwszej linii powoduje wzrost kosztów terapii o 3 359 zł tygodniowo.

Tabela 23.
Koszty jednostkowe terapii podstawowej oraz boceprewiru

Substancja czynna	Jednostka	Cena za jednostkę [zł]	Dawkowanie	Koszt dawki tygodniowej [zł]
Boceprewir	1 mg	0,1999	800 mg tid	3 358,32
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 uzależniony jest od takich czynników, jak linia leczenia oraz tempo uzyskiwania odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i zapisami PL u pacjentów dotychczas nieleczonych czas trwania terapii z zastosowaniem BOC 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 tygodni, przy czym BOC podawany jest przez 32 tygodnie. 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 PL 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 BOC powinno trwać 44 tyg.

U pacjentów dotychczas nieleczonych bez marskości wątroby dodanie BOC do terapii podstawowej związane jest ze wzrostem kosztów o 80,6 tys. zł w przypadku osób uzyskujących całkowitą remisję wirusologiczną w 8. tygodniu oraz 107,5 tys. zł w przypadku pacjentów z wykrywalnym HCV RNA w tym czasie. Koszt włączenia BOC do terapii w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia wynosi 107,5 tys. zł. Łączny koszt terapii skojarzonej z zastosowaniem BOC wynosi od 99,3 do 103,3 tys. zł. w przypadku 28-tygodniowego leczenia oraz od 139,5 do 146,3 tys. zł w przypadku leczenia trwającego 48 tygodni (Tabela 24).

U pacjentów z marskością wątroby oraz u osób niereagujących na wcześniejsze leczenie (*null responders*) dodanie BOC do terapii podstawowej związane jest ze wzrostem kosztów o 147,8 tys. zł i jest niezależne od tempa uzyskiwania odpowiedzi wirusologicznej. Łączny koszt terapii trójlekowej w tych grupach pacjentów wynosi 186,6 tys. zł w przypadku stosowania PegIFN α 2a oraz 179,8 tys. zł dla PegIFN α 2b (Tabela 24).

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 (przy przyjętych założeniach odnośnie średniej masy ciała) w porównaniu z PegIFN α 2b i przy podstawowej długości (48 tyg.) jej koszt wynosi 38,8 tys. zł, i może się wahać od 19,4 do 58,3 tys. zł (Tabela 24).

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.

Tabela 24.
Zestawienie kosztów terapii boceprewirem i interferonami w zależności od genotypu i czasu trwania terapii

Wcześniejsza terapia	Długość leczenia [tyg.]	Koszt terapii poszczególnymi substancjami aktywnymi [zł]			
		BOC+PegIFN α 2a	BOC+PegIFN α 2b	PegIFN α 2a	PegIFN α 2b
Bez marskości wątroby					
Nieleczeni	24	–	–	19 440	16 038
	28	103 280 ^a	99 311 ^a	–	–
	48	146 346 ^b	139 542 ^b	38 880	32 076
	72	–	–	58 320	48 114
Po niepowodzeniu terapii	24	–	–	19 440	16 038
	48	146 346 ^b	139 542 ^b	38 880	32 076
	72	–	–	58 320	48 114
Z marskością wątroby i niereagujący na leczenie					
Wszyscy pacjenci	48	186 646 ^c	179 842 ^c	38 880	32 076

W tym koszt boceprewiru a) 80,600 tys. zł; b) 107,466 tys. zł.; c) 147,766 tys. zł

8. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

8.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi BOC może być stosowany u wszystkich dorosłych pacjentów cierpiących na przewlekłe WZW-C z wyrównaną czynnością wątroby bez względu na stopień włóknienia wątroby oraz genotyp IL 28-B. BOC można zastosować zarówno u osób leczonych po raz pierwszy przeciw WZW-C, jak również po niepowodzeniu wcześniejszej terapii przeciwwirusowej dwulekowej (PegIFN α +RBV).

Zgodnie z aktualnym PL w Polsce u większości chorych z WZW-C stosuje się dwulekową terapię skojarzoną PegIFN α +RBV. Spośród leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w Polsce dostępne (refundowane) są BOC oraz TVR, które w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych zarezerwowane zostały do osób z genotypem TT IL 28-B oraz włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera. Ograniczenie wdrożono celem zapewnienia skutecznej opcji terapeutycznej chorym, u których rokowanie odnośnie uzyskania SVR24 jest szczególnie niekorzystne. Tymczasem, przeprowadzona analiza warstwowa w populacji badania SPRINT-2 wykazała zasadność stosowania BOC nie tylko u pacjentów z wariantem TT genu dla IL28-B, ale również u chorych z wariantem CT tegoż genu, gdyż w obu grupach odsetek pacjentów z SVR24 był niski i wynosił 27% i 28% odpowiednio u homozygot TT i heterozygot CT, podczas gdy zastosowanie BOC pozwoliło zwiększyć te odsetki ponad dwukrotnie tj. 55-59% oraz 65-71% odpowiednio. Jednocześnie wykazano, że w populacji CC standardowa terapia dwulekowa pozwalała uzyskać SVR24 u 78%, a dodanie BOC w niewielkim stopniu poprawiało ten rezultat (80-82%). W związku z powyższym wydaje się, iż rozszerzenie wskazań refundacyjnych poprzez objęcie leczeniem BOC pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem CT IL 28-B i włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera jest zasadne, gdyż przyniesie dodatkową korzyść w postaci wyższego odsetka osób uzyskujących SVR, a zlikwiduje nierówność w dostępie do skutecznej terapii pacjentom z genotypem CT.

W przypadku niepowodzenia terapii dwulekowej opartej na PegIFN α PL dopuszcza stosowanie BOC u chorych z GT1 pod warunkiem stwierdzenia włóknienia wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera. Wyniki analizy warstwowej ze względu na stopień włóknienia wątroby przeprowadzonej na podstawie badania RESPOND-2 rekrutującego pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonem wskazują, iż korzyść kliniczną z dodania BOC do PegIFN α 2a+RBV mogą uzyskać zarówno chorzy z niskim i umiarkowanym włóknieniem (F0/1/2), jak i pacjenci z zaawansowanym włóknieniem i marskością (F3/4). Wydaje się więc, iż kryterium kwalifikacji do leczenia BOC w oparciu o włóknienie u pacjentów wcześniej leczonych nie znajduje uzasadnienia klinicznego, jako że stosowanie terapii z wykorzystaniem BOC w stosunku do PegIFN α +RBV przynosi korzyść kliniczną u chorych bez względu na stopień włóknienia wątroby. W świetle dostępnych dowodów można przypuszczać, iż

rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla BOC o chorych uprzednio leczonych z włóknieniem wątroby w stopniu ≤ 1 w skali Scheuera przyniesie dodatkowe korzyści kliniczne.

Podsumowując populację docelową w analizie klinicznej stanowią będą pacjenci, którzy dotychczas nie mają dostępu do terapii BOC, a którzy z klinicznego punktu widzenia mają takie same wskazania do jej zastosowania, jak chorzy obecnie objęci dostępem do terapii, a więc osoby:

- dotychczas nieleczone z genotypem CT IL 28-B oraz włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera,
- uprzednio leczone z włóknieniem w stopniu ≤ 1 w skali Scheuera.

8.2. Interwencja

Interwencję ocenianą stanowi BOC w dawce 800 mg trzy razy na dobę, stosowany wyłącznie jako dodatek do terapii podstawowej opartej na pegylowanych interferonach α i rybawirynie. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz zapisami PL czas trwania terapii z wykorzystaniem BOC uzależniony jest od wcześniejszego leczenia oraz uzyskiwanej odpowiedzi wirusologicznej w trakcie leczenia, co wynika ze ścisłej zależności pomiędzy odpowiedzią we wczesnym okresie terapii (tj. RVR oraz EOT) oraz prawdopodobieństwem uzyskania SVR. W badaniach klinicznych dotyczących BOC oceniano szereg schematów terapeutycznych, z których część odbiegała od wskazań rejestracyjnych. Niemniej jednak w celu pełnego zobrazowania efektywności klinicznej BOC w ramach analizy klinicznej uwzględnione zostaną wszystkie schematy leczenia z wykorzystaniem BOC oceniane w badaniach klinicznych. Stąd interwencję ocenianą w ramach analizy klinicznej stanowią będzie:

- BOC podawany doustnie w dawce 800 mg trzy razy na dobę w skojarzeniu z PegIFN α (zarówno $\alpha 2a$ oraz $\alpha 2b$) i RBV.

8.3. Komparatory

W warunkach polskich, w populacji docelowej podstawowym komparatorem dla BOC 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. [136] Preparaty o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (BOC, TVR) nie zostały dotąd objęte finansowaniem ze środków publicznych u pacjentów stanowiących populację docelową dla analizy klinicznej, stąd telaprewir nie stanowi komparatora dla BOC warunkach polskich.

