

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

GRAZOPREWIR/ELBASWIR (ZEPATIER) W TERAPII PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C

Wersja 1.00



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: 20 grudnia 2016 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] opracowanie koncepcji analizy, nadzór nad pracami, opracowanie PICO, uzasadnienie wyboru komparatorów,
[REDACTED] tworzenie tekstu analizy, problem zdrowotny, charakterystyka interwencji, opis zakresu analiz HTA,
[REDACTED] tworzenie tekstu analizy, opracowanie wytycznych praktyki klinicznej,
[REDACTED] tworzenie tekstu analizy, rekomendacje finansowe
[REDACTED] tworzenie tekstu analizy, epidemiologia, charakterystyka interwencji
[REDACTED] tworzenie tekstu analizy, problem zdrowotny.

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

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

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	10
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	10
2. PROBLEM ZDROWOTNY	11
2.1. Definicja.....	11
2.2. Etiologia.....	11
2.2.1. Budowa wirusa.....	11
2.2.2. Genotypy wirusa	13
2.3. Patogeneza	14
2.3.1. Drogi zakażenia	14
2.3.2. Przebieg zakażenia.....	15
2.3.3. Obraz kliniczny.....	16
2.4. Epidemiologia.....	19
2.4.1. Populacja generalna	19
2.4.2. Populacja polska	20
2.4.3. Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej.....	23
2.4.4. Śmiertelność w populacji polskiej.....	23
2.5. Rozpoznanie	24
2.5.1. Postępowanie diagnostyczne.....	24
2.5.2. Skale oceniające zaawansowanie zmian martwiczo-zapalnych.....	25
2.6. Leczenie	28
2.6.1. Terapie dostępne w leczeniu pWZW-C.....	28
2.6.2. Ocena skuteczności leczenia	33
2.6.3. Ocena związku SVR z występowaniem klinicznie istotnych punktów końcowych.....	34
2.6.4. Lekooporność na DAA	36
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO WZW-C	38
3.1. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.....	39
3.1.1. Cel terapii.....	39
3.1.2. Kwalifikacja do leczenia	39
3.1.3. Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia.....	40
3.1.4. Leczenie przeciwwirusowe.....	40
3.1.5. Pacjenci z GT1 HCV	41
3.1.6. Pacjenci z GT4 HCV	43

3.1.7. Specjalne populacje pacjentów	46
4. AKTUALNY STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH	47
4.1. Aktualna praktyka kliniczna Polsce	47
4.1.1. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	47
4.1.2. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu	48
4.1.3. Terapie dostępne w ramach programu lekowego w Polsce	48
4.1.4. Kryteria wyłączenia pacjenta z programu.....	49
4.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA	49
5. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	53
5.1. Zepatier (GZR/EBR).....	53
5.2. Sovaldi (SOV)	54
5.3. Viekirax (OMB/PAR/RIT).....	55
5.4. Exviera (EXV).....	57
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	59
6.1. Populacja docelowa	59
6.2. Interwencja	59
6.3. Komparatory.....	59
6.4. Punkty końcowe	59
7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW	61
8. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	64
8.1. Analiza kliniczna.....	64
8.2. Analiza ekonomiczna	64
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	65
9. BIBLIOGRAFIA	67
10. SPIS TABEL	73
11. SPIS WYKRESÓW	74
12. SPIS RYSUNKÓW.....	75

INDEKS SKRÓTÓW

AASLD	Amerykańskie Towarzystwo ds. Badań nad Chorobami Wątroby (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)
AE	Działanie/a niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AFP	α-fetoproteina
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
anty-HCV	Przeciwciała skierowane przeciwko HCV (<i>Antibody Directed to HCV Antigens</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ART	Terapia anty-retrowirusowa (<i>antiretroviral treatment</i>)
ASA	Asunaprewir
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
bd	Brak danych
BOC	Boceprewir
EXV	Exviera
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CSF	Czynnik pobudzający wzrost kolonii (<i>Colony stimulating factor</i>)
DAA	Lek przeciwwirusowy o bezpośrednim działaniu (<i>Direct Acting Antiviral Agent</i>)
DAS	Dazabuwir
DCV	Daklataswir

DVA	Wydział ds. Weteranów (<i>Department of Veterans Affairs</i>)
EASL	Europejskie Stowarzyszenie ds. Badań nad Chorobami Wątroby (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
EBR	Elbaswir
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EOT	Odpowiedź wirusologiczna w chwili zakończenia terapii (<i>End of Treatment Response</i>)
EVR	Wczesna odpowiedź wirusologiczna (<i>Early Virological Response</i>)
FDC	Preparat złożony (<i>Fixed dose combination</i>)
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (<i>Glomerular filtration rate</i>)
GZR	Grazoprewir
HAI	Indeks aktywności histologicznej (<i>Histological activity index</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HCV RNA	Materiał genetyczny (RNA) wirusa (<i>Hepatitis C Viral RNA</i>)
HDV	Wirus zapalenia wątroby typu D (<i>Hepatitis D Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IDSA	Amerykańskie Stowarzyszenie ds. Chorób zakaźnych (<i>Infectious Diseases Society of America</i>)
IFN	Interferon

ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
LDV	Ledipaswir
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
n/d	Nie dotyczy, nie ma zastosowania
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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>)
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NRTI	Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (<i>ang. Nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors</i>)
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie (<i>Non-significant</i>)
OMB	Ombitaswir
PAR	Paritaprewir
PBAC	Australijska Agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBC	Pierwotna marskość żółciowa (<i>Primary biliary cirrhosis</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (<i>Polimerase chain reaction</i>)
PGE HCV	Polska Grupa Ekspertów HCV
PKR	Kinaza Białkowa R (<i>Protein Kinase R</i>)
PLC	Placebo

RBV	Rybawiryna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RIT	Ritonawir
RNA	Kwas rybonukleinowy (<i>Ribonucleic Acid</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RVR	Szybka odpowiedź wirusologiczna (<i>Rapid Virological Response</i>)
SF-36 MCS	Wymiar mentalny jakości życia w skali SF36 (<i>Mental Component Summary</i>)
SF-36 PCS	Wymiar fizyczny jakości życia w skali SF36 (<i>Physical Component Summary</i>)
SIGN	Szkocka agencja rządowa zajmująca się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC	Szkockie konsorcjum medyczne (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMV	Simeprewir
SOF	Sofosbuwir
SOV	Sovaldi
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna (<i>Sustained Virological Response</i>)
TGF	Czynnik wzrostu nowotworów (<i>Tumor growth Factor</i>)
TSH	Hormon stymulujący tarczycę (<i>Thyroid Stimulation Hormone</i>)
TVR	Telaprewir
VLP	Welpataswir
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WZW-B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B (<i>Hepatitis B</i>)

WZW-C Wirusowe zapalenie wątroby typu C
(*Hepatitis C*)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie preparatu Zepatier zawierającego 100 mg grazoprewiru i 50 mg elbaswiru (GZR/EBR) podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryny (RBV) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C, pWZW-C) bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. Opis problemu zdrowotnego,
2. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania w przedmiotowym wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. Prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu,
4. Wstępną ocenę kliniczną GZR/EBR oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
5. Przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego GZR/EBR oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. Analizę rekomendacji dotyczących finansowania GZR/EBR oraz pozostałych opcji terapeutycznych ze środków publicznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
7. Przedstawienie kosztów GZR/EBR oraz pozostałych opcji terapeutycznych w warunkach polskich,
8. Wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać GZR/EBR w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
9. Proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie GZR/EBR ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

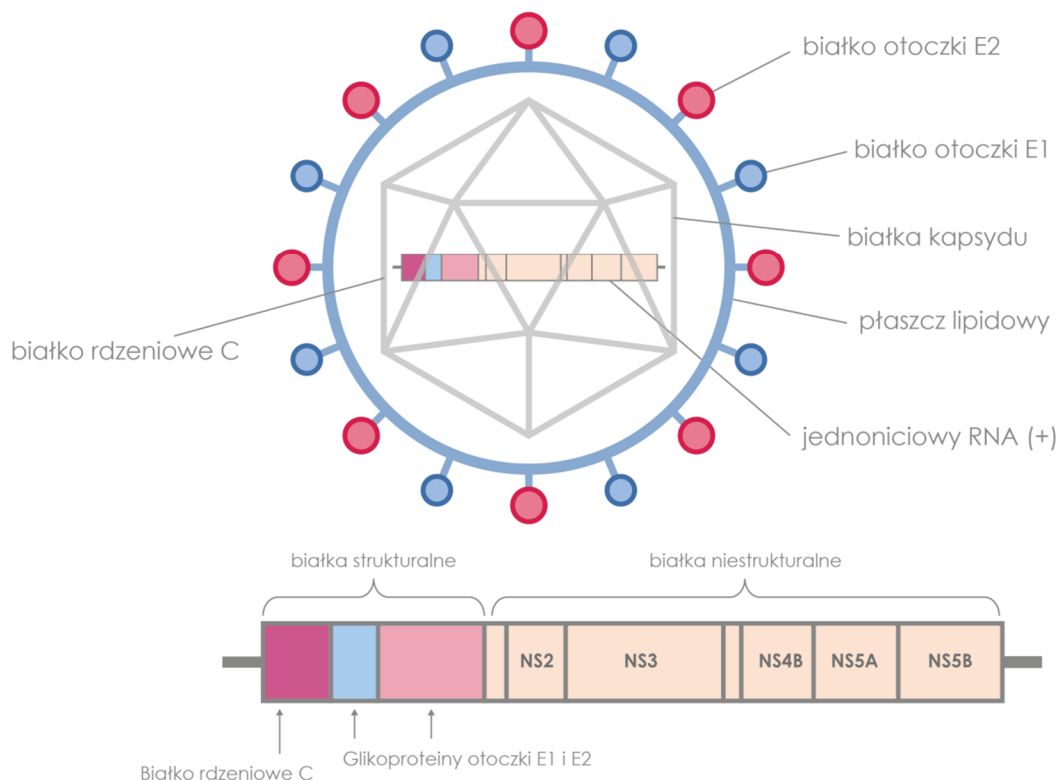
Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (pWZW-C; kod ICD-10: B18.2) jest chorobą o długotrwałym charakterze, trwająca od >6 miesięcy i charakteryzującą się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby związanymi z przetrwałym zakażeniem HCV (ang. *hepatitis C virus*). Przewlekłe WZW-C stanowi kontynuację ostrej fazy wirusowego zapalenia wątroby, która nie uległa spontanicznej eliminacji. [1]