Podsumowując komparator dla BOC w populacji docelowej będzie dwulekowa terapia podstawowa obejmująca:

- PegIFN $\alpha 2a$ + RBV

- PegIFN α 2b + RBV.

8.4. 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.

9. 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. [136]

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej jako terapię pierwszoliniową WZW-C u pacjentów z GT1 HCV zalecają leczenie skojarzone przy użyciu leku o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym w skojarzeniu z dotychczasowym leczeniem podstawowym z wykorzystaniem PegIFN α 2a lub PegIFN α 2b oraz RBV. [59, 60, 62, 63, 67, 68, 68, 69] Według tych wytycznych dodanie inhibitora proteazy HCV do dotychczasowej terapii dwulekowej może 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. Spośród dostępnych interwencji najnowsze wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów HCV wydane w 2014 roku zalecają leczenie przy użyciu BOC, TVR, SOF, SMV, DCV, przy czym żadna z opcji nie jest preferowana. [59]

Zgodnie z aktualnym PL odzwierciedlającym aktualną praktyką kliniczną w Polsce wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW-C z zakażeniem HCV o genotypie 1 mogą być leczeni standardową, dwulekową terapią skojarzoną z PegIFN α oraz RBV. Aktualny PL dopuszcza stosowanie terapii trójlekowych polegających na dodaniu leku o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (BOC lub TVR) do terapii podstawowej PegIFN α 2 + RBV, jednakże opcje te są jedynie dla wąskiej grupy chorych z włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera spełniających następujące kryteria:

- brak wcześniejszego leczenia i obecność genotypu TT IL 28-B lub
- niepowodzenie wcześniejszej terapii z wykorzystaniem interferonów. [107]

Obecnie, żadna z opcji o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym nie jest finansowana ze środków publicznych u chorych dotąd nieleczonych przeciwwirusowo, zakażonych GT1 HCV, z włóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 w skali Scheuera i obciążonych genotypem CT IL 28-B. W tak zdefiniowanej populacji aktualnie w Polsce stosuje się terapię podstawową z wykorzystaniem PegIFN α 2a i RBV, pomimo iż dane kliniczne wskazują na wysoką korzyść kliniczną włączenia terapii BOC oraz stosunkowo niską skuteczność terapii dwulekowej. [107]

Analogicznie, aktualny PL nie dopuszcza stosowania BOC oraz TVR u pacjentów po nieskuteczności wcześniejszych terapii interferonowych z niskim stopniem włóknienia (≤ 1 w skali Scheuera), pomimo iż wyniki badań klinicznych wskazują na przewagę BOC nad terapią podstawową także w populacji

z niskim włóknieniem wątroby. U chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii interferonami alternatywą dla dodania BOC do terapii podstawowej, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, jest zamiana dotychczas stosowanego interferonu na inny preparat z tej grupy, przy czym zapisy aktualnego PL nie określają preferowanych terapii II linii, pozostawiając tę decyzję w gestii lekarza prowadzącego. [107] Biorąc jednak pod uwagę niską skuteczność postępowania polegającego na powtórnym zastosowaniu terapii z wykorzystaniem innego pegylowanego interferonu, a także niekorzystny profil bezpieczeństwa interferonów, powtórna terapia nie jest zalecana rutynowo. [137, 138] Wobec powyższego, w praktyce klinicznej u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie GT1 i niskim stopniem włóknienia wątroby po nieskutecznej terapii schematem złożonym z PegIFN α oraz RBV, jedyną dostępną opcją terapeutyczną pozostaje leczenie objawowe. W związku z powyższym wydaje się, iż finansowanie BOC w tej grupie pacjentów posiada swoje uzasadnienie kliniczne.

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu terapii trójlekowej z wykorzystaniem BOC ze środków publicznych w populacji docelowej, lek ten będzie wypierał dotychczasową terapię podstawową polegającą na leczeniu skojarzonym PegIFN α 2a + RBV. Wobec powyższego w ramach analizy oceny technologii medycznych BOC dodany do terapii podstawowej w I linii leczenia należy porównać z terapią podstawową złożoną z PegIFN α (PegIFN α 2b lub PegIFN α 2a) oraz RBV.

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

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 BOC 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.

Schematy terapeutyczne, w ramach których podawano BOC, różnią się długością, przez co należy przypuszczać, iż będą one miały odrębne profile bezpieczeństwa. W związku z tym w ramach analizy bezpieczeństwa profil bezpieczeństwa poszczególnych schematów terapeutycznych będzie analizowany osobno.

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 BOC 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

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ), a także ocenę aspektów etycznych i społecznych w przypadku podjęcia decyzji związanej z poszerzeniem populacji objętej terapią trójlekową zawierającą boceprewir (BOC), peginterferon α (PegIFN α) i rybawirynę (RBV) w stosunku do obecnie obowiązującego programu lekowego o osoby z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), którego czynnikiem etiologicznym choroby jest wirus HCV (hepatitis C virus) o genotypie 1.

Zużycie leków finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.2. w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2015–2016) zostanie oszacowane na podstawie danych sprzedażowych zaczerpniętych z serwisu IKAR pro zgodnych z odpowiednimi komunikatami NFZ dotyczącymi informacji o wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych według kodu EAN.

Analiza zostanie przeprowadzona w dwóch scenariuszach:

- aktualnym, zakładającym, że finansowanie terapii przewlekłego WZW C pozostanie na obecnych zasadach,
- prognozowanym, związanym z poszerzeniem kryteriów kwalifikacji do leczenia schematem trójlekowym z boceprewirem (zgodnie z projektem programu lekowego przyjęto, że boceprewir refundowany będzie dodatkowo w populacji dorosłych chorych z przewlekłym WZW C, wywołanym zakażeniem wirusem genotypu 1, ze skompensowaną chorobą wątroby, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia ze stopniem zwłóknienia 0–1 lub u pacjentów uprzednio nieleczonych z genotypem rs 12979860 IL 28 C/T i zwłóknieniem wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera).

Wyniki analizy zostaną przedstawione w postaci wydatków na boceprewir, telaprewir i interferony stosowane u pacjentów z przewlekłym WZW C, a także wydatków inkrementalnych na diagnostykę w programie lekowym.

11. BIBLIOGRAGFIA

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Krakow 2011.
2. Chen S, Morgan T. (2006) The natural history of Hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences* (3):47–52.
3. Seef LB. (2002) Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology* (36):35–46.
4. Morel V, Fournier C, François C, Brochot E, Helle F, Duverlie G, Castelain S. (2011) Genetic recombination of the hepatitis C virus: clinical implications. *J. Viral Hepat* 18(2):77–83.
5. Dabrowska M, Panasiuk A, et al. (2009) Mechanizm wejścia wirusa HCV jako nowy cel leczenia przewlekłych zapalen wtroby typu C. *Pol Merk Lek* 27(158):140–143.
6. Simon K. (2005) Wirusologia molekularna a leczenie przewlekłych zapalen wtroby typu C. *Przegląd Epidemiologiczny* 59:503–510.
7. Nitkiewicz J. (2004) Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wtroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny* 58:413–421.
8. Budkowska. (2010) Poszukiwanie nowych sposobow zapobiegania zakazeniu wirusem zapalenia wtroby typu C. *Postępy Mikrobiologii* 49(3):179–185.
9. WHO | Viral Cancers. available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html (14.6.2011).
10. Nitkiewicz J. (2004) Przewlekłe zapalenie wtroby typu C –mechanizmy “ucieczki immunologicznej” wirusa. *Przegląd Epidemiologiczny* 58:423–433.
11. WHO. Hepatitis C fact sheet No164. available at: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html> (15.9.2014).
12. Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarska A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomasiewicz K, et al. (2013) Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol* 67(1):11–16, 99–103.
13. Juszczyk J. Hepatitis C: to co najważniejsze. *Przewodnik lekarza*74–79.
14. Ghany M, Strader D, et al. (2009) Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. AASLD practice guidelines. available at: http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Diagnosis_of_HEP_C_Update.Aug%20_09pdf.pdf.
15. Muszynska A, Pokorna-Kalwak D, et al. Zakazenia HCV - narastajacy problem zdrowia publicznego. *Terapia Medycyna Rodzinna* 5:55–58.
16. Gutkowski K. (2008) Przechskórna biopsja wtroby – wskazania, przeciwwskazania i możliwe powikłania. available at: http://prometeusze.pl/galeria/popularnonaukowe/Przechskorna-biopsja_dr-Krzysztof-Gutkowski.pdf.
17. Bedossa P, Poynard T. (1996) An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 24(2):289–293.
18. Hübscher SG. (1998) Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *J. Hepatol* 29(6):1015–1022.
19. Desmet VJ. (2003) Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *J. Hepatol* 38(4):382–386.
20. Walewska-Zielecka B. Współczesne zasady klasyfikacji przewlekłych zapaleń wtroby i elementy diagnostyki etiopatogenetycznej w badaniach morfologicznych.
21. Hepatitis C, Damage Scores for Liver Biopsy. available at: <http://www.hepatitis-central.com/hcv/liver/scoring.html>.
22. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN. (1995) Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol* 22(6):696–699.
23. Scheuer PJ. (1991) Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J. Hepatol* 13(3):372–374.
24. Stolarczyk J. Wartość ilościowej biopsji wtroby w pzw (przewlekłe zapalenie wtroby) B i C. available at: http://www.prometeusze.pl/warsztaty_hepatologiczne.php.
25. Szczeklik A. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014*. 2014.

26. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2013 r. oraz w porównywalnym okresie 2012 r. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF_13_12B.pdf.
27. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_1h.pdf.
28. Mazurek J. (2001) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2000 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* (55):325–328.
29. Rosinska M, Czarkowski M. (2007) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2005 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* (61):281–286.
30. Stepień M, Rosinska M. (2010) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2008. *Przegląd Epidemiologiczny* (64):245–250.
31. Bobel D, Rosinska M. (2008) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2006 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* (62):325–331.
32. Kuszewski K, Czarkowski M. (2004) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2002 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* (58):131–137.
33. Rosinska M. (2013) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2011 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 67(2):353–356.
34. Rosinska M. (2011) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w 2009 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 65(2):265–269.
35. Rosinska M. (2012) Wirusowe zapalenie wątroby typu C w Polsce w 2010 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 66(2):287–292.
36. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2011 r. oraz w porównywalnym okresie 2010 r. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2011/INF_11_12B.pdf.
37. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 sierpnia 2014 r. oraz w porównywalnym okresie 2013. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF_13_08B.pdf.
38. Zakład Epidemiologii NIZP-PZH. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 15 sierpnia 2013 r. oraz w porównywalnym okresie 2012. available at: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2013/INF_13_08B.pdf.
39. Rosińska M. i in. (2013) Hepatitis C in Poland in 2011. *Przegląd Epidemiologiczny* 67(2):247–251.
40. Wasmuth JC. Hepatitis C - Epidemiology, transmission and natural history *Hepatology - A clinical textbook*.
41. Magdzik W. (2006) Wirusowe zapalenie wątroby typu C. Najbardziej istotne aspekty epidemiologiczne. *Przegląd Epidemiologiczny* (60):751–757.
42. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hürter D, Nawrocki M, Kruska L, Hensel F, Petry W, Häussinger D. (1998) Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 28(6):1687–1695.
43. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, et al. (1997) Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 112(2):463–472.
44. Donato F, Boffetta P, Puoti M. (1998) A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer* 75(3):347–354.
45. Gumber SC, Chopra S. (1995) Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann. Intern. Med* 123(8):615–620.
46. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V, Yamamoto AM, Camproux AC, Hausfater P, Musset L, Veyssier P, Raguin G, Piette JC. (2000) 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 (Baltimore)* 79(1):47–56.
47. Sherman M, Shafran S, et al. (2007) Management of chronic hepatitis C. Canadian Consensus guidelines. available at: <http://www.hepatology.ca/cm/FileLib/hepC.pdf>.
48. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarek A, Juszczak J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. (2011) Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C: rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. *Zakażenia* 12(6):79–83.
49. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. (2009) Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 49(4):1335–1374.
50. Sherman M, Shafran S, et al. (2007) Management of chronic hepatitis C. Canadian Consensus guidelines. available at: <http://www.hepatology.ca/cm/FileLib/hepC.pdf>.

51. European Association for the Study of the Liver. (2011) EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 55(2):245–264.
52. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver Diseases. (2011) 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* 54(4):1433–1444.
53. Booth J, O'Grady J, et al. (2001) 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. available at: <http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/liver/clinguidehepc.pdf>.
54. SIGN. (2006) Management of hepatitis C A national clinical guideline. available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign92.pdf>.
55. Charakterystyka produktu leczniczego- Pegasys (pegylowany interferon alfa-2a). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
56. Charakterystyka produktu leczniczego - Rebetoł (Rybawiryne). EMA available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
57. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, García-Álvarez M, Resino S. (2013) Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Medicine* 11(1):6.
58. Au J, Pockros P. (2013) Novel Therapeutic Approaches for Hepatitis C. available at: <http://www.nature.com/clpt/journal/v95/n1/pdf/clpt2013206a.pdf>.
59. (2014) Wytyczne Polska Grupa Ekspertów HCV. Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2014. available at: http://www.intermedis.pl/pliki/HCV_PGE_2014.pdf.
60. (2014) Wytyczne AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. available at: <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>.
61. CASL. (2012) Wytyczne CASL. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. available at: <http://www.bccdc.ca/NR/rdonlyres/B4C6C4F8-3C0B-40A2-8F5D-EC0B1C0129DD/0/2012HepCGuidelines.pdf>.
62. DVA. (2014) Wytyczne DVA. Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C resource Center Program and the Office of Public Health. available at: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf>.
63. EASL. (2014) Wytyczne EASL. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. available at: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
64. (2012) Wytyczne VHMCN. Assessment and management of patients with hepatitis C infection. available at: http://www.hepcnet.scot.nhs.uk/attachments/152_HCV%20Treatment%20Guideline%202012.pdf.
65. NICE. (2012) Wytyczne NICE. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C (TA253). available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta253/resources/guidance-boceprevir-for-the-treatment-of-genotype1-chronic-hepatitisc-pdf>.
66. NICE. (2004) Wytyczne NICE. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C (TA75). available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta75/resources/guidance-interferon-alfa-pegylated-and-nonpegylated-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-pdf>.
67. WHO. (2014) Wytyczne WHO. Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis infection. available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1.
68. WGO. (2013) Wytyczne WGO. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C. available at: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO_Hepatitis%20C_Final%20Version.pdf.
69. SIGN. (2013) Wytyczne SIGN. Management of hepatitis C (133). available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>.
70. Minister Zdrowia. (2014) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Ministerstwo Zdrowia RP available at: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=C50810E1F5C6E9CBC610740AE311AF35?year=2014&act=56>.
71. AOTM. (2009) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Peginterferonu alfa-2a (36/11/2009). available at: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_36_11_2009_peginterferon_Pegasys.pdf.
72. AOTM. (2010) 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." available at:

- http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R33-2010-przewlekle%20WZW%20C/stanowisko_RK_AOTM_43_13_2010_WZW_C.pdf.
73. (2012) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Boceprewir (107/2012). available at: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/REK/RP_107_2012_Victrelis.pdf.
 74. (2013) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Rybawiryra (5/2013). available at: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/110/REK/RP_5_2013_Copegus.pdf.
 75. (2012) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Telaprewir (116/2012). available at: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/089/REK/RP_116_2012_Incivo.pdf.
 76. NICE. (2006) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Rybawiryra oraz Peginterferon alfa (TA106). available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta106/resources/guidance-peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-mild-chronic-hepatitis-c-pdf>.
 77. NICE. (2010) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa oraz Rybawiryra (TA200). available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta200/resources/guidance-peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-pdf>.
 78. NICE. (2012) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu Telaprewir (TA252). available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta252/resources/guidance-telaprevir-for-the-treatment-of-genotype-1-chronic-hepatitis-c-pdf>.
 79. Scottish Medicines Consortium. (2002) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2b (02/02). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/PegylatedinterferonAlfa2bAdvice_10-5-02_.pdf.
 80. NHS Scotland. (2009) Pegylated interferon alfa-2a (Pegasys®). Summary of Recommendation. available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf.
 81. Scottish Medicines Consortium. (2008) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2b (488/08). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/pegylated_interferon_2b_ViraferonPeg_plus_Rebetol_FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf.
 82. Scottish Medicines Consortium. (2009) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2a (561/09). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_peginterferon_alfa_2a_Pegasys_FINAL_July_2009_for_website.pdf.
 83. CADTH. (2004) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2a oraz Rybawiryra. available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Pegasys_10_14_04.pdf.
 84. CADTH. (2011) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Boceprewir. available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SF0312-Victrelis_RFA_June-14-13.pdf.
 85. CADTH. (2012) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Telaprewir. available at: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Incivek%20RFA-SR0311-June-14-13.pdf.
 86. HAS. (2010) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2a (L03AB11). available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/pegasys_ct_7395.pdf.
 87. HAS. (2008) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2b (L03AB10). available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/viraferonpeg_ct_5474.pdf.
 88. HAS. (2008) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Rybawiryra. available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/rebetol_ct_5470.pdf.
 89. HAS. (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Telaprewir (J05AE11). available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/incivo_ct_11500.pdf.
 90. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania Boceprewiru w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa i rybawiryra. available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/victrelis_ct_11493.pdf.
 91. PBAC. (2008) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2b oraz Rybawiryra. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2008-07/july-2008-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
 92. PBAC. (2010) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Peginterferon alfa-2a oraz Rybawiryra. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-07/July-2010-PBAC-Outcomes-Positive-Recommendations.pdf>.
 93. PBAC. (2013) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Rybawiryra oraz Peginterferon alfa-2a. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/march-2013-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
 94. PBAC. (2011) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Rybawiryra oraz Peginterferon alfa-2b. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/july-2011-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.