2.2. Etiologia

2.2.1. Budowa wirusa

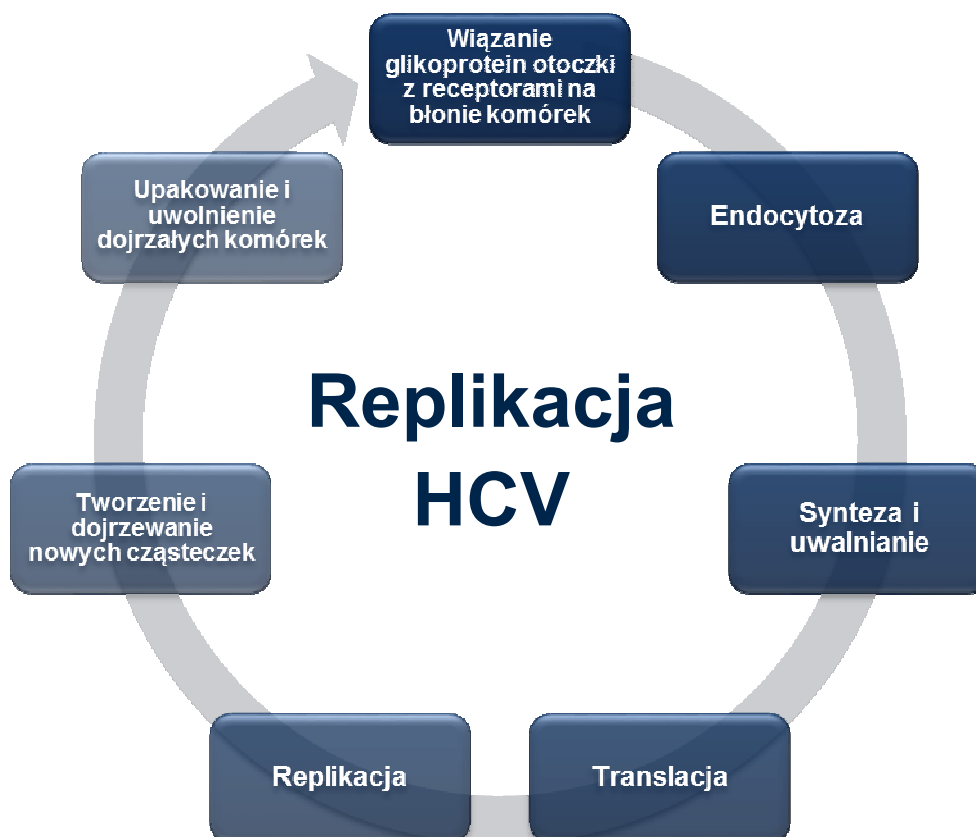
Czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za rozwój WZW-C jest wirus HCV z rodziny *Flaviviridae*. [1] Jest to wirus otoczkowy, zbudowany z białkowego nukleokapsydu o kształcie ikosahedralnym, z jednoniciowym RNA znajdującym się wewnątrz lipidowego płaszczka. Białka budujące HCV dzieli się na strukturalne i niestrukturalne. Do strukturalnych białek zaliczamy białko rdzenia C, które dzięki zdolności wiązania materiału genetycznego zaangażowane jest w proces tworzenia nowych wirionów oraz dwie glikoproteiny otoczkowe E1 i E2 biorące udział we wnikaniu wirionu do wnętrza komórki. Białka niestrukturalne - tj. NS2, NS3, NS4, NS5A i NS5B - zaangażowane są w proces replikacji następujący wewnątrz komórek gospodarza. Białka regionu NS5A interferują z układem odpornościowym chorego, hamując RNA-zależną kinazę białkową (PKR) będącą krytycznym czynnikiem dla antywirusowej aktywności interferonów. [2] Wirus wykazuje powinowactwo do hepatocytów, jednak może namnażać się także w innych typach komórek (m.in. komórkach dendrytycznych, limfocytach B, trzustce mózgu, węzłach chłonnych i śledzionie). Budowę wirusa HCV przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat budowy wirusa HCV



Wirus HCV wnika do komórek gospodarza w wyniku złożonego procesu, którego mechanizm nie jest do końca poznany. Obecnie wiadomo, że cykl replikacyjny wirusa zostaje zainicjowany połączeniem glikoprotein otoczki z receptorami na błonie komórek gospodarza. Powszechnie uważa się, iż za proces ten odpowiada głównie białko powierzchniowe CD81, uczestniczące w wiązaniu peptydu otoczkowego E2 na powierzchni wirusa. Jednakże istnieją przypuszczenia o zaangażowaniu w ten proces również innych białek powierzchniowych obecnych na ludzkich komórkach - m.in. SR-BI, CLDN1, 6 i 9, DC-SIGN i L-SIGN. [2] Kolejne etapy cyklu replikacyjnego wirusa HCV zostały przedstawione i opisane na poniższej rycinie (Rysunek 1).

Rysunek 2.
Cykl replikacyjny wirusa HCV w komórce gospodarza [5]



Opis poszczególnych etapów...

1. *Wiązanie glikoprotein otoczki z receptorami powierzchniowymi (głównie białko CD81).*
2. *Internalizacja wirusa poprzez fuzję otoczki wirusa z błoną komórkową gospodarza, prowadzące do uwolnienia nukleokapsydu do cytoplazmy komórki gospodarza.*
3. *Uwolnione RNA służy jako matryca zarówno do syntezy białek, jak i replikacji wirusa. Wiązanie regionu 5'IRES do rybosomu inicjuje proces translacji wirusowego RNA i syntezy prekursorowej poliproteiny.*
4. *Wirusowe białka niestrukturalne oraz białka gospodarza tworzą w cytoplazmie tzw. kompleks replikacyjny”w obrębie którego zachodzi replikacja i obróbka potranslacyjna białek wirusowych.*
5. *Nowo powstały genom zostaje zamknięty w kapsyd w siateczce śródplazmatycznej, a następnie nukleokapstydy pokrywane są lipidową otoczką i dojrzewają w aparacie Golgiego.*
6. *Wiriony uwalniane są do przestrzeni zewnątrzkomórkowej na drodze egzocytozy.*

2.2.2. Genotypy wirusa

Genom wirusa HCV wykazuje znaczną zmienność genetyczną. Do niedawna wyróżniano 6 głównych genotypów wirusa HCV, z których każdy obejmował dodatkowo szereg podtypów (łącznie około 80 podtypów). Różnice między poszczególnymi genotypami wynoszą nawet ok. 30–35%, [1, 2] przy czym

wszystkie typy i podtypy wirusa są chorobotwórcze. [3]. Ostatnie doniesienia wskazują na identyfikację pojedynczych przypadków pacjentów z Demokratycznej Republiki Konga zainfekowanych wirusem HCV o nieznanym dotychczas genotypie, który określono mianem genotypu 7 HCV. [4]

Różnorodność genetyczna wirusa HCV wynika z faktu, iż RNA–zależna polimeraza RNA odpowiedzialna za replikację wirusa pozbawiona jest funkcji naprawczej, tym samym generuje bardzo wiele mutacji w genomie nowo powstałych wirusów. [5] Heterogenność genetyczna wirusa HCV wynika również z występowania rekombinacji homologicznej i niehomologicznej, a także z szybkiego tempa namnażania wirusa sprzyjającego powstawaniu mutacji. [5]

Występowanie różnych genotypów jest powiązane z lokalizacją geograficzną, przy czym w populacji europejskiej najczęstszym powodem zakażeń jest GT1 HCV (Tabela 1). [6, 7] Zmienność genetyczna wpływa również na przebieg choroby. U osób zakażonych GT1 HCV najczęściej dochodzi do rozwoju ciężkich powikłań wątrobowych, w tym HCC, zwłaszcza u pacjentów zakażonych GT1b, zaś u osób z GT3 szybciej dochodzi do stłuszczenia i włóknienia wątroby. [3] Co więcej, genotyp wirusa determinuje sposób postępowania terapeutycznego. [6]

Tabela 1.
Obszar występowania genotypów HCV

Genotyp	Główny obszar występowania	Informacje dodatkowe
1		<ul style="list-style-type: none"> • Genotyp najpowszechniejszy na świecie • Związany z wysokim ryzykiem rozwoju powikłań wątrobowych
2	USA, Europa, Australia, Azja Wschodnia	<ul style="list-style-type: none"> • Związany z dużą szansą wyleczenia
3		<ul style="list-style-type: none"> • Związany z dużą szansą wyleczenia • Wysokie ryzyko stłuszczenia i włóknienia wątroby
4	Środkowy Wschód, Egipt, Afryka centralna	<ul style="list-style-type: none"> • Genotyp dominujący w krajach o niskich dochodach
5	Afryka Południowa	
6	Azja Południowo-Wschodnia	–

2.3. Patogeneza

2.3.1. Drogi zakażenia

Do zakażenia HCV może dojść wyłącznie poprzez ekspozycję organizmu na zakażoną krew. Wysokie ryzyko zakażenia wirusem dotyczy osób hemodializowanych, narkomanów, dawców i biorców narządów oraz personelu medycznego. [8] Do głównych czynników sprzyjających szerzeniu się zakażeń HCV należą:

- wstrzykiwanie narkotyków (dożylnie),
- przetaczanie krwi, przeszczepianie narządów,

- ryzykowny zawód (np. pracownicy służby zdrowia),
- zakażenie na drodze matka-płód,
- kontakty seksualne z osobą zakażoną,
- inwazyjne procedury medyczne,
- dzielenie przedmiotów codziennego użytku z zakażoną osobą (szczoteczka do zębów, maszynka do golenia),
- wizyta u fryzjera, u stomatologa,
- zabiegi kosmetyczne,
- wykonywanie tatuaży, piercing. [9]

Zgodnie z opinią specjalistów, w placówkach medycznych obserwuje się najczęściej przypadków zakażeń HCV. W Polsce w 2010 roku do ok. 84% zakażeń HCV doszło w ramach zabiegów medycznych. [8, 10] Ponadto za czynniki ryzyka rozwoju przewlekłego WZW-C uznaje się: zakażenia związane z przetoczeniem krwi, duża ilość przetoczonych krwi, bezobjawowy przebieg ostrej fazy zakażenia HCV, wielofazowy przebieg aktywności ALT, płeć męska, wiek >40 lat w chwili zakażenia oraz immunosupresja. [1]

Po wnikięciu wirusa do krwioobiegu, antygeny wirusa łączą się z receptorami MHC II na powierzchni komórek DC, co osłabia odpowiedź immunologiczną typu Th1. W konsekwencji komórki DC nie dojrzewają, przez co limfocyty CD4+ nie są aktywowane i nie dochodzi do syntezy IL-12 i IFN γ . W takiej sytuacji odpowiedź immunologiczna typu Th2 przeważa, powstają przeciwciała anty-białko-E2-otoczki, jednak układ odpornościowy nie jest w stanie zwalczać wirusa, ponieważ wysoka zmienność w obrębie regionu kodującego E2 powoduje powstawanie wielu zmutowanych podtypów wirusa, niewykrywalnych dla układu odpornościowego. Jest to tzw. hipoteza dryftu genetycznego, tłumacząca jedną z możliwych dróg przejścia zakażenia HCV w stan przewlekły. W konsekwencji toczącej się odpowiedzi immunologicznej dochodzi do aktywacji apoptozy w komórkach zakażonych oraz zdrowych hepatocytach, co prowadzi do postępującego uszkodzenia wątroby. [11]

2.3.2. Przebieg zakażenia

Okres inkubacji wirusa wynosi średnio od 40 do 50 dni, w większości przypadków po 10 tygodniach od zakażenia można wykryć specyficzne przeciwciała. Pierwszym etapem zakażenia jest rozwój ostrego WZW-C, które zwykle przebiega bezobjawowo, niekiedy u pacjentów występują niespecyficzne objawy - tj. niestrawność o niewielkim nasileniu, objawy grypopodobne czy rzadziej żółtaczką i powiększenie wątroby. [12] Na tym etapie u 20–30% chorych dochodzi do samoistnej eliminacji wirusa, a czynnikami, które jej sprzyjają są młodszy wiek w momencie zakażenia, płeć żeńska, objawowy przebieg choroby czy genotyp CC IL28B. [13] Odsetek pacjentów, u których po kontakcie z wirusem dochodzi do rozwoju przetrwałego zakażenia HCV, wynosi ok. 70%. Zgodnie z definicją za przewlekłe zakażenie HCV uznaje się infekcję trwającą >6 miesięcy.

Jedną z hipotez opisujących mechanizm rozwoju pWZW-C jest hipoteza dryftu genetycznego. Zakłada ona, iż po wniknięciu wirusa do krwioobiegu antygeny wirusa łączą się z receptorami MHC II na powierzchni komórek dendrytycznych (DC, ang. *dendritic cells*), co osłabia odpowiedź immunologiczną typu Th1. W konsekwencji komórki DC nie dojrzewają, przez co limfocyty CD4+ nie są aktywowane i nie dochodzi do syntezy IL-12 i IFN γ . W takiej sytuacji odpowiedź immunologiczna typu Th2 przeważa, powstają przeciwciała przeciw otoczkowemu białku E2, przy czym nie rozpoznają one wirusów ze względu na wysokie tempo mutacji. W konsekwencji toczącej się odpowiedzi immunologicznej dochodzi do aktywacji apoptozy w komórkach zakażonych oraz zdrowych hepatocytach, co prowadzi do postępującego uszkodzenia wątroby. [11]

Spontaniczne remisje u chorych z przewlekłym zakażeniem obserwuje się bardzo rzadko, a ich roczne prawdopodobieństwo szacuje się na ok. 0,02%. [1, 8]

2.3.3. Obraz kliniczny

2.3.3.1. Manifestacja choroby

U większości pacjentów infekcja HCV rozwija się bezobjawowo lub występują łagodne, niespecyficzne objawy do czasu rozwoju marskości. Spośród objawów choroby najczęściej raportowane są:

- osłabienie,
- ból mięśni,
- ból stawów,
- parestezje,
- świąd skóry,
- zespół suchości błon śluzowych,
- obniżenie nastroju. [1, 14]

Poziom enzymów wątrobowych w naturalnym przebiegu choroby u ok. 25% chorych pozostaje w normie, u kolejnych 25% pacjentów poziom AST przekracza normę od 2 do 5 razy, zaś 10-krotne przekroczenie normy występuje niezwykle rzadko u chorych z WZW-C. [14] Większość pacjentów, nawet z prawidłowym oznaczeniem prób wątrobowych, wykazuje oznaki zakażenia na poziomie histologicznym. [14] Przewlekły proces zapalny wątroby trwa wiele lat i rozwija się progresywnie, prowadząc do postępującego uszkodzenia wątroby. [12] W procesie włóknienia wątroby kluczową rolę odgrywają komórki gwiazdziste, które pod wpływem TGF- β ulegają aktywacji i transformacji do miofibroblastów. Komórki te syntezują kolagen oraz inne składniki macierzy zewnątrzkomórkowej a także cytokiny i czynniki wzrostu potęgujące włóknienie tkanki wątrobowej. Włóknienie prowadzi do zaburzeń w strukturze i funkcjonowaniu narządu, zaburzony jest przepływ krwi przez wątrobę, rozwija się nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku, często prowadzące do śmierci osoby zainfekowanej. [15] Pozawątrobową manifestacją choroby w postaci zmian w oznaczeniach hematologicznych, rozwoju chorób autoimmunologicznych, chorób nerek, cukrzycy czy chorób skóry występuje u ok. 30–40% chorych. [14]

2.3.3.2. Powikłania odległe i rokowanie

Marskość wątroby

Marskość wątroby jest konsekwencją postępującego włóknienia w obrębie tego narządu, prowadzącego do przemiany prawidłowej tkanki wątrobowej w strukturalnie nieprawidłowe guzki regeneracyjne. Biorąc pod uwagę wielkość guzków, marskość dzieli się na drobnoguzkową, wielkoguzkową lub mieszaną. [1] Kliniczna manifestacja marskości determinuje przyczynę włóknienia oraz jego stopień, może przebiegać przez długi czas bezobjawowo i prowadzić do niewydolności wątroby. [16] Wraz z upośledzeniem funkcjonowania narządu może dojść do pojawienia się klinicznych objawów niewyrównania obejmujących: encefalopatię, wodobrzusze, wysoki poziom bilirubiny i albuminy oraz wydłużony czas protrombinowy. [1]

Marskość wątroby rozwija się w pociągu 20–25 lat u 5–20% chorych na przewlekłe WZW-C. [1] Zidentyfikowano kilka czynników zwiększających ryzyko rozwoju marskości wątroby u chorych zainfekowanych HCV, do których należą m.in. spożywanie alkoholu, płeć męska, wiek >40 lat w momencie zakażenia, otyłość i nadwaga, palenie papierosów, stłuszczenie wątroby, współistniejąca cukrzyca, zakażenie HCV GT3, koinfekcja HCV/HBV czy zakażenie w czasie przetoczenia krwi. [1] Szacuje się, iż około 40% pacjentów nie wykazuje objawów marskości wątroby, jednak w końcowym stadium prowadzącym do transplantacji wątroby lub zgonu niemal u wszystkich pacjentów występuje wodobrzusze, encefalopatia lub krwawienie z żyłaków. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia u chorych z marskością wątroby wynosi 50%. [16]

Najczęściej używaną skalą oceniającą niewydolność wątroby, bazującą na parametrach klinicznych i laboratoryjnych, jest skala Childa i Pugh'a. Szczegóły klasyfikacji przedstawiono w Tabeli 2. W zależności od uzyskanego wyniku chorzy przyporządkowywani są do trzech klas (A, B lub C), odnoszących się do wyrównanej (klasa A) bądź niewyrównanej marskości wątroby (klasy B i C). Wystąpienie niewyrównanej marskości wątroby stanowi negatywny czynnik predykcyjny odnośnie do przeżycia i jest bezpośrednim wskazaniem do przeszczepienia (Tabela 2). [1]

Tabela 2.
Klasyfikacja niewydolności wątroby wg Childa i Pugh'a

Parametr	Punkty według stopnia nieprawidłowości		
	1	2	3
Encefalopatia	Nie ma	Stopień 1–2	Stopień 3–4
Wodobrzusze	Nie ma	umiarkowane	Napięte
Bilirubina (mg/dl [μmol/l]) w PBC	<2 (<35) <4 (<70)	2–3 (35–50) 4–10 (70–170)	>3 (>50) >10 (>70)
Albumina (g/dl)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Czas protrombinowy (w sek. ponad normę)	1–4	5–10	>10
Punktacja ogółem	5–6	7–9	10–15

Parametr	Punkty według stopnia nieprawidłowości			
	1	2	3	
Wynik	A	B	C	
Prawdopodobieństwo przeżycia [1]	roczne	84%	62%	42%
	5-letnie	44%	20%	21%
	10-letnie	27%	10%	0%

PBC - pierwotna marskość żółciowa; Marskość wątroby wyrównana: chorzy w klasie A, nie ma wskazań do przeszczepu; Marskość wątroby niewyrównana: chorzy w klasach B i C, wskazania do przeszczepienia.

Rak wątrobowokomórkowy

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. *hepatocellular cancer*) rozwija się u 3–5% chorych na WZW-C w ciągu 20 lat od zainfekowania, przy czym ryzyko rozwoju tego nowotworu wzrasta u osób z marskością wątroby. Dodatkowymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi HCC są zwiększone stężenie AFP, zmniejszona liczba płytek krwi i wiek >60 lat. [1] Roczne ryzyko rozwoju HCC u chorych z marskością wywołaną HCV wynosi 2–6%/rok. HCC jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie i stanowi główną przyczynę zgonu u chorych z pWZW-C. Ocenia się, iż pacjenci zakażeni HCV GT1b wykazują zwiększone ryzyko rozwoju HCC. [17, 18]

Naturalny przebieg HCC uzależniony jest od stopnia zaawansowania marskości, szybkości wzrostu nowotworu, naciekania naczyń czy stopnia naciekania na narządy sąsiadujące i odległe. Wzrost HCC na ogół jest powolny, a czas od przejścia guzka regeneracyjnego do dysplastycznego trwa kilka miesięcy. HCC jest nowotworem o dużej skłonności do tworzenia ognisk satelitarnych, najczęściej przerzuty pojawiają się w płucach i węzłach chłonnych, kościach, mózgu, nerkach, nadnerczach, śledzionie, otrzewnej, opłucnej i trzustce. [1] W przebiegu HCC zwykle występują zmiany skórne - tj. zapalenie skórno-mięśniowe, pęcherzyca liściasta, rogowacenie słoneczne, późna porfiria skórna, łupież okrągły oraz tzw. objawy zależne od nowotworu: ból w nadbrzuszu, utrata masy ciała, brak łaknienia czy osłabienie. Zaawansowana choroba objawia się postępującym wyniszczeniem organizmu, powiększaniem się obwodu brzucha, gorączką czy krwawieniem z górnego odcinka układu pokarmowego. [1, 19] Jedyną skuteczną metodą leczenia HCC jest chirurgiczna resekcja guza. [19]

Pozostałe powikłania

Najczęściej współwystępującymi chorobami autoimmunologicznymi w przebiegu WZW-C są zapalenie tarczycy oraz zapalenie wątroby na tle autoimmunologicznym. U znacznego odsetka chorych (40–90%) wykrywalna jest krioglobulina, która u 2–3% chorych może powodować zespół Meltzera i Franklina, czyli układowe objawowe zapalenie naczyń oraz niekiedy błoniastorozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek. U pacjentów z pWZW-C występują także: autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, liszaj płaski, porfiria skórna późna, zapalenie ślinianek, zespół Sjogrena oraz chłoniaki nieziarnicze. [1]

2.4. Epidemiologia

2.4.1. Populacja generalna

Szacuje się, że na świecie około 115 milionów ludzi jest potencjalnie zainfekowanych wirusem HCV, natomiast u 80 milionów zakażenie przechodzi w postać przewlekłą. W wyniku infekcji umiera około 704 tys. osób rocznie. [20] Rozpowszechnienie WZW-C jest zróżnicowane pod kątem geograficznym, największa zachorowalność występuje w Azji Środkowej oraz regionach Afryki Północnej, Bliskiego Wschodu i w Europie Wschodniej (Tabela 3).

W Europie największy współczynnik chorobowości występuje w części wschodniej (3,3%), natomiast w części zachodniej i centralnej jest o 61-73% niższy (0,9-1,3%). [20] Według opublikowanego w 2014 roku raportu Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób w 28 krajach europejskich zarejestrowano 35 321 potwierdzonych laboratoryjnie przypadków HCV, co odpowiada uśrednionej rocznej zapadalności w wysokości 8,8 przypadków na 100 000 mieszkańców. W stosunku do 2006 roku odnotowano wzrost o 28,7% w liczbie zdiagnozowanych przypadków HCV. [21]

Tabela 3.
Rozpowszechnienie WZW-C na świecie

Region	Chorobowość		Liczba osób zainfekowanych HCV	
	anty-HCV Ab	HCV RNA	Anty HCV Ab	HCV RNA
Azja Centralna	5,4%	2,3%	4,5 mln	1,9 mln
Afryka Subsaharyjska – region zachodni	5,3%	4,1%	19,3 mln	14,9 mln
Afryka Subsaharyjska – region środkowy	4,2%	2,6%	4,3 mln	2,6 mln
Europa Wschodnia	3,3%	2,3%	6,8 mln	4,7 mln
Afryka Północna – środkowy wschód	3,1 %	2,1%	14,6 mln	9,7 mln
Australazja	1,4%	1,0%	0,4 mln	0,3 mln
Europa Środkowa	1,3%	1,0%	1,5 mln	1,2 mln
Afryka Subsaharyjska – region południowy	1,3 %	0,9 %	1,0 mln	0,7 mln
Azja Wschodnia	1,2%	0,7%	16,6 mln	10,0 mln
Ameryka Łacińska – region południowy	1,2%	0,9%	0,8 mln	0,6 mln
Ameryka Łacińska – region tropikalny	1,2%	1,0%	2,5 mln	2,0 mln
Azja Południowa	1,1%	0,9%	18,8 mln	15,2 mln
Azja-Pacyfik	1,1%	0,8%	2,0 mln	1,5 mln
Azja Południowo-Wschodnia	1,0%	0,7%	6,6 mln	4,2 mln
Ameryka Północna	1,0%	0,8%	3,7 mln	2,8 mln