95. PBAC. (2012) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Telaprewir. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/july-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
96. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania Boceprewiru i Telaprewiru w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa i rybawiryną. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/july-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
97. (2012) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania Boceprewiru w terapii skojarzonej z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną. available at: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-11/november-2012-pbac-outcomes-1st-time-decision-not-to-recommend-v3.pdf>.
98. Scottish Medicines Consortium. (2011) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Boceprewir (723/11). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Naive_Patients_FINAL_September_2011_for_website_revised_311010.pdf.
99. Scottish Medicines Consortium. (2011) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Telaprewir (743/11). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Naive_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.
100. NICE. (2012) Wytyczne NICE. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C (TA252). available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta252/resources/guidance-telaprevir-for-the-treatment-of-genotype-1-chronic-hepatitis-c-pdf>.
101. Scottish Medicines Consortium. (2011) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Boceprewir (722/11). available at: www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/boceprevir_Victrelis_Experienced_Patients_FINAL_September_2011_for_website.pdf.
102. Scottish Medicines Consortium. (2011) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Telaprewir (742/11). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/telaprevir_Incivo_Treatment_Exp_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf.
103. Scottish Medicines Consortium. (2006) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Interferon alfa-2b oraz Rybawiryna (258/06). available at: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/interferon-alfa-2b_ribavarin_Viraferon_Rebetol_May_06_FINALfor_website.pdf.
104. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Boceprewir Victrelis 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
105. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Boceprewir Victrelis streszczenie 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002332/WC500109790.pdf.
106. HCV - TO NIE WYROK: Nowa rzeczywistość! Telaprevir i Boceprewir refundowane! available at: <http://www.hcvtoniewyrok.com/2013/05/nowa-rzeczywistosc-telaprevir-i.html> (4.9.2014).
107. NFZ. (2014) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. available at: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/64/akt.pdf.
108. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego PegIFNalfa2a Pegasys 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
109. Obołończyk Ł, Siekierska-Hellman M, Sworczak K. (2008) Powikłania leczenia interferonem alfa wirusowego zapalenia wątroby typu C ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń funkcji tarczycy. *Postępy Hig Med Dosw.* (62):309–321.
110. Przewłocki R, Przewłocka B. Leki a inżynieria genetyczna Wojciech Kostowski, Zbigniew Herman (eds). *Farmakologia - podstawy farmakoterapii* Tom 1.
111. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego PegIFNalfa2b PegIntron 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf.
112. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego PegIFNalfa2b ViraferonPeg 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000329/WC500051384.pdf.
113. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybawiryna Copegus 2014. available at: http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/copegus_200.pdf.
114. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybawiryna Mylan 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf.

115. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybawiryna Rebetol streszczenie 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000246/WC500048205.pdf.
116. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribavirin Teva streszczenie 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001018/WC500056548.pdf.
117. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribavirin Teva Pharma B.V. streszczenie 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001064/WC500056865.pdf.
118. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Ribavirin BioPartners streszczenie 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001184/WC500089669.pdf.
119. Roche Polska. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Copegus (rybawiryna). available at: http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/copegus_200.pdf.
120. EMA. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Rebetol (rybawiryna). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf.
121. EMA. (2011) Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Mylan (rybawiryna). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001185/WC500094138.pdf.
122. EMA. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Teva (rybawiryna). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf.
123. EMA. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin BioPartners (rybawiryna). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001184/WC500089668.pdf.
124. EMA. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Ribavirin Teva Pharma B.V. (rybawiryna). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf.
125. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Telaprewir Incivo 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf.
126. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego Telaprewir Incivo streszczenie 2014. available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002313/WC500115507.pdf.
127. Poordad F, Bronowicki J-P, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poynard T, Morgan TR, Molony C, Pedicone LD, Sings HL, Burroughs MH, Sniukiene V, Boparai N, Goteti VS, et al. (2012) Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 143(3):608–618.e5.
128. Okafor O, Ojo S. (2004) A comparative analysis of six current histological classification schemes and scoring systems used in chronic hepatitis reporting. *Rev Esp Patol* 37(3):269–277.
129. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. (2011) Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med* 364(13):1207–1217.
130. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. (2010) A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 8(3):280–288, 288.e1.
131. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. (2013) Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Intern Med* 158(5_Part_1):329–337.
132. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. (2002) Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 35(3):704–708.
133. Roche Polska. (2008) Charakterystyka produktu leczniczego - Roferon A (rekombinowany interferon alfa-2a). available at: http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/roferon_3_.pdf.
134. EMA. (2010) Charakterystyka produktu leczniczego - Intron A (rekombinowany interferon alfa-2b). available at: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf.
135. Alfa Wassermann. Ulotka leku- Alfaferone. available at: <http://www.prometeusze.pl/alfaferon.php>.
136. AOTM. (2009) Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). available at: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.

137. AOTM. (2012) Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-RK-4351-1/2012- Wniosek o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1. available at: http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AWA/090_AWA_RK-4351-2_Victrelis_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.pdf.
138. AOTM. (2012) Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-RK-4351-2/2012 - Wniosek o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprewir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C wywołanego zakażeniem HCV o genotypie 1. available at: http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/090/AWA/090_AWA_RK-4351-2_Victrelis_boceprewir_WZW-C_2012.10.31.pdf.
139. AASLD. (2014) Full Report | Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. available at: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view> (7.2.2014).
140. (2014) DVA. Wytoczne DVA. Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C resource Center Program and the Office of Public Health. available at: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2014hcv.pdf>.
141. European Association for the Study of the Liver. (2014) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. available at: http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014 (7.5.2014).

12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Rozpowszechnienie zakażenia wirusem HCV o genotypie 1 w Polsce w latach 2003–2012 [12]	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 [18, 22]	16
Tabela 5.	Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg zmodyfikowanej skali Scheuera [23, 24]	17
Tabela 6.	Schemat oceny nasilenia zmian histopatologicznych wg skali METAVIR [17]	17
Tabela 7.	Liczba zgonów z powodu przewlekłego i ostrego WZW-C w Polsce w latach 2002-2011	21
Tabela 8.	Rodzaje odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe	24
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych wytyczne praktyki klinicznej w przewlekłym WZW C	26
Tabela 10.	Rekomendacje wybranych zagranicznych agencji oceny technologii medycznych dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW-C	34
Tabela 11.	Schemat dawkowania boceprewiru	35
Tabela 12.	Schemat dawkowania PegIFN α 2b w terapii skojarzonej z RBV oraz w monoterapii	39
Tabela 13.	Schemat dawkowania telaprewiru [124]	45
Tabela 14.	Charakterystyka badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru dodanego do terapii podstawowej	48
Tabela 15.	Charakterystyka schematów terapeutycznych zawierających boceprewir	49
Tabela 16.	Wyniki analizy skuteczności boceprewiru dodanego do terapii złożonej PegIFN α + RBV w porównaniu ze schematem PR48	50
Tabela 17.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania schematu PR4/PRB44 ze schematem PR48	51
Tabela 18.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających BOC ze schematem PR48 w populacjach o różnych genotypach IL 28-B	52
Tabela 19.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR	53
Tabela 20.	Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR dla porównania schematów zawierających boceprewir ze schematem PR48 w populacjach o różnym stopniu zwłóknienia wg skali METAVIR	53
Tabela 21.	Ryzyko względne wystąpienia odległych powikłań WZW-C w populacji z SVR w porównaniu z populacją bez SVR	55
Tabela 22.	Średnia różnica w ocenie jakości życia w skali SF-36 pomiędzy grupą pacjentów uzyskujących SVR a grupą bez SVR	55
Tabela 23.	Koszty jednostkowe terapii podstawowej oraz boceprewiru	57
Tabela 24.	Zestawienie kosztów terapii boceprewirem i interferonami w zależności od genotypu i czasu trwania terapii	59
Tabela 25.	Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C	78
Tabela 26.	Zalecenia Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C	79
Tabela 27.	Zalecenia amerykańskiego rządowego programu ds. postępowania w WZW dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C	81
Tabela 28.	Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C	82
Tabela 29.	Zalecenia kanadyjskiego konsensusu dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C	84
Tabela 30.	Wytyczne NICE dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C	85
Tabela 31.	Wytyczne SIGN dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C	85
Tabela 32.	Wytyczne VHMVN dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C	86

Tabela 33. Wytyczne WGO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C.....	87
Tabela 34. Wytyczne WHO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C.....	88

13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1	Rozpowszechnienia genotypu 1 w Polsce na przestrzeni 10 lat	12
Wykres 2.	Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków zachorowań na WZW-C w Polsce w latach WZW-C w Polsce w latach 1999–2014	Error! Bookmark not defined.
Wykres 3.	Zapadalność na WZW-C w Polsce w latach 1998-2014.....	Error! Bookmark not defined.
Wykres 4.	Liczba zachorowań wśród kobiet i mężczyzn na WZW-C ogółem w Polsce w latach 1999–2011	20
Wykres 5.	Zapadalność na WZW-C wśród kobiet i mężczyzn z uwzględnieniem wieku w 2011 roku	20

14. ANEKS

14.1. Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 25.
Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014 [59]			
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 + BOC/TVR/SOF/SMV/DCV	Terapie bez interferonu: SOF + SMV \pm RBV SOF + DCV \pm RBV SOF + RBV	
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	<p><u>SOF+PegIFNα + RBV:</u> a) terapia podstawowa b) pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p>	<p><u>SOF+SMV\pmRBV:</u> a) całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię trój/dwulekową, b) zaawansowane włóknienie wątroby lub niewyrównana funkcja wątroby, c) przeciwwskazania lub nietolerancja IFN</p>
	24 tyg.	<p><u>TVR+PegIFNα + RBV:</u> a) pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem po leczeniu dwulekowym z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12. tyg.^a</p>	<p><u>SOF+DCV+RBV</u> a) całkowity lub częściowy brak odpowiedzi na terapię trój/dwulekową, b) zaawansowane włóknienie wątroby lub niewyrównana funkcja wątroby, c) przeciwwskazania lub nietolerancja IFN</p>
		<p><u>SMV+PegIFNα + RBV:</u> a) terapia podstawowa^b b) pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p>	
		<p><u>DCV+PegIFNα + RBV:</u> a) pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej b) jeżeli HCV RNA < 25 IU/ml w 4. tyg. i niewykrywalne w 10. tyg., to przez kolejne 12 tyg. pacjent otrzymuje PegIFNα+RBV c) jeżeli HCV RNA \geq 25 IU/ml w 4. tyg. i w 10. tyg. wykrywalne, to terapia trójlekowa jest kontynuowana do 24 tyg.</p>	
	28 tyg.	<p><u>BOC+PegIFNα + RBV</u> a) pacjenci wcześniej nieleczeni z niewykrywalnym HCV RNA w surowicy w 8. i 24. tyg. leczenia^c</p>	-
48 tyg.	<p><u>BOC+PegIFNα + RBV:</u> a) jeżeli wiremia stwierdzona w 8 tyg. staje się niewykrywalna w 24 tyg.^d b) pacjenci nieleczeni lub z nawrotem zakażenia po terapii dwulekowej</p>	=	
Przerwanie terapii	<p><u>TVR+PegIFNα + RBV</u> a) podstawowa terapia^e b) pacjenci nieleczeni lub z nawrotem po terapii dwulekowej</p>		
	<p>Terapia trójlekowa z BOC: a) w 8 tyg. HCV RNA wynosi \geq1000IU/mL</p>		

Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV 2014 [59]

- b) w 12 tyg. HCV RNA wynosi ≥ 100 IU/mL
- c) w 24 tyg. HCV RNA jest wykrywalne

Terapia trójelekowa z TVR:

- a) w 4 lub 12 tyg. HCV RNA wynosi ≥ 1000 IU/mL
- b) wiremia wykrywalna w 24 lub 36 tyg.

Terapia trójelekowa z SMV:

- a) w 4 lub 12 tyg. HCV RNA wykrywalne

Dawkowanie

Leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym DAA	BOC	2400 mg/dz. w 3 dawkach
	TVR	2250 mg/dz. w 2 dawkach
	SMV	150 mg/dz.
	SOF	400 mg/dz.
	DCV	60 mg/dz.
Interferony	PegIFN α 2a	180 μ g/tyg.
	PegIFN α 2b	1,5 μ g/kg/tyg.
Inne	RBV	1000 lub 1200 mg przy masie ciała <75 kg lub >75 kg

Szczególne sytuacje kliniczne

Pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby	SOF + RBV
Pacjenci po przeszczepieniu wątroby	SOF + DCV \pm RBV (G1/3/4/5/6) SOF + RBV (G2) SOF + SMV \pm RBV (G1/4)

- a) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α + RBV)
- b) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α + RBV)
- c) W tym 4 tyg. wprowadzającej fazy dwulekowej PegIFN α + RBV;
- d) W tym 4 tyg. wprowadzającej fazy dwulekowej PegIFN α + RBV oraz 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α + RBV);
- e) W tym 36 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α + RBV)
- f) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α + RBV)
- g) W tym 12 – 24 tyg. terapii trójelekowej – w zależności od wiremii

Tabela 26.

Zalecenia Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C

Zalecenia AASLD 2014 [139]

Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej

Osoby z potwierdzonym przewlekłym WZW C, zwłaszcza pacjenci z zaawansowanymi stadiami zwłóknienia (Metavir F3), wyrównana funkcja wątroby (Metavir F4), osoby po transplantacji wątroby oraz z ciężkimi pozawątrobowymi objawami WZW C.

		Terapia			
Zalecane leki		SOF + RBV + PegIFN α	SOF + SMV \pm RBV	SMV + RBV + PegIFN α	SOF + RBV
Czas trwania i rodzaj terapii	12 tyg.	a) terapia podstawowa, b) pacjenci wcześniej nieleczeni, kwalifikujący się do leczenia IFN	a) pacjenci wcześniej nieleczeni, niekwalifikujący się do leczenia IFN ^{od} b) pacjenci po niepowodzeniu terapii PegIFN α /RBV	a) pacjenci po niepowodzeniu terapii PegIFN α /RBV (bez inhibitora proteazy)	-

Zalecenia AASLD 2014 [139]

24 tyg.	a) pacjenci po niepowodzeniu terapii PegIFN α /RBV \pm BOC/TVR, kwalifikujący się do leczenia IFN ^e	-	a) alternatywna terapia, pacjenci wcześniej nieleczeni, kwalifikujący się do leczenia IFN (genotyp 1b lub genotyp 1a, u których nie oznaczono przed badaniem polimorfizmu Q80K) ^{ab}	a) alternatywna terapia, pacjenci wcześniej nieleczeni, niekwalifikujący się do leczenia IFN ^{cd} b) pacjenci po niepowodzeniu terapii PegIFN α /RBV \pm BOC/TVR, niekwalifikujący się do leczenia IFN
48 tyg.	-	-	a) pacjenci po niepowodzeniu terapii PegIFN α /RBV ^f , kwalifikujący się do leczenia IFN	-
Przerwanie terapii	-	-	a) poziom HCV RNA w 4 tyg. lub każdym późniejszym jest >25 IU/ml	-
Dawkowanie				
SOF + RBV + PegIFN α	SOF 400 mg/dz. + RBV 1 g/dz. (masa ciała pacjenta <75 kg)-1,2 g/dz. (\geq 75 kg) + PegIFN α według zaleceń FDA			
SOF + SMV \pm RBV	SOF 400 mg/dz. + SMV 150 mg/dz.			
SMV + RBV + PegIFN α	SMV 150 mg/dz. + RBV 1 g/dz. (masa ciała pacjenta <75 kg)-1,2 g/dz. (\geq 75 kg) + PegIFN α według zaleceń FDA			
SOF + RBV	SOF 400 mg/dz. + RBV 1 g/dz. (masa ciała pacjenta <75 kg)-1,2 g (\geq 75 kg)			
Szczególne sytuacje kliniczne				
Przeciwwskazania lub działania niepożądane	Schemat leczenia niezalecany pacjentom wcześniej nieleczonym oraz po niepowodzeniu terapii: a) TVR + PegIFN α + RBV przez 24 lub 48 tyg. b) BOC + PegIFN α + RBV przez 28 lub 48 tyg. c) PegIFN α + RBV przez 48 tyg. d) monoterapia PegIFN α , RBV lub DAA			
Wcześniejsza choroba serca	a) SOF + SMV \pm RBV przez 12 tyg. (zalecane) b) SOF + RBV przez 24 tyg. (alternatywnie)			
Koinfekcja HIV	a) pacjenci nieleczeni oraz po niepowodzeniu terapii PegIFN α /RBV kwalifikujący się do leczenia IFN: SOF + RBV + PegIFN α przez 12 tyg. lub SMV (12 tyg.) + PegIFN α /RBV (24 tyg.) (pacjenci bez polimorfizmu Q80K) b) pacjenci nieleczeni oraz po niepowodzeniu terapii PegIFN α /RBV niekwalifikujący się lub nie wyrażający zgody na leczenie IFN: SOF + RBV przez 24 tyg. lub SOF + SMV \pm RBV przez 12 tyg. c) pacjenci po niepowodzeniu terapii PegIFN α /RBV + BOC/TVR: taki sam schemat jak w przypadku pacjentów z monoinfekcją HCV			
Marskość wątroby	a) pacjenci wcześniej nieleczeni z wyrównaną marskością (zarówno z rakiem wątrobowokomórkowym) powinni być leczeni tak samo jak pacjenci bez marskości wątroby b) pacjenci z niewyrównaną marskością wątroby, zarówno kwalifikujący się jaki i nie do przeszczepu wątroby, powinni być leczeni przez doświadczonych lekarzy: SOF + RBV do 48 tyg. c) nie należy leczyć pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby za pomocą PegIFN α lub SMV			
Pacjenci po przeszczepie wątroby	a) pacjenci wcześniej nieleczeni, z wyrównaną marskością wątroby: SOF + SMV \pm RBV przez 12 do 24 tyg. lub SOF + RBV \pm PegIFN α przez 24 tyg.			
Niewydolność nerek	a) nie zaleca się stosowania SOF w terapii pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wymagającym hemodializy			