Region	Chorobowość		Liczba osób zainfekowanych HCV	
	anty-HCV Ab	HCV RNA	Anty HCV Ab	HCV RNA
Ameryka Łacińska – region środkowy	1,0%	0,8%	2,6 mln	1,9 mln
Afryka Subsaharyjska – region wschodni	1,0 %	0,6 %	3,9 mln	2,4 mln
Europa Zachodnia	0,9%	0,6%	3,7 mln	2,6 mln
Andy – Ameryka Łacińska	0,9%	0,6%	0,5 mln	0,4 mln
Karaiby	0,8%	0,6%	0,3 mln	0,2 mln
Oceania	0,1%	0,1%	0 mln	0 mln
Inne	1,9%	1,3%	0,5 mln	0,4 mln
OGÓŁEM	1,6%	1,1%	114,9 mln	80,2 mln

2.4.2. Populacja polska

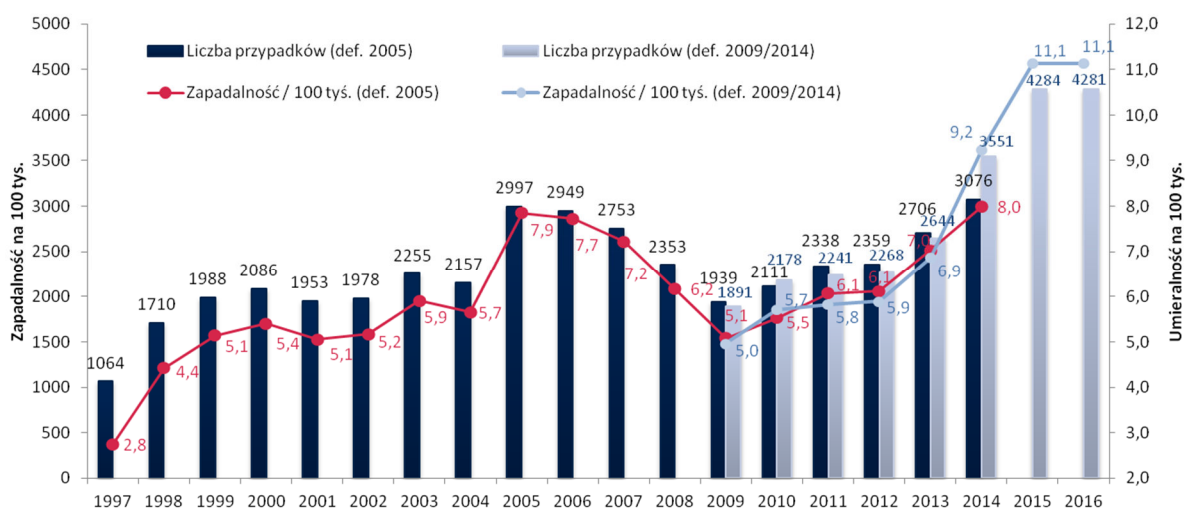
Badania epidemiologiczne przeprowadzone, w latach 2013–2016 w ramach projektu „Zapobieganie Zakarzeniom HCV” (~23 000 pacjentów) wykazały, iż obecność przeciwciał anty-HCV, będących dowodem immunogennego kontaktu z wirusem w przeszłości, stwierdzono u 1,1% osób badanych co odpowiada około 347 000 dorosłych Polaków. Z kolei aktywne zakażenie, determinowane obecnością HCV RNA we krwi, potwierdzono u 0,5% ogółu badanych. Szacuje się więc, iż około 158 000 osób w Polsce zakażonych jest HCV. [22, 23]

Szczegółowe dane dotyczące liczby zachorowań rejestrowane są od 1997 r. w systemie nadzoru epidemiologicznego i publikowane na stronach Państwowego Zakładu Higieny Narodowego Instytutu Zdrowia (NIZP-PZH). Należy zaznaczyć, iż stopień wykrywalności HCV w Polsce jest jednym z najniższych w Europie i stanowi zaledwie 15%, wobec czego liczba zgłaszanych przypadków może być dużo niższa od faktycznej liczby zachorowań. [24, 25] Zgłaszane w bazie przypadki WZW-C klasyfikowane są w oparciu o dwie definicje, pierwsza z nich z 2005 roku uznaje przypadki objawowe lub przebiegające z podwyższonym poziomem transaminaz, potwierdzone obecnością przeciwciał anty-HCV, natomiast druga z 2009 roku obejmuje przypadki potwierdzone laboratoryjnie (wykrycie HCV RNA w surowicy krwi, wykazanie obecności przeciwciał anty-HCV – wynik podwójnie pozytywny). W 2014 roku dokonano aktualizacji definicji z 2009 roku, wprowadzając dodatkowe kryterium laboratoryjne – tj. wykrycie antygenu rdzeniowego HCV.

Według danych EPIMELD w latach 1997–2016 odnotowano około 48 tys. przypadków zachorowań na WZW-C. Począwszy od 1997 roku, liczba zgłaszanych przypadków WZW-C systematycznie wzrastała, aż do momentu ustabilizowania się na poziomie około 2 tys. zachorowań rocznie w latach 2000–2004 (współczynnik zachorowalności 5,1–5,9 przypadków na 100 000 mieszkańców). W okresie 2005–2007 odnotowano gwałtowny wzrost zachorowalności sięgający niemal 3 tys. przypadków rocznie (średnia: 2900 przypadków), co stanowiło wzrost o 35% względem średniej z lat ubiegłych.

Odnotowany przyrost należy tłumaczyć wprowadzeniem nowych standardów definiowania WZW-C oraz nasileniem działań Inspekcji Sanitarnej na rzecz podwyższenia świadomości pacjentów. [10] W kolejnych latach obserwowano spadek liczby nowo zarejestrowanych przypadków, aż do osiągnięcia najmniejszej wartości w 2009 roku (tj. 1939 przypadków). Od tamtej pory liczba przypadków ponownie wzrasta. W 2014 roku po aktualizacji definicji z 2009 roku zdiagnozowano 3551 nowych przypadków WZW-C, co odpowiada zachorowalności na poziomie 9,2 przypadków na 100 000 mieszkańców. Natomiast w kolejnym roku zarejestrowano największą jak dotąd wartość wynoszącą 4284 przypadki zachorowań na WZW-C (współczynnik zachorowalności: 11,1 przypadków na 100 000 mieszkańców). Co więcej liczba ta nadal rośnie, w okresie od stycznia do 15 grudnia 2016 roku odnotowano 4103 nowych przypadków WZW-C, co stanowi 2-procentowy wzrost w stosunku do tego samego okresu poprzedniego roku. Projekcja liczby nowych przypadków WZW-C do końca roku wskazuje, że liczba zachorowań będzie porównywalna jak w roku 2015 (Wykres 1). [24, 26–38]

Wykres 1.
Liczba zachorowań na WZW-C i wskaźnik zapadalności na 100 tys. osób w latach 1997–2016 (aktualne do 15 grudnia 2016)

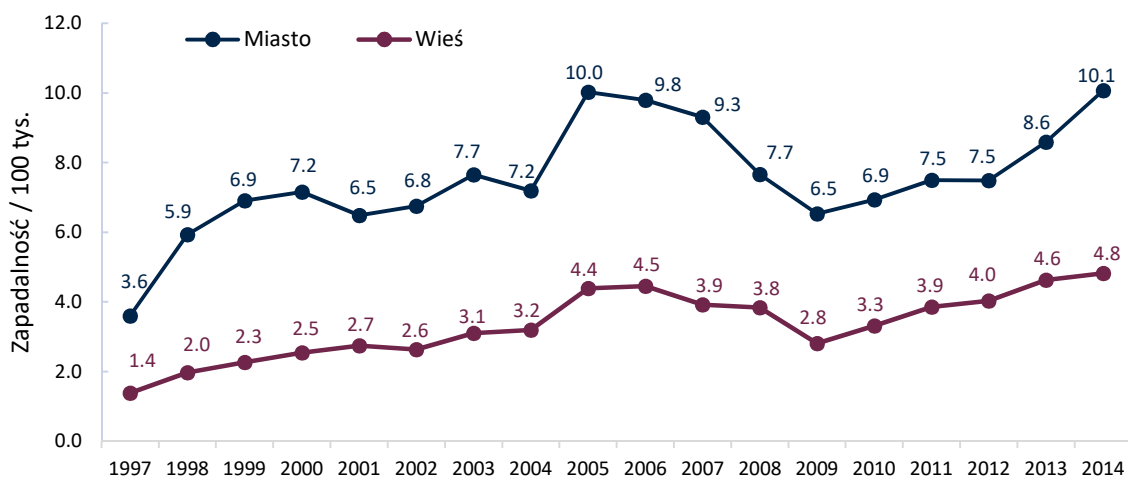


Dane za rok 2016 zostały ekstrapolowane w oparciu o wyniki uzyskane do 15 grudnia 2016 roku (4103 nowych przypadków).

Zapadalność na WZW-C w Polsce różni się w zależności od uwarunkowań geograficznych oraz płci. Wyższą zachorowalność odnotowuje się konsekwentnie na terenach miejskich oraz wśród mężczyzn (Wykres 3, Wykres 4). Na przestrzeni lat 1998–2014 obserwowano wysokie zróżnicowanie współczynnika zachorowalności w poszczególnych województwach. Najniższe wartości obserwowano w województwach: małopolskim, podkarpackim, śląskim i podlaskim (0,7–2,3 przypadków na 100 000 mieszkańców), natomiast najwyższe w świętokrzyskim, lubuskim, łódzkim i mazowieckim (10,2–16,6 przypadków na 100 000 mieszkańców). [24, 26–38]

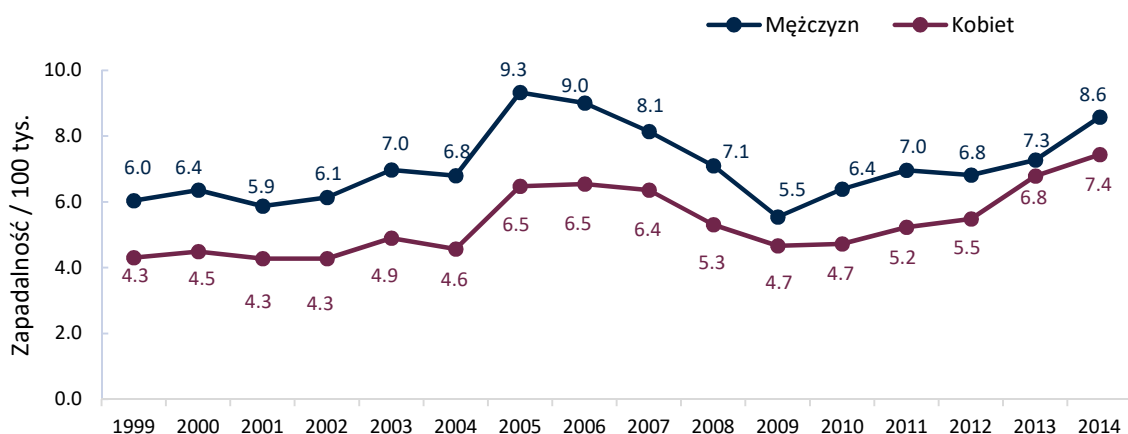
Wykres 2.

Zapadalność na WZW-C wśród mieszkańców terenów miejskich i wiejskich w Polsce w latach 1997 – 2014 (dane z meldunków EPIMELD)



Wykres 3.

Zapadalność na WZW-C wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1999 – 2014 (dane z meldunków EPIMELD)



Ze względu na fakt, iż raporty epidemiologiczne nie uwzględniają podziału na postać ostrą i przewlekłą WZW-C, nie ma możliwości przedstawienia szczegółowych danych dotyczących liczby nowych przypadków przewlekłego WZW-C w Polsce. Na podstawie danych zgromadzonych w Interaktywnym Kompendium Analiz Refundacyjnych (IKAR) w 2015 roku z powodu przewlekłej infekcji WZW-C w ramach programów lekowych (B.2 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C i B.71 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową) leczonych było 7916 pacjentów (w tym 2 476 pacjentów w programie B.71 oraz 5440 w programie lekowym B.2). W pierwszym półroczu 2016 roku w ramach programu B.71 leczono natomiast 6224 pacjentów, a w ramach programu B.2 już tylko 2025 osób. [39]

2.4.3. Rozpowszechnienie genotypów HCV w populacji polskiej

Kompleksowych danych odnośnie rozpowszechnienia poszczególnych genotypów HCV w populacji polskiej dostarcza badanie przeprowadzone w ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem pacjentów z HCV. W badaniu raportowano dane dotyczące genotypów HCV u pacjentów zdiagnozowanych w 29 placówkach (z całej Polski, prócz województwa opolskiego) w latach 2013–2016. Zebrano dane dotyczące 9 800 pacjentów. [7]

Badanie wskazuje, iż dominującym czynnikiem etiologicznym WZW-C w Polsce jest wirus HCV o genotypie 1, który w latach 2013–2016 był odpowiedzialny za 84,9% zachorowań. Wśród tego genotypu najczęściej występował subgenotyp 1b (62,6% ogółu populacji zakażonej), zaś subgenotyp 1a był odpowiedzialny tylko za niewielką część zachorowań (2,4%). HCV o genotypie 3 oznaczono u 11,3% pacjentów a o genotypie 4 u 3,5% chorych. Genotypy 2 i 6 HCV stanowiły niespełna 1% przypadków, zaś genotyp 5 wykryto u pojedynczego pacjenta (Tabela 4). [7]

Spójne z powyższymi dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych genotypów HCV zaprezentowano także w opublikowanej analizie przekrojowej przeprowadzonej wśród 1 159 pacjentów. W analizowanej próbie największy odsetek osób stanowili pacjenci zakażeni HCV o genotypach 1 (83,9%), 3 (9,6%), 4 (4,2%) oraz z infekcją mieszaną (2,2%). W całej populacji badanej zidentyfikowano pojedyncze zakażenie HCV GT2 (Tabela 4). [40] W badaniu nie podano jednak dokładnej liczby oraz lokalizacji ośrodków, z których pochodzili pacjenci, nie podano także daty przeprowadzenia badania, co stanowi istotne ograniczenie tego opracowania.

Tabela 4.
Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów HCV w Polsce

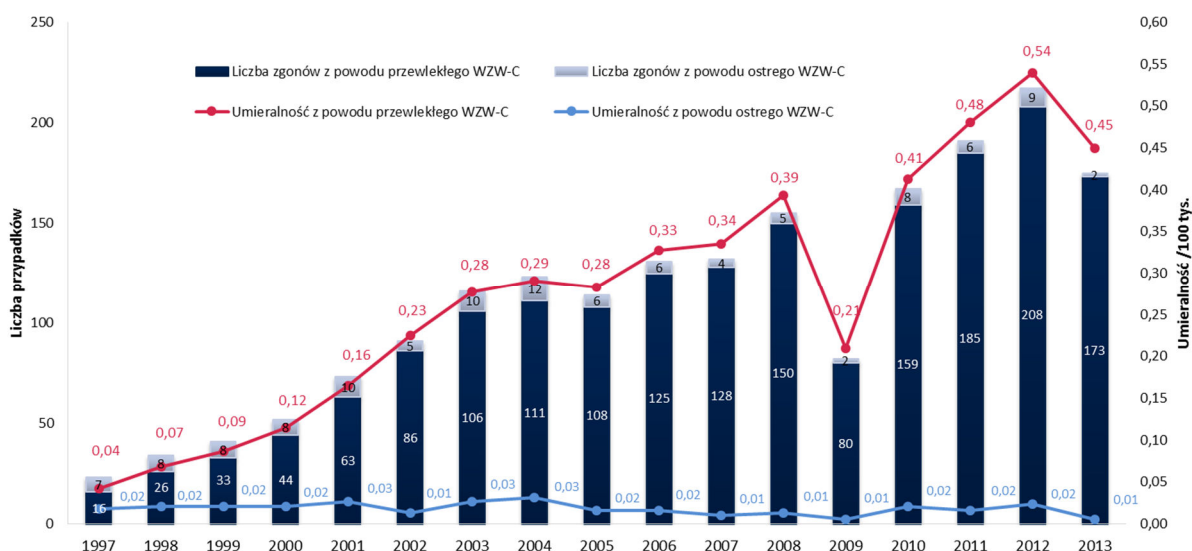
Lata	GT1	GT1a	GT1b	GT1inne	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
2013–2016 [7]	84,9%	2,4%	62,6%	19,9%	0,2%	11,3%	3,5%	<0,1%	0,1%
bd [40]	83,9%	8,7%	69,9%	bd	0,1%	9,7%	4,2%	0	0

W żadnym z odnalezionych badań epidemiologicznych nie przedstawiono danych dotyczących włóknienia wątroby u chorych z pWZW-C w populacji polskiej.

2.4.4. Śmiertelność w populacji polskiej

Na przestrzeni ostatnich 16 lat obserwuje się niemal nieprzerwany wzrost umieralności z powodu przewlekłego WZW-C. Od 1997 roku do 2012 roku odnotowano 13-krotne zwiększenie rocznej liczby zgonów (16 vs 208) – jest to największa zaobserwowana dotychczas wartość. Z kolei najnowsze dane odnoszące się do 2013 roku wskazują na 16-procentową redukcję zgonów względem poprzedniego roku (współczynnik umieralności 0,54 vs 0,45 zgonów na 100 000 mieszkańców). W przypadku ostrej fazy WZW-C współczynnik umieralności pozostawał na niezmiennym poziomie przez wszystkie oceniane lata.[24, 26–38] (Wykres 4).

Wykres 4.
Liczba zgonów i wskaźnik umieralności na 100 tys. osób z powodu przewlekłego WZW-C w latach 1997–2013



2.5. Rozpoznanie

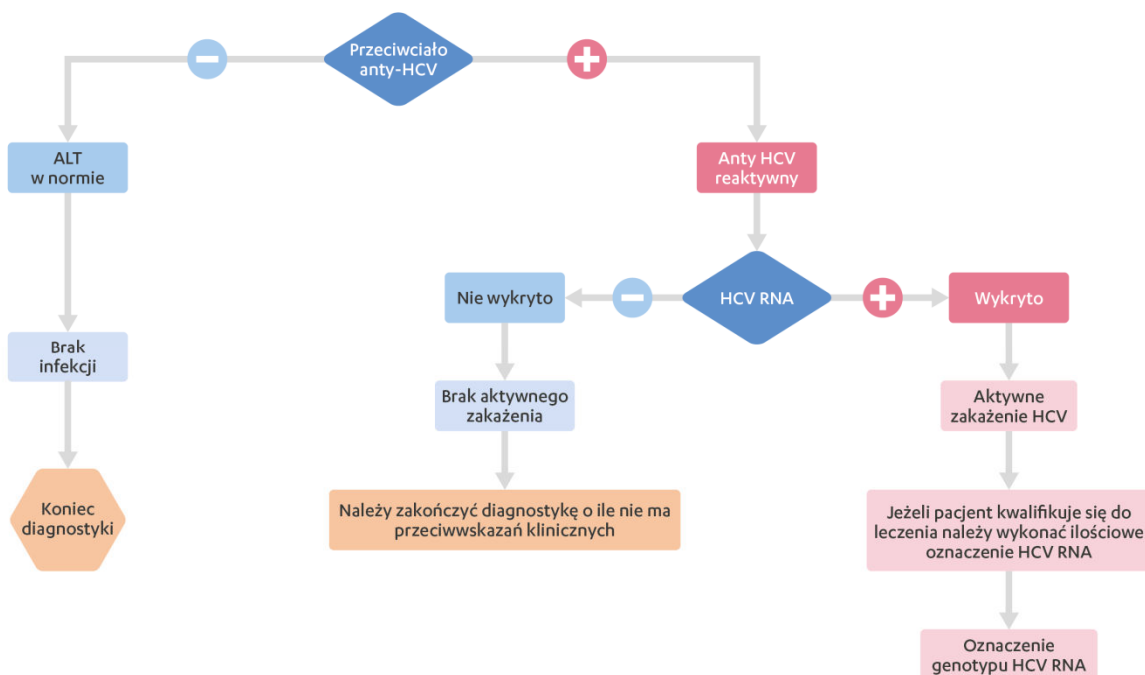
2.5.1. Postępowanie diagnostyczne

Markerami zakażenia HCV są:

- **Przeciwciała przeciw HCV (anty-HCV Ab):** immunoglobuliny klasy IgG, swoiste w stosunku do antygenów kodowanych przez 4 różne regiony genomu wirusa. Wykrywane są w ok. 8–9 tygodniu od momentu zakażenia. Oznaczenie ma charakter jakościowy: wynik dodatni świadczy o kontakcie z HCV, jednak nie rozróżnia zakażenia ostrego i przewlekłego, nie rozstrzyga także o eliminacji wirusa.
- **RNA HCV:** najbardziej wiarygodny test potwierdzający infekcję, może być wykonany już w 1–2 tygodniu od zakażenia. Wynik może być zarówno ilościowy, jak i jakościowy. Monitorowanie liczby kopii RNA jest przydatne podczas określenia stopnia odpowiedzi na leczenie.

Postępowanie diagnostyczne rozpoczyna się wykonaniem badań przesiewowych polegających na oznaczeniu przeciwciał anti-HCV. [1, 41, 42] Celem potwierdzenia, czy zakażenie jest aktywne, wykonuje się oznaczenie HCV RNA. Kryterium rozpoznania przewlekłej infekcji HCV jest obecność HCV RNA w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jądrazastych utrzymująca się >6 miesięcy oraz zmiany zapalno-martwicze, którym może towarzyszyć włóknienie potwierdzone badaniem histologicznym biopsji tkanki wątrobowej. [1] Algorytm postępowania w diagnostyce HCV zobrazowano na poniższym schemacie (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat postępowania diagnostycznego w WZW-C



Celem kompleksowej oceny pacjentów z przewlekłym WZW-C należy przeprowadzić wywiad i badanie przedmiotowe, wykonać podstawowe badania laboratoryjne – tj. morfologię krwi z oceną liczby płytek, ALT, AST, PT i inne biochemiczne markery czynności wątroby a także badanie moczu. W przypadku planowanego leczenia przeciwwirusowego należy ilościowo oznaczyć liczbę kopii HCV RNA a także określić genotyp wirusa. Konieczne jest także wykluczenie koinfekcji wirusami HBV, HDV czy HIV. Należy wykonać także ocenę stopnia włóknienia wątroby, w tym celu zaleca się wykonanie biopsji bądź zastosowanie jednej z nieinwazyjnych metod. [1]

2.5.2. Skale oceniające zaawansowanie zmian martwiczo-zapalnych

Zaawansowanie zmian martwiczo-zapalnych polega na ocenie rozległości i stopnia nasilenia zapalenia wątroby oraz rozległości (*ang. staging*) tkanki łącznej w wątrobie. [43] Złotym standardem oceny zmian martwiczo-zapalnych wątroby jest biopsja, będąca metodą wysoce inwazyjną oraz obciążoną ryzykiem błędów próby (niejednorodne zmiany w wątrobie) i interpretacji (25-procentowa zmienność interpretacyjna w 25 mm wycinku wątroby [44]). [43] Ze względu na wspomnianą inwazyjność, wysokie koszty oraz konieczność hospitalizacji obecnie zaleca się stosowanie nieinwazyjnych testów – tj. elastografii metodą Fibroscan lub MRI, laboratoryjnych metod (FibroTest, APRI, FibroIndeks). [43] Opracowano kilka skal służących do oceny morfologicznej tkanki wątrobowej.

Pierwszą skalą oceniającą zmiany martwiczo-zapalne (HAI) jest system zaproponowany przez **Knodella**. Ocena oparta jest o pomiar 4 głównych cech histologicznych scharakteryzowanych w poniższej tabeli (Tabela 5). Ogólny wynik, czyli indeks HAI to suma punktów uzyskanych

w poszczególnych kategoriach, mieszcząca się w zakresie 0–22. Skala ta powstała w oparciu o wyniki 14 biopsji pobranych od 5 pacjentów. Na sumaryczny wynik składają się punkty oceniające zarówno stan zapalny, jak i włóknienie, co wpływa na niską informatywność skali. [45]

Tabela 5.
Opis zmian histologicznych wg skali Knodell'a

Kategoria	Punktacja						
	0	1	3	4	5	6	10
Okołowrotna martwica ± martwica przęsłowa	Brak	Łagodna martwica kęsowa	Umiarkowana martwica kęsowa (<50% obwodu przewodów wrotnych)	Znaczna martwica kęsowa (>50% obwodu przewodów wrotnych)	Umiarkowana martwica kęsowa oraz martwica przęsłowa	Znaczna martwica kęsowa oraz martwica przęsłowa	Martwica wielo-guzkowa
Nasilenie zmian martwiczo-zapalnych wewnątrz zrazików oraz ogniskowa martwica	Brak	Łagodne (ciałka kwasochłonne, zwyrodnienie balonikowe i/lub rozrzucone ogniska martwicy w <1/3 płacików lub guzków)	Umiarkowane (zlokalizowane w 1/3–2/3 płacików lub guzków)	Znaczne (zlokalizowane w >2/3 płacików lub guzków)		–	
Naciek zapalny w przestrzeniach wrotnych	Brak	Łagodny (komórki zapalne w <1/3 przewodów)	Umiarkowana (zwiększona odpowiedź zapalna w 1/3–2/3 przewodów)	Znaczna (gęste upakowanie komórek w >2/3 przewodów)		–	
Włóknienie	Brak	Rozszerzanie się włóknienia wrotnego	Pomostowe włóknienie (wrotno-wrotne lub wrotno-kawalne)	Marskość		–	

Uproszczona skala zaproponowana przez **Scheuera** złożona jest z dwóch komponentów ocenianych w osobnych skalach punktowanych od 0–4, tj.: nasilenia stanu zapalnego (ocena zmian w przestrzeniach wrotnych i aktywności zrazikowej) i włóknienia. [45] Szczegółowy opis skali przedstawiono poniżej (Tabela 6). Wąski zakres punktacji tej skali stanowi jej ograniczenie, zwłaszcza w kontekście nasilenia stanu zapalnego. [45]

Tabela 6.
Szczegółowy opis skali Scheuer'a

Stopień	Zapalenie		Włóknienie
	Aktywność wrotna/okołowrotna	Aktywność zrazikowa	
0	Brak zmian lub zmiany minimalne	Brak zmian	Brak zmian
1	Zapalenie wrotne (skąpe nacieki)	Mała aktywność, brak nekrozy	Powiększone włókna kolagenowe w przestrzeniach wrotnych
2	Naciek zapalny o niewielkim zasięgu w przestrzeniach wrotnych	Pojedyncze ogniska martwicy kęsowej lub pojedyncze ogniska martwicy w zrazikach	Włóknienie okołowrotne i ewentualnie pojedyncze włóknienie przęsłowe z zachowaniem struktury zrazika

Stopień	Zapalenie		Włóknienie
	Aktywność wrotna/okołowrotna	Aktywność zrazikowa	
3	Naciek zapalny o umiarkowanym zasięgu w przestrzeniach wrotnych	Aktywność zapalna i martwica umiarkowanego stopnia w zrazikach	Obecność licznych przęseł włóknistych z zaburzeniem architektury zrazików bez odczynu regeneracyjnego
4	Naciek zapalny o dużym nasileniu, martwica kęsowa obejmująca większość obwodu blaszki granicznej	Aktywność zapalna śródzrazikowa o dużym stopniu aktywności, z tworzeniem martwicy mostkującej	Rozsiane zwłóknienie lub marskość

Skala **Ishaka** stanowi rozszerzenie skali Knodella, w ramach której wprowadzono rozdzielenie między stopniem zwłóknienia a stanem zapalnym, oraz zastawowano ciągłość oceny punktowej. Stopień nacieku zapalnego oceniany jest w zakresie 0–18 punktów, zaś włóknienie od 0–6. Szczegółowe założenia skali opisano w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Szczegółowy opis skali Ishak

Domena	Kryterium	Punktacja
Zmiany martwiczo-zapalne		
A) Rozdzielne okołowrotne lub okołoprzegrodowe zapalenie (martwica kęsowa)	Brak	0
	Łagodne (ogniskowe, parę obszarów wrotnych)	1
	Łagodne / umiarkowane (ogniskowe, większość obszarów wrotnych)	2
	Umiarkowane (ciągle dookoła <50% przewodów lub przegród)	3
	Ciężkie (ciągle dookoła >50% przewodów lub przegród)	4
B) Martwica zlewna	Brak	0
	Ogniskowa martwica zlewna	1
	Strefa 3 martwicy w niektórych obszarach	2
	Strefa 3 martwicy w większości obszarów	3
	Strefa 3 martwicy + okazjonalne pomostowanie wrotno-centralne	4
	Strefa 3 martwicy + wiele pomostowań wrotno-centralnych	5
C) Ogniskowa (miejscowa) martwica lityczna, apoptoza i zapalenie ogniskowe	Pęcherzykowa lub wielopęcherzykowa martwica	6
	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	

Domena	Kryterium	Punktacja
D) Zapalenie wrotne	Brak	0
	Łagodne, parę lub wszystkie obszary wrotne	1
	Umiarkowane, parę lub wszystkie obszary wrotne	2
	Umiarkowane/znaczne wszystkie obszary wrotne	3
	Znaczone wszystkie obszary wrotne	4
Maksymalny wynik punktowy		18
Nasilenie zwłóknienia		
	Brak włóknienia	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, okazjonalnie 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

Skala **METAVIR** jest skalą numeryczną, oceniającą stopień nasilenia martwicy kęsowej oraz zrazikowej (0–3) a także włóknienia w skali od 0–4. [46, 47] Skalę METAVIR przedstawia poniższa tabela (Tabela 8).

Tabela 8.
Skala METAVIR

Aktywność histologiczna		Aktywność zwłóknienia	
A0	Brak	F0	Brak zwłóknienia
A1	Minimalna	F1	Wrotne i okołowrotne zwłóknienie przegród
A2	Umiarkowana	F2	Wrotne i okołowrotne zwłóknienie z rzadko występującymi przegradami
A3	Ciężka	F3	Wrotne i okołowrotne zwłóknienie z wieloma przegradami

2.6. Leczenie

2.6.1. Terapie dostępne w leczeniu pWZW-C

Celem terapii anty-HCV jest osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, ang. *sustained virologic response*), zapobieganie rozwojowi powikłań wątrobowych oraz zmniejszenie śmiertelności poprzez eliminację wirusa z organizmu chorego. [10]

Do niedawna standardem terapeutycznym w leczeniu WZW-C była terapia nieswoista, polegająca na stymulacji układu odpornościowego do odpowiedzi przeciwwirusowej. Złotym standardem takiego postępowania było leczenie oparte na pegylowanych interferonach (PegIFN) podawanych w skojarzeniu z rybawiryną (RBV). Stosowanie terapii opartych na PegIFN wiąże się jednak z licznymi ograniczeniami, głównie związanymi z wysokim ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych, długim okresem leczenia i ograniczoną skutecznością, zwłaszcza wśród pacjentów z zakażeniem GT1 HCV.

Rozwój badań nad wirusem HCV wpłynął na opracowywanie i wprowadzenie do terapii szeregu nowych leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (DAA, ang. *direct acting antivirals*) pozwalających na znaczne skrócenie okresu leczenia oraz zwiększenie skuteczności terapii przy jednoczesnej poprawie komfortu leczenia i profilu bezpieczeństwa. [10, 48, 49] Obecne metody leczenia pWZW-C obejmują 3 klasy cząsteczek, które wchodzą w skład preparatów rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej – tj. inhibitory proteazy NS3/NS4A, inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B, inhibitory proteazy NS5A. [48]

Inhibitory NS3/4A

Proteaza serynowa wirusa HCV składa się z domeny NS3 i białka NS4A będącego kofaktorem aktywności proteolitycznej NS3. NS3/4A odpowiada za obróbkę proteolityczną poliproteiny HCV i rozcięcie połączeń pomiędzy NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A oraz NS5A/NS5B. [50]

Leki hamujące aktywność proteazy serynowej NS3/4A wiążą się z jej miejscem katalitycznym, blokując tym samym obróbkę proteolityczną poliproteiny, co uniemożliwia wytworzenie funkcjonalnych białek. Pierwszymi DAA należącymi do tej grupy związków są boceprewir (BOC) i telaprewir (TVR) stosowane wyłącznie w terapii trójlekowej, w skojarzeniu z pegIFN i RBV. Kolejnym lekiem z grupy inhibitorów NS3/4A jest simeprewir (SMV), który podaje się zarówno w terapii trójlekowej z RBV i PegIFN, jak i w schematach bez interferonu w skojarzeniu z RBV i/lub sofosbuwirem (SOF). W ostatnim czasie zarejestrowano kolejne inhibitory NS3/4A – parytaprewir (PAR) i grazoprewir (GZR), które przeznaczone są do stosowania wyłącznie w terapii bezinterferonowej. [49, 51]

Obecnie ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz liczne ograniczenia zastosowania w szczególnych grupach pacjentów, np. z marskością wątroby, przewlekłą chorobą nerek, zaburzeniami hematologicznymi, odchodzi się od stosowania terapii trójlekowej z wykorzystaniem BOC lub TVR (Tabela 9, Rysunek 4). [52]

Inhibitory NS5B

Wirusowa polimeraza NS5B jest niezbędnym enzymem dla prawidłowego procesu replikacji HCV i posiada w swojej strukturze domenę wiążącą RNA i syntetyzującą nową nić RNA na jego matrycy.

Spośród dostępnych inhibitorów polimerazy NS5B wyróżnia się leki należące do analogów nukleozydowych i inhibitory nienukleozydowe. Działanie związków nukleozydowych polega na ich wbudowaniu do nici wirusowego RNA i przedwczesnej terminacji replikacji. Związki te wymagają fosforylacji do aktywnego trójfosforanu. Pierwszym lekiem należącym do nukleozydowych inhibitorów polimerazy NS5B jest sofosbuwir (SOF) [49]. Z kolei przedstawicielem analogów nienukleozydowych hamujących aktywność NS5B jest dazabuwir (DAS). [53]. Wysoce konserwatywny charakter miejsca aktywnego NS5B sprawia iż działanie SOF i DAS jest pangenotypowe (Tabela 9, Rysunek 4).

Inhibitory NS5A

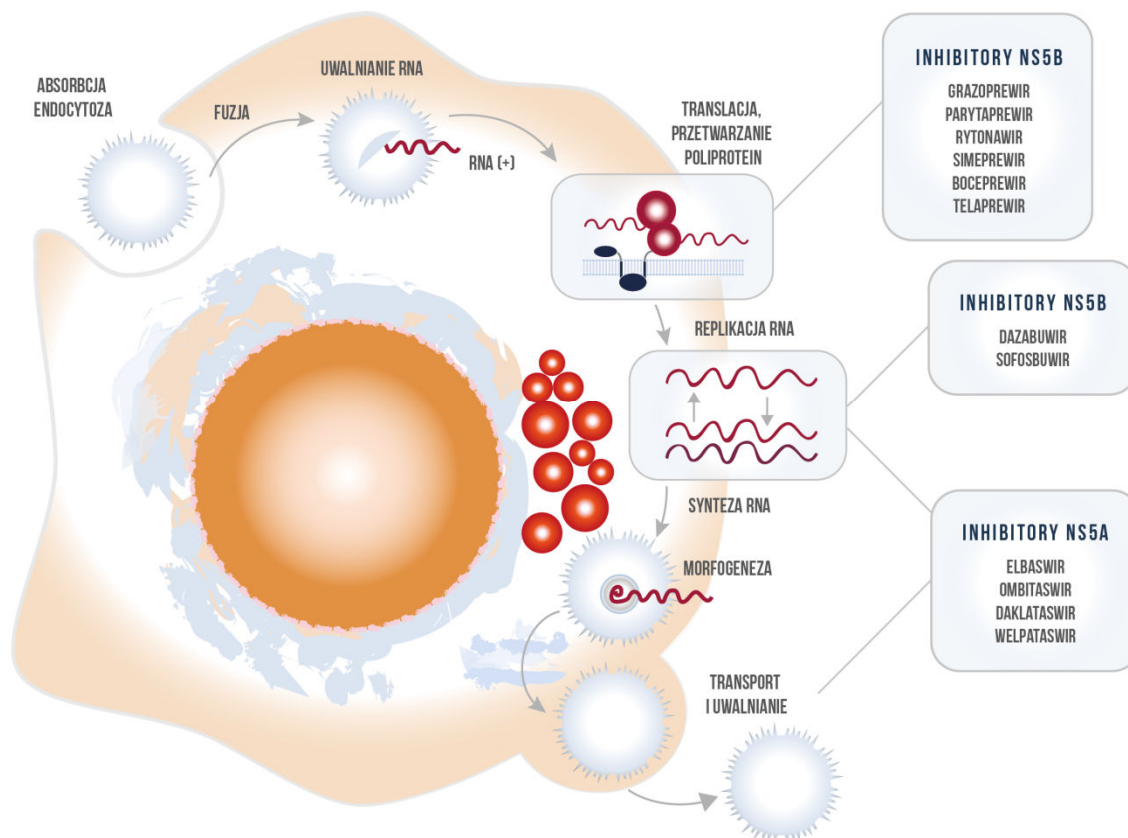
NS5A jest białkiem niestrukturalnym, które poprzez wiązanie z podjednostką 40S rybosomu tworzy kompleks replikacyjny HCV i umożliwia proces syntezy białek HCV.

Działanie inhibitorów NS5A polega na wiązaniu się z białkiem, co uniemożliwia powstanie aktywnego kompleksu replikacyjnego. [49]. Obecnie dostępne inhibitory NS5A mają najczęściej działanie pangenotypowe, lecz ich rejestracja jest ograniczona do wybranych genotypów HCV. Należą do nich ledipaswir (LDV), daklataswir (DCV), ombitaswir (OMB), elbaswir (EBR) oraz lek najnowszej generacji welpataswir (VLB) (Tabela 9, Rysunek 4).

Tabela 9.
Wybrane grupy leków zarejestrowane w leczeniu HCV

Substancja aktywna	Nazwa handlowa	Siła działania	Bariera oporności	Zarejestrowane schematy	Zastosowanie	Uwagi	Ref.
Inhibitory NS3/4A							
Boceprewir (BOC)	Victrelis	Duża	Średnia	BOC+PegINF+RBV	GT 1	Terapie wymagają podawania z PegIFN. Niezalecane przez najnowsze wytyczne	[49]
Telaprewir (TPV)	Incivo	Duża	Niska	TPV+PegINF+RBV	GT 1		[49]
Symeprewir (SYM)	Olysio	Duża	Niska	SYM+PegINF+RBV SYM+SOF	GT 1	Związany z częstym występowaniem lekooporności	[49]
Parytaprewir (PAR)	Viekriax (OMB/PAR/RIT)	Duża	Niska	OMB/PAR/RIT ± RBV ± DAS	GT 1 – 4	Zalecany przez najnowsze wytyczne	[54]
Grazoprewir (GZR)	Zepatier (GZR+EBR)	Duża	Niska	GZR+EBR	GT1 i 4	Zalecany przez najnowsze wytyczne	[55]
Inhibitory NS5B							
Sofosbuwir (SOF)	Sovaldi	Duża	Wysoka	SOF+PegINF+RBV SOF+RBV	GT 1–6	Na ogół wymaga podawania z PegIFN. Nieujęty w najnowszych wytycznych	[49]
Dazabuwir (DAS)	Exviera	Mała	Niska	OMB/PAR/RIT ± RBV ± DAS	GT 1a i b	Zalecany wraz z produktem Viekirax	[53]
Inhibitory NS5A							
Daklataswir (DCV)	Daklinza	Bardzo duża	Niska	DCV+SOF+RBV DCV+ASV DCV+INF+RBV	GT 1 GT 1b GT 4	-	[56]
Ledipaswir (LDV)	Harvoni (LDV+SOF)	Bardzo duża	Niska	LDV+SOF	GT 1	Zalecany przez najnowsze wytyczne	[57]
Ombitaswir (OMB)	Viekriax (OMB/PAR/RIT)	Bardzo duża	Średnia	OMB/PAR/RIT ± RBV ± DAS	GT 1 – 4	Zalecany przez najnowsze wytyczne	[54]
Welpataswir (VLP)	Epclusa (VLP+SOF)	Bardzo duża	Niska	VLP+SOF	GT 1–6	-	[58, 59]
Elbaswir (EBR)	Zepatier (GZR+EBR)	Bardzo duża	Średnia	GZR+EBR	GT1 i 4	Zalecany przez najnowsze wytyczne	[55]

Rysunek 4.
Schemat przedstawiający mechanizmy działania wybranych grup leków zarejestrowanych w leczeniu HCV



Terapie skojarzone DAA

Leczeniem preferowanym w pWZW-C są terapie skojarzone, złożone z różnych kombinacji DAA z wyłączeniem interferonu, a niekiedy również rybawiryny, które pozwalają zredukować występowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem IFN i RBV, przy zachowaniu wysokiej skuteczności terapii. Schematy terapeutyczne łączące dwa lub trzy DAA o niepokrywających się profilach oporności, posiadają wysoką aktywność przeciwwirusową z zachowaniem korzystnego profilu bezpieczeństwa.

Wybór terapii oraz czas leczenia zależą od wielu czynników – m.in. genotypu wirusa, obecności marskości lub zwłóknienia wątroby czy wcześniejszego leczenia. Szczegółowe zalecenia dotyczące poszczególnych preparatów opisano w rozdziale 2.6.4.

Grazoprewir/Elbaswir (Zepatier)

Preparat Zepatier stanowi połączenie dwóch leków DAA o odmiennym mechanizmie działania. W jego skład wchodzi inhibitor proteazy NS3/4A (grazoprewir) oraz inhibitor NS5A (elbaswir), których profile oporności nie nakładają się na siebie. [55]

Mechanizm działania preparatu Zepatier obejmuje hamowanie działania proteazy NS3/4A koniecznej do proteolitycznego rozszczepienia poliproteiny HCV i blokowanie działania białka NS5A biorącego udział zarówno w procesie replikacji, jak i tworzeniu wirionów. Skuteczność kliniczna preparatu Zepatier w leczeniu pacjentów z pWZW-C została wykazana w szeregu badań klinicznych, w których brało udział łącznie około 2000 pacjentów. Analiza zbiorcza wyników badań w odniesieniu do uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 12 tygodniach terapii skojarzonej GZR/EBR wykazała 96-procentowy odsetek remisji wirusologicznych u pacjentów z GT1b, 93-procentowy u pacjentów z GT1a i 94-procentowy u pacjentów z GT4. Preparat został dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej odpowiednio w styczniu i lipcu 2016 roku. [55, 60]

2.6.2. Ocena skuteczności leczenia

Pomiar RNA wirusa służy do oceny eliminacji wirusa z organizmu zainfekowanego pacjenta a tym samym skuteczności zastosowanego leczenia. Uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) po 12 lub 24 tygodniach od zakończenia leczenia uznawane jest za wyznacznik skutecznej terapii. Pozostałe punkty końcowe oceniające skuteczność leczenia wraz z definicją przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10). [49]

Tabela 10.
Charakterystyka różnych typów odpowiedzi na terapię anty-HCV

Typ odpowiedzi		Definicja
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)	ang.: <i>sustained virological response</i>	Brak wirusowego RNA wykrywanego metodą PCR po 6 miesiącach od zakończenia terapii
Odpowiedź na koniec trwania terapii (EOT)	ang.: <i>end of treatment response</i>	Brak wirusowego RNA w chwili zakończenia terapii (po 6 lub 12 miesiącach)
Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR) częściowa lub kompletna	ang.: <i>early virological response</i>	100-krotna redukcja ilości wirusowego RNA (częściowa EVR) lub całkowity brak wirusowego RNA (kompletna EVR) po 3 miesiącach stosowania terapii
Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)	ang.: <i>rapid virological response</i>	Brak wirusowego RNA po 4 tygodniach stosowania terapii
Trwała odpowiedź na terapię	ang.: <i>responders</i>	Brak wirusowego RNA wykrywanego metodą PCR po 6 miesiącach od zakończenia terapii (SVR)
Brak odpowiedzi na terapię	ang.: <i>non-responders</i>	Wirusowe RNA wykrywane w trakcie i po zakończeniu terapii
Odpowiedź częściowa	ang.: <i>partial response</i>	100-krotna redukcja ilości wirusowego RNA w czasie trwania terapii, ale brak SVR
Całkowity brak odpowiedzi	ang.: <i>null response</i>	Brak redukcji ilości wirusowego RNA w trakcie leczenia, brak SVR
Nawrót	ang.: <i>relapsers</i>	Redukcja wirusowego RNA do poziomu niewykrywalnego i wznowa wirerii po zakończeniu leczenia

2.6.3. Ocena związku SVR z występowaniem klinicznie istotnych punktów końcowych

Celem terapii HCV zgodnie z najnowszymi wytycznymi [redacted] oraz AASLD/IDSA [redacted], jest redukcja śmiertelności oraz komplikacji wynikających z pWZW-C w tym: zmian martwiczo-zapalnych, włóknienia, marskości wątroby, niewyrównanej funkcji wątroby, rozwoju HCC oraz pozawątrobowych manifestacji choroby. [61, 62] Ze względu na fakt, iż progresja chorób wątroby rozwija się przez wiele lat, zgodnie z wytycznymi organizacji regulatorowych w Europie oraz USA (EMA i FDA), w badaniach klinicznych za wyleczenie uznaje się uzyskanie u pacjenta trwałej odpowiedzi wirusologicznej, zdefiniowanej jako niewykrywalny poziom HCV RNA w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia (SVR12) oznaczany z wykorzystaniem metod diagnostycznych o wysokiej czułości z progiem detekcji na poziomie 15 IU/ml. [63, 64] Trwała odpowiedź nie odzwierciedla bezpośredniej poprawy stanu zdrowia i samopoczucia pacjenta, przy czym dostępne dowody naukowe wskazują, iż uzyskanie SVR jest korzystnym predyktorem w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych.

Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych ukierunkowanych na ocenę zależności między uzyskaniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej a występowaniem istotnych klinicznie punktów końcowych w dłuższym horyzoncie czasowym (Bernstein 2002, Singal 2010, Morgan 2013, Simmons 2015 i Smith-Palmer 2016). [65–69]

W przeglądzie Bernstein 2002 analizie poddano 3 badania na łącznej grupie 1441 chorych, u których oceniano zależność pomiędzy uzyskaniem SVR oraz jakością życia mierzoną z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36. W populacji ogólnej chorych na pWZW-C uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej wiązało się z istotną statystycznie poprawą jakości życia względem osób nieuzyskujących SVR, zarówno w odniesieniu do ogólnej oceny SF-36, jak i poszczególnych domen kwestionariusza. Analogiczne wyniki uzyskano również w podgrupie chorych z marskością wątroby. [65]

W pracy Singal 2010 na podstawie metaanalizy 26 badań obserwacyjnych w grupie chorych uzyskujących SVR wykazano znamienne statystycznie niższe ryzyko zgonu z powodu powikłań wątrobowych, ryzyko HCC i ryzyko rozwoju dekomensacji wątroby w porównaniu z pacjentami bez SVR. [70]

W przeglądzie systematycznym Morgan 2013 oceniano związek między uzyskaniem odpowiedzi na terapię a ryzykiem rozwoju HCC, u pacjentów z pWZW-C poddanych obserwacji trwającej od 2,5 do 14,4 lat. Osiągnięcie odpowiedzi SVR związane było z redukcją ryzyka rozwoju HCC (RR = 0,24 [0,18; 0,31]), co potwierdzono również w podgrupie chorych z zaawansowaną chorobą wątroby (RR=0,23 [0,16; 0,35]). [67]

Praca Simmons 2015 oceniała wpływ SVR na ogólne przeżycie u pacjentów z pWZW-C. [69] Metaanaliza 31 badań o medianie okresu obserwacji wynoszącej 5,4 roku wykazała wzrost

przeżywalności ogółem u pacjentów osiągających SVR w porównaniu z pacjentami nieosiągającymi SVR w populacji ogólnej (HR = 0,50 [0,37; 0,67], w populacji pacjentów z marskością (HR = 0,26 [0,18; 0,74] oraz w populacji pacjentów z koinfekcją HIV/HCV (HR = 0,21 [0,10; 0,45]). [69]

W przeglądzie Smith-Palmer z 2016 roku przeanalizowano 34 badania oceniające wpływ osiągnięcia SVR na ryzyko rozwoju HCC. W pracy tej wykazało, iż ryzyko zdarzenia u chorych, którzy osiągnęli SVR, jest znacznie niższe w porównaniu do pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi na terapię lub pacjentów niepoddanych leczeniu. Wyniki dla ryzyka względnego mieściły się w zakresie od 0,09 do 0,35, dla średniego okresu obserwacji wynoszącego w badaniach od 3,5 – 15 lat. [66] Co więcej u pacjentów, którzy osiągnęli SVR ryzyko zgonu z przyczyn wątrobowych i śmiertelność ogółem były znacznie niższe niezależnie od GT HCV oraz stopnia zaawansowania choroby. [66]

Zestawienie wyników odnalezionych przeglądów zobrazowano w poniższej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.
Wpływ SVR na występowanie istotnych klinicznie punktów końcowych

Przeгляд	Liczba badań / Liczba pacjentów	Punkt końcowy	SVR vs brak SVR	p
Jakość życia				
Bernstein 2002	3 / 1 441	SF-36 MCS	MD = 3,0	<0,001
		SF -36 PCS	MD = 2,8	<0,001
		Zdrowie fizyczne	MD = 4,6	<0,001
		Ograniczenie pełnienia ról (psychiczne)	MD = 9,8	<0,001
		Ból	MD = 2,9	<0,01
		Ogólne poczucie zdrowia	MD = 9,1	<0,001
		Witalność	MD = 9,6	<0,001
		Funkcjonowanie społeczne	MD = 6,2	<0,001
		Ograniczenie pełnienia ról (emocjonalne)	MD = 8,4	<0,01
Powikłania wątrobowe				
Singal 2010	26 / 15 888		RR = 0,21 [0,16; 0,27]	-
Morgan 2013	18 / 25 497	HCC	RR = 0,24 [0,18; 0,31]	-
Smith-Palmer 2016	30 / 19 778		RR = 0,09 – 0,35	-
Singal 2010	26 / 15 888	Dekompensacja wątroby	RR = 0,16 [0,04; 0,59]	-
Przeżycie				
Simmons 2015	31 / 33 360	Przeżycie ogółem	HR = 0,50 [0,37; 0,67]	-
Singal 2010	26 / 15 888	Śmiertelność z przyczyn wątrobowych	RR = 0,23 [0,10; 0,52]	-
Smith-Palmer 2016	20 / 38 246		RR = 0,03 – 0,22	-

2.6.4. Lekooporność na DAA

Wirus HCV cechuje się bardzo dużą zmiennością i występowaniem wielu pseudotypów (*quasispecies*), co determinowane jest wysoką częstością mutacji w genomie HCV związanych z błędami polimerazy RNA. Wysokie tempo mutacji zwiększa ryzyko substytucji aminokwasów w obrębie białek wirusowych, co może prowadzić do zmian strukturalnych skutkujących pojawieniem się oporności przeciw lekom ukierunkowanym molekularnie. [71]

Przed wdrożeniem DAA do terapii pWZW-C standardem postępowania u chorych było leczenie niespecyficzne polegające na podawaniu PegIFN. Wprowadzenie do terapii pierwszych leków z grupy DAA zainicjowało szereg badań poruszających problem selekcji oraz rozwoju szczepów lekoopornych. Zaobserwowano wówczas, iż warianty lekooporne, których nie wykazano u pacjentów przed terapią, wykrywa się już nawet w drugim dniu od wdrożenia terapii (częstość 5–20%). [71, 72]

Diagnostyka szczepów opornych polega na analizie genotypowej i fenotypowej. Analiza genotypowa obejmuje badanie sekwencji genetycznych HCV pozwalających na identyfikację pojedynczych substytucji warunkujących oporność na lek lub ich kombinacji. Standardowe metody sekwencjonowania, polegające na reakcji PCR dla populacji HCV, nie pozwalają na wykrycie wariantów lekoopornych, gdy stanowią one <15-25% populacji wirusa. [72, 73] Z uwagi na fakt, iż udział wariantów lekoopornych występujących przed leczeniem na ogół nie przekracza tej granicy, ich detekcja może być niemożliwa przy użyciu metod klasycznych. Wysokoczułe metody sekwencjonowania klonalnego (*clonal sequencing*) i głębokiego (*deep sequencing*) umożliwiają identyfikację szczepów opornych, gdy ich udział wynosi 0,5-1%, przy czym obecnie nie określono progu detekcji szczepów opornych wskazującego na istotne z punktu widzenia klinicznego ryzyko niepowodzenia terapii. Niestety, z powodu wysokiej heterogenności izolatów HCV, żadna z obecnie dostępnych technik sekwencjonowania nie daje pewności identyfikacji wariantów lekoopornych u chorego. [72, 73]

Analiza fenotypowa pozwala na określenie podatności nowopowstałych wariantów wirusa na terapię i obejmuje ocenę stężenia leku potrzebną do zahamowania *in vitro* replikacji HCV o 50%. Stopień lekooporności nowych wariantów wirusa można również raportować względem wyników uzyskanych w analizie fenotypowej szczepu dzikiego. [71]

Jak wskazują analizy genotypowe oraz fenotypowe ryzyko selekcji wariantów o zmniejszonej podatności na DAA dotyczy wszystkich najczęściej stosowanych obecnie terapii przeciw HCV. Warianty lekooporne pojawiają się najprawdopodobniej w trakcie rozwoju infekcji w sposób losowy, w wyniku niedokładnej replikacji, po czym ulegają selekcji w wyniku zastosowanego leczenia. Dotychczas opisano szereg wariantów wirusa z polimorfizmami genów NS3, NS5A oraz NS5B, wykazujących wysoki poziom oporności na leki takie jak: ombitaswir, parytaprewir, ledipasvir, sofosbuwir, asunaprewir, simeprewir i inne. [72, 73]

W badaniach *in vitro* zidentyfikowano warianty HCV potencjalnie prowadząc do redukcji aktywności EBR. Z kolei w badaniach klinicznych I i II fazy niepowodzenie wirusologiczne odnotowano głównie u pacjentów z zakażeniem GT1a, u których stwierdzono następujące podstawienia aminokwasowe w białku NS5A: M28A/G/T, Q30H/K/R/Y, L31F/M/V, H58D oraz Y93H/N/S. Zidentyfikowane polimorfizmy NS5A w przypadku GT1a HCV wpływały na >5-krotną redukcję aktywności EBR. [74]

Istotnym problemem w selekcji pacjentów obarczonych ryzykiem nieskuteczności terapii DAA jest brak metod pozwalających na jednoznaczną identyfikację wariantów lekoopornych w przypadku ich niewielkiego udziału w badanym izolacie, co ma najczęściej miejsce przed nałożeniem presji selekcyjnej u chorych dotychczas nieleczonych. Dlatego też aktualne wytyczne praktyki klinicznej zalecają przeprowadzenie badania w kierunku rozpoznania szczepów opornych na DAA (*resistance associated variants*, RAV) z wykorzystaniem metod sekwencjonowania populacyjnego o czułości wykrywania na poziomie >15% w uzasadnionych przypadkach, w szczególności u chorych z:

- niepowodzeniem terapii złożonej z więcej niż dwóch DAA u pacjentów zainfekowanych GT1b HCV lub
- niepowodzeniu terapii zawierającej inhibitor NS5A u pacjentów z GT innym niż 1b. [48, 62, 75]

Należy jednak podkreślić, iż problem obecności polimorfizmów NS5A warunkujących >5x redukcję aktywności EBR ma ograniczone znaczenie epidemiologiczne, gdyż dotyczy głównie niewielkiej grupy pacjentów zakażonych wirusem GT1a HCV o stosunkowo niewielkim rozpowszechnieniu w populacji polskiej. [40, 73]

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W LECZENIU PRZEWLEKŁEGO 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. W związku dopuszczeniem do obrotu w ostatnim czasie szeregu nowych preparatów w leczeniu pWZW-C oraz istotnymi zmianami standardów postępowania terapeutycznego, przeszukanie wytycznych ograniczono czasowo do najbardziej aktualnych opracowań, opublikowanych od początku 2015 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 6 opracowań zawierających rekomendacje terapeutyczne. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w WZW-C

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polska Grupa Ekspertów HCV (PGE-HCV)	Leczenie wirusowych zapaleń wątroby typu C	2016	[48]
American Association for the Study of Liver Disease/Infectious Diseases Society of America (AASLD/IDSA)	Leczenie wirusowych zapaleń wątroby typu C, ze szczególnym uwzględnieniem populacji specjalnych	2016	[61]
Department of Veterans Affairs (DVA)	Leczenie wirusowych zapaleń wątroby typu C	2016	[76]
European Association for the Study of Liver (EASL)	Leczenie wirusowych zapaleń wątroby typu C, ze szczególnym uwzględnieniem populacji specjalnych	2016	[62]
World Health Organization (WHO)	Leczenie wirusowych zapaleń wątroby typu C, ze szczególnym uwzględnieniem populacji specjalnych	2016	[20]
National Services Scotland (NHS)	Leczenie wirusowych zapaleń wątroby typu C (GT 1, 2, 3)	2015	[77]

W trakcie wyszukiwania wytycznych odnaleziono także informację, iż agencja NICE planuje opracowanie wytycznych praktyki klinicznej w WZW-C, w których uwzględnione i uszeregowane zostaną wszystkie wydane do tej pory