Zalecenia AASLD 2014 [139]

Ostre WZW-C
 a) po 6 miesiącach obserwacji można rozpocząć leczenie takim samym schematem jak w przypadku przewlekłego WZW-C
 b) pacjenci kwalifikujący się do leczenia IFN: PegIFN α ± RBV przez 16 tyg. (genotyp 2 lub 3 z RVR) do 24 tyg. (genotyp 1)

- a) W tym SMV przez 12 tyg. + PegIFN α /RBV przez 24 tyg.;
 b) Jeśli poziom HCV RNA w 4 tyg. terapii jest <25 IU/ml, terapię należy kontynuować do 24 tyg.;
 c) Niekwalifikujący się do leczenia IFN definiuje się jako co najmniej jedno z poniższych: z nietolerancją na IFN, chorobą autoimmunologiczną, nadwrażliwością na PEG lub jakikolwiek jego składnik, nieskompensowaną chorobą wątroby, główną niekontrolowaną depresją, wyjściowe parametry hematologiczne: liczba neutrofilii <1500/ μ l, płytek krwi <90 000/ μ l, hemoglobiny <10 g/dl, wcześniejsza choroba serca;
 d) Schemat terapii zalecany w przypadku pacjentów, którzy wymagają natychmiastowego leczenia, ponieważ przewiduje się, iż do końca 2015 roku będzie dostępny bezpieczniejszy i skuteczniejszy schemat leczenia bez zastosowania IFN;
 e) W tym SOF przez 12 tyg. + PegIFN α /RBV przez 12-24 tyg.
 f) W tym SMV przez 12 tyg. + PegIFN α /RBV przez 48 tyg.

Tabela 27.
 Zalecenia amerykańskiego rządowego programu ds. postępowania w WZW dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C

DVA 2014 [140]

Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej

Wszyscy pacjenci z wyrównaną funkcją wątroby oraz odpowiednimi parametrami hematologicznymi oraz biochemicznymi warunkującymi tolerancję leczenia. W większości przypadków leczenie rozpoczyna się u osób z włóknieniem wyższym niż wrotne (>S1 w skali METAVIR)

Zalecane leki	Terapia			
	SOF + PegIFN α + RBV	SOF + RBV	SOF + SMV ±RBV	SMV + PegIFN α + RBV
12 tyg.	a) terapia podstawowa b) pacjenci nieleczeni i po niepowodzeniu terapii, z/bez marskości wątroby	-	a) pacjenci nieleczeni i po niepowodzeniu terapii, z/bez marskości wątroby	-
Czas trwania i rodzaj terapii	24 tyg.	-	a) pacjenci nieleczeni bez marskości wątroby	-
	48 tyg.	-	-	a) pacjenci nieleczeni (bez polimorfizmu Q80K w przypadku GT1a), bez/z marskością wątroby ^a b) pacjenci z nawrotem po leczeniu PegIFN α /RBV, bez polimorfizmu Q80K w przypadku GT1a, z/bez marskości ^a
Przerwanie terapii	a) gdy poziom HCV RNA wzrasta po 4 tyg. terapii lub gdy w 8 tyg. terapii poziom HCV RNA \geq 25 IU/ml			a) gdy w 4, 12, lub 24 tyg. poziom HCV RNA \geq 25 IU/ml
Dawkowanie				
SOF	400 mg/dz.			
SMV	150 mg/dz.			
RBV	1 g/dz. (masa ciała pacjenta <75 kg) lub 1,2 g/dz. (\geq 75 kg)			

DVA 2014 [140]	
PegIFNα	PegIFNα2a 180 µg/tydz. lub PegIFNα2b 1,5 µg/kg/tydz.
Szczególne sytuacje kliniczne	
Przeciwwskazania lub działania niepożądane	a) nie zaleca się stosowania terapii SOF + RBV u pacjentów z marskością wątroby oraz u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii b) nie należy leczyć terapią SMV/PegIFN/RBV pacjentów z infekcją HCV GT1a z polimorfizmem Q80K oraz po niepowodzeniu leczenia opierającego się na BOC/TVR c) nie należy stosować SMV oraz SOF w monoterapii, redukować ich dawek, ani ponownie nimi leczyć w przypadku niepowodzenia terapii
Rak wątrobowokomórkowy	SOF + RBV przez 24-48 tyg. lub do czasu przeszczepu wątroby
Koinfekcja HIV	a) SOF + PegIFN + RBV przez 12 tyg. (pacjenci wcześniej leczeni/nieleczeni, z/bez marskości) b) SOF + RBV przez 24 tyg. (pacjenci nieleczeni, bez marskości) c) SOF + SMV ± RBV przez 12 tyg. (pacjenci nieleczeni z marskością, pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z/bez marskości)
Niewyrównana marskość wątroby	PegIFN nie wskazany w stanach umiarkowanej i ciężkiej niewydolności wątroby (Child-Pugh – Turghotee B lub C)
Przewlekła choroba nerek	Redukcja dawek PegIFNα2a (135µg/tydz.) i PegIFNα2b (25-50%) oraz RBV do 200 mg/dz., SOF nie rekomendowany
Pacjenci po przeszczepie wątroby	SOF + RBV przez 24 tyg. (ewentualnie z PegIFN)
a) W tym SMV przez 12 tyg.	

Tabela 28. Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C

Zalecenia EASL 2014 [141]						
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej						
Wszyscy uprzednio nieleczeni jak i leczeni pacjenci z wyrównaną funkcją wątroby, wobec których nie ma przeciwwskazań do leczenia. U osób z minimalnym zwłóknieniem można rozważyć wstrzymanie się z terapią w oczekiwaniu na dostępność interwencji o wyższej skuteczności.						
Terapia						
Zalecane leki	PegIFNα + RBV + SOF	PegIFNα + RBV + SMV	PegIFNα + RBV + DCV	RBV + SOF	SOF + SMV ± RBV	SOF + DCV ± RBV
Czas trwania terapii	12 tyg.	a) pacjenci wcześniej nieleczeni, z/bez marskości wątroby	=	=	=	a) pacjenci wcześniej nieleczeni
					a) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie, szczególnie pacjenci nie odpowiadający na uprzednią terapię i/lub z marskością	

Zalecenia EASL 2014 [141]

24 tyg.	=	a) pacjenci wcześniej nieleczeni i z nawrotem, bez/z marskościąa	a) pacjenci z HCV GT1bcd	=	a) pacjenci z przeciwskazaniami do leczenia IFN	=	a) pacjenci po niepowodzeniu u wcześniejszej terapii (również po nie powodzeniu terapii PegIFNα + RBV ± BOC/TVR) b) RBV w przypadku pacjentów, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie, szczególnie pacjenci nie odpowiadający na uprzednią terapię i/lub z marskością
48 tyg.	=	a) pacjenci z częściową lub całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, z/bez marskościąb	=	=	=	=	=
Przerwanie terapii	-	a) gdy w 4, 12, lub 24 tyg. poziom HCV RNA ≥25 IU/ml	-	-	-	-	-
		a) przerwanie leczenia PegIFN w przypadku wyraźnej depresji, gdy poziom neutrofilii spadnie <500 mm ³ lub płytek krwi <25 000/mm ³					
		a) przerwanie leczenia RBV gdy poziom hemoglobiny <8,5 g/dl b) przerwanie terapii gdy poziom ALT jest ponad 10x wyższy niż na początku leczenia lub dojdzie do ciężkiego zakażenia bakteryjnego					
Dawkowanie							
PegIFNα	PegIFNα2a 180 µg/tydz. lub PegIFNα2b 1,5 µg/kg/tydz.						
RBV	1 g/dz. (masa ciała pacjenta <75 kg) lub 1,2 g/dz. (≥75 kg)						
SOF	400 mg/dz.						
SMV	150 mg/dz.						
DCVr	60 mg/dz.						
Szczególne sytuacje kliniczne							
Przeciwwskazania lub działania niepożądane	a) redukcja dawki PegIFNα2a (do 135 µg/tydz. i następnie do 90 µg/tydz.), a PegIFNα2b (do 1 µg/kg/tydz. i następnie do 0,5 µg/kg/tydz.) gdy wystąpią ostre AEs i gdy liczba neutrofilii spadnie <750/mm ³ lub płytek krwi <50 000/mm ³ b) redukcja dawki RBV w przypadku wystąpienia silnej anemii (o 200 mg)						
Koinfekcja HIV	a) taki sam schemat jak w monoinfekcji HCV, w przypadku pacjentów leczonych atazanawir/ritonavir lub efawirenaz należy zredukować dawkę DCV odpowiednio do 30 mg/dz. lub 90 mg/dz.						

Zalecenia EASL 2014 [141]	
Niewyrównana marskość wątroby	a) pacjenci czekający na przeszczep wątroby: RBV + SOF ± DCV b) pacjenci nie będą na liście oczekujących na przeszczep nie powinni być leczeni za pomocą IFN
Pacjenci po przeszczepie wątroby	SOF + DCV/SMV ± RBV przez 12-24 tyg.
Ostre WZW-C	a) PegIFN przez 24 tyg. b) pacjenci z koinfekcją HIV: PegIFN + RBV przez 24 tyg.
a) W tym 12 tyg. PegIFNa + RBV + SMV i kolejne 12 tyg. PegIFNa + RBV; b) W tym 12 tyg. PegIFNa + RBV + SMV i kolejne 36 tyg. PegIFNa + RBV; c) W tym 12 tyg. PegIFNa + RBV + DCV i kolejne 12 tyg. PegIFNa + RBV + DCV (pacjenci, którzy w 4 tyg. terapii nie osiągnęli poziomu HCV RNA <25 IU/ml i niewykrywalny w 10 tyg); d) W tym 12 tyg. PegIFNa + RBV + DCV i kolejne 12 tyg. PegIFNa + RBV (pacjenci, którzy w 4 tyg. terapii osiągnęli poziom HCV RNA <25 IU/ml i niewykrywalny w 10 tyg).	

Tabela 29.
Zalecenia kanadyjskiego konsensusu dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłym WZW C

Konsensus kanadyjski 2012 [61]																
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej																
Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C bez względu na stopień zwłóknienia wątroby. Należy rozważyć niezwłoczne rozpoczęcie leczenia u pacjentów z zaawansowanym zwłóknieniem (F3 lub F4 w skali METAVIR). Pacjenci z pozawątrobowymi objawami infekcji HCV																
Terapia																
Zalecane leki	PegIFNa + RBV + inhibitor proteazy (BOC/TVR)															
Czas trwania i rodzaj terapii	<table border="0"> <tr> <td>24 tyg.</td> <td>a) pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem wiremii bez marskości wątroby z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12. tyg.^a</td> <td><u>TVR+PegIFNa + RBV</u></td> </tr> <tr> <td>28 tyg.</td> <td>a) pacjenci wcześniej nieleczeni bez marskości wątroby z niewykrywalnym HCV RNA w surowicy w 8. i 24. tyg. leczenia^b</td> <td><u>BOC+PegIFNa + RBV</u></td> </tr> <tr> <td>36 tyg.</td> <td>a) chorzy wcześniej leczeni bez marskości wątroby z nawrotem wiremii lub częściową odpowiedzią wirusologiczną z niewykrywalnym HCV RNA w surowicy w 8. i 24. tyg. leczenia^b</td> <td><u>BOC+PegIFNa + RBV</u></td> </tr> <tr> <td>48 tyg.</td> <td>a) podstawowa terapia –pacjenci wcześniej nieleczeni także z marskością wątroby^a b) pacjenci leczeni nieskutecznie z nawrotem wiremii lub częściową odpowiedzią wirusologiczną^d c) pacjenci z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie z/bez marskości wątroby^b</td> <td><u>BOC+PegIFNa + RBV</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td>a) podstawowa terapia –pacjenci wcześniej nieleczeni, także z marskością wątroby^a b) chorzy z wykrywalną wiremią w 4 tyg. i/lub 12 tyg. wcześniej leczeni z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej, z nawrotem wiremii lub częściową odpowiedzią wirusologiczną z/bez marskości wątroby^a</td> <td><u>TVR+PegIFNa + RBV</u></td> </tr> </table>	24 tyg.	a) pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem wiremii bez marskości wątroby z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12. tyg. ^a	<u>TVR+PegIFNa + RBV</u>	28 tyg.	a) pacjenci wcześniej nieleczeni bez marskości wątroby z niewykrywalnym HCV RNA w surowicy w 8. i 24. tyg. leczenia ^b	<u>BOC+PegIFNa + RBV</u>	36 tyg.	a) chorzy wcześniej leczeni bez marskości wątroby z nawrotem wiremii lub częściową odpowiedzią wirusologiczną z niewykrywalnym HCV RNA w surowicy w 8. i 24. tyg. leczenia ^b	<u>BOC+PegIFNa + RBV</u>	48 tyg.	a) podstawowa terapia –pacjenci wcześniej nieleczeni także z marskością wątroby ^a b) pacjenci leczeni nieskutecznie z nawrotem wiremii lub częściową odpowiedzią wirusologiczną ^d c) pacjenci z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie z/bez marskości wątroby ^b	<u>BOC+PegIFNa + RBV</u>		a) podstawowa terapia –pacjenci wcześniej nieleczeni, także z marskością wątroby ^a b) chorzy z wykrywalną wiremią w 4 tyg. i/lub 12 tyg. wcześniej leczeni z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej, z nawrotem wiremii lub częściową odpowiedzią wirusologiczną z/bez marskości wątroby ^a	<u>TVR+PegIFNa + RBV</u>
24 tyg.	a) pacjenci wcześniej nieleczeni lub z nawrotem wiremii bez marskości wątroby z niewykrywalnym HCV RNA w 4. i 12. tyg. ^a	<u>TVR+PegIFNa + RBV</u>														
28 tyg.	a) pacjenci wcześniej nieleczeni bez marskości wątroby z niewykrywalnym HCV RNA w surowicy w 8. i 24. tyg. leczenia ^b	<u>BOC+PegIFNa + RBV</u>														
36 tyg.	a) chorzy wcześniej leczeni bez marskości wątroby z nawrotem wiremii lub częściową odpowiedzią wirusologiczną z niewykrywalnym HCV RNA w surowicy w 8. i 24. tyg. leczenia ^b	<u>BOC+PegIFNa + RBV</u>														
48 tyg.	a) podstawowa terapia –pacjenci wcześniej nieleczeni także z marskością wątroby ^a b) pacjenci leczeni nieskutecznie z nawrotem wiremii lub częściową odpowiedzią wirusologiczną ^d c) pacjenci z całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie z/bez marskości wątroby ^b	<u>BOC+PegIFNa + RBV</u>														
	a) podstawowa terapia –pacjenci wcześniej nieleczeni, także z marskością wątroby ^a b) chorzy z wykrywalną wiremią w 4 tyg. i/lub 12 tyg. wcześniej leczeni z całkowitym brakiem odpowiedzi wirusologicznej, z nawrotem wiremii lub częściową odpowiedzią wirusologiczną z/bez marskości wątroby ^a	<u>TVR+PegIFNa + RBV</u>														
Przerwanie terapii	<table border="0"> <tr> <td colspan="2"><u>Terapia trójelekowa z BOC:</u></td> </tr> <tr> <td>a) po 12 tyg., gdy poziom wiremii >100 IU/ml</td> <td>b) po 24 tyg. w przypadku wykrywalnej wiremii</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><u>Terapia trójelekowa z TVR:</u></td> </tr> <tr> <td colspan="2">a) po 4 lub 12 tyg., jeśli wiremnia >1000 IU/ml</td> </tr> </table>	<u>Terapia trójelekowa z BOC:</u>		a) po 12 tyg., gdy poziom wiremii >100 IU/ml	b) po 24 tyg. w przypadku wykrywalnej wiremii	<u>Terapia trójelekowa z TVR:</u>		a) po 4 lub 12 tyg., jeśli wiremnia >1000 IU/ml								
<u>Terapia trójelekowa z BOC:</u>																
a) po 12 tyg., gdy poziom wiremii >100 IU/ml	b) po 24 tyg. w przypadku wykrywalnej wiremii															
<u>Terapia trójelekowa z TVR:</u>																
a) po 4 lub 12 tyg., jeśli wiremnia >1000 IU/ml																
Dawkowanie																
BOC+PegIFNa + RBV	BOC 800 mg TID + PegIFNa + RBV	–	–													
TVR+PegIFNa + RBV	TVR 750 mg TID + PegIFNa + RBV	–	–													
PegIFNa2a +RBV	–	PegIFNa2a 180 µg/tydz. + RBV 800mg/dzień	PegIFNa2a 180 µg/tydz. + RBV 1–1,2 g/dzień w zależności od wagi pacjenta													

Konsensus kanadyjski 2012 [61]			
PegIFN α 2b + RBV	–	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tyg. + RBV 0,6–1,4 g/dzień w zależności od wagi pacjenta	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tyg. + RBV 0,6–1,4 g/dzień w zależności od wagi pacjenta
Szczególne sytuacje kliniczne			
Przeciwwskazania lub działania niepożądane	Narastająca niedokrwistość w terapii trójlekowej → redukcja dawek RBV lub podanie koncentratu czerwonych krwinek i/lub erytropoetyny		
a) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α + RBV); b) W tym 4 tyg. wprowadzającej fazy dwulekowej PegIFN α + RBV; c) W tym 4 tyg. wprowadzającej fazy dwulekowej PegIFN α + RBV oraz 20 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α + RBV); d) W tym 4 tyg. wprowadzającej fazy dwulekowej PegIFN α + RBV oraz 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α + RBV); e) W tym 36 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α + RBV).			

Tabela 30.
Wytyczne NICE dotyczące leczenia przeciwwirusowego WZW C

Zalecenia NICE 2004–2013 [65, 66, 100]			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C z wyrównaną funkcją wątroby			
Terapia			
Zalecane leki	BOC + PegIFN α + RBV	TVR + PegIFN α + RBV	PegIFN α + RBV
Czas trwania terapii	12 tyg.	a) terapia podstawowa	–
	24 tyg.	–	–
	48 tyg.	–	a) spadek poziomu wirerii o $\geq 2\log_{10}$ w 12 tyg.
Przerwanie terapii	bd		a) po 12 tyg. jeśli wiremia nie zmniejszyła się o $\geq 2\log_{10}$
Dawkowanie	BOC 800 mg TID + PegIFN α + RBV	TVR 750 mg TID + PegIFN α + RBV	PegIFN2 α 180 μ g/tyg. + RBV 1–1,2 g/dzień w zależności od wagi pacjenta PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tyg. + RBV 0,8–1,2 g/dzień w zależności od wagi pacjenta
Szczególne sytuacje kliniczne			
Przeciwwskazania do stosowania rybawiryny	monoterapia PegIFN α przez 48 tyg.		
Koinfekcja HIV	podstawowa terapia dwulekowa PegIFN α + RBV		

Tabela 31.
Wytyczne SIGN dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C

Zalecenia SIGN 2013 [69]		
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej		
Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C		
Terapia		
Zalecane leki	PegIFN α + RBV + inhibitor proteazy (BOC/TVR)	PegIFN α + RBV
Czas trwania	12–16 tyg.	–

terapii	24 tyg.	a) Pacjenci wcześniej nieleczeni, z minimalnym stopniem zwłóknienia wątroby, niską wiremią wyjściową (<400 tys. IU/ml) oraz z niewykrywalnym HCV RNA w 4. tyg.
	48 tyg.	a) terapia podstawowa
Przerwanie terapii	a) po 24 tyg. W przypadku wykrywalnej wiremii	bd
Dawkowanie	BOC/TVR + PegIFN α + RBV w zależności od wagi pacjenta	PegIFN α + RBV w zależności od wagi pacjenta
Szczególne sytuacje kliniczne		
Koinfekcja z HIV		PegIFN α + RBV
Wyrównana marskość wątroby		PegIFN α + RBV

Tabela 32. Wytyczne VHMVN dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C

Zalecenia VHMCN 2014 [64]		
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej		
Pacjenci z przewlekłym WZW-C poniżej 70 roku życia z HCV RNA utrzymującym się przez co najmniej 6 miesięcy w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych,		
Terapia		
Zalecane leki	PegIFN α + RBV + inhibitor proteazy (BOC/TVR)	PegIFN α + RBV
24 tyg.	-	a) pacjenci z niską wiremią i HCV RNA niewykrywalnym w 4 tyg.
28 tyg.	<u>a) pacjenci bez marskości wątroby wykazujący eRVR^a</u>	=
Czas trwania terapii	a) terapia podstawowa b) pacjenci po niepowodzeniu terapią dwulekową	a) pacjenci z wysokim prawdopodobieństwem osiągnięcia SVR po 4 tyg. terapii lub z ryzykiem niebezpiecznych interakcji leków
	48 tyg.	
72 tyg.	-	a) pacjenci z wolną odpowiedzią na leczenie
Przerwanie terapii	Terapia trójlekowa z BOC: a) HCV RNA > 100 IU/ml w 12 tyg. i niewykrywalne w 24 tyg. b) przełom wirusologiczny (możliwość kontynuowania dalej PR) c) niepełna odpowiedź wirusologiczna (możliwość kontynuowania dalej PR) Terapia trójlekowa z TVR: a) HCV RNA > 1000 IU/ml w 4 tyg., b) HCV RNA wykrywalne między 24 a 44 tyg., c) spadek poziomu wiremii o < 2log ₁₀ w 16. tyg ^b , d) przełom wirusologiczny, niepełna odpowiedź wirusologiczna (możliwość kontynuowania dalej PR),	a) brak lub częściowa odpowiedź na leczenie
Dawkowanie		
BOC+PegIFN α + RBV	BOC 800 mg TID + PegIFN α + RBV	
TVR+PegIFN α + RBV	TVR 750 mg TID + PegIFN α + RBV	

Zalecenia VHMCN 2014 [64]	
PegIFN α 2a +RBV	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz. + RBV 15 mg/kg/dzień
PegIFN α 2b + RBV	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz. + RBV 15 mg/kg/dzień
PegIFN α 2a	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz.
PegIFN α 2b	PegIFN α 2b 1,0 μ g/kg/tydz.
Szczególne sytuacje kliniczne	
Pacjenci po niepowodzeniu terapią IFN lub IFN+RBV	PegIFN α + RBV lub PegIFN α + RBV + BOC/TVR
Pacjenci niezdolni do przyjmowania RBV	monoterapia PegIFN α

a) W tym 4 tyg. dwulekowej fazy wprowadzającej (PegIFN α +RBV)

Tabela 33.
Wytyczne WGO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C

Zalecenia WGO 2013 [68]		
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej		
Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C		
Terapia		
Zalecane leki	PegIFN α + RBV + inhibitor proteazy (BOC/TVR)	PegIFN α + RBV
Czas trwania terapii	48 tyg.	a) pacjenci nieleczeni z genotypem non-CC IL28B oraz zwłóknieniem wątroby (F3-F4) b) po niepowodzeniu terapii dwulekowej lub monoterapii
Przerwanie terapii	Terapia trójlekowa z BOC: a) HCV RNA \geq 100 IU/ml w 12 tyg. i wykrywalne w 24 tyg. Terapia trójlekowa z TVR: a) HCV RNA > 1000 IU/ml w 4 i 12 tyg. oraz niewykrywalne w 24 tyg.	a) terapia podstawowa bd
Dawkowanie		
PegIFN α 2a +RBV	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz. + RBV 15 mg/kg/dzień	PegIFN α 2a 180 μ g/tydz. + RBV 800 mg/dzień
PegIFN α 2b + RBV	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz. + RBV 15 mg/kg/dzień	PegIFN α 2b 1,5 μ g/kg/tydz. + RBV 800 mg/dzień
BOC/TVR+PegIFN α + RBV	bd	-
Szczególne sytuacje kliniczne		
Pacjenci nieleczeni z G2/3 z krajów o ograniczonych zasobach	IFN + RBV	
Ostre WZW-C	PegIFN α lub IFN	

Tabela 34.
Wytyczne WHO dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z przewlekłym WZW C

Zalecenia WHO 2014 [68]			
Kryteria rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej			
Wszyscy pacjenci z przewlekłym WZW C			
Terapia			
Zalecane leki	PegIFN α + RBV + BOC/TVR/SMV	PegIFN α + RBV	RBV + SOF \pm PegIFN α
12 tyg.	-	-	a) terapia podstawowa
24 tyg.	SMV: a) pacjenci z genotypem 1b b) pacjenci z genotypem 1a bez polimorfizmu Q80K ^a	a) jeśli wiremia < 40 000 – 800 000 IU/ml	a) pacjenci nieleczeni z przeciwwskazaniami do IFN
Czas trwania terapii	BOC/TVR: a) terapia podstawowa	a) terapia podstawowa	-
	SMV: a) pacjenci z częściową lub brakiem odpowiedzi na leczenie ^b	-	-
72 tyg.	-	a) wiremia wykrywalna w 12 tyg. (spadek poziomu $\geq 2\log_{10}$) i HCV RNA negatywne w 24 tyg.	-
Przerwanie terapii	HCV RNA > 25 IU/ml w 3, 12 lub 24 tyg.	a) spadek poziomu wiremii < $2\log_{10}$ i HCV RNA wykrywalne w 24 tyg.	bd
Dawkowanie			
PegIFN α 2a +RBV			
PegIFN α 2b + RBV		bd	
BOC/TVR+PegIFN α + RBV			
Szczególne sytuacje kliniczne			
Koinfekcja z HIV	PegIFN α + RBV BOC/TVR/SOF/SMV + PegIFN α + RBV SOF+RBV		

a) W tym 12 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α +RBV)
b) W tym 36 tyg. dwulekowej fazy kończącej terapię (PegIFN α +RBV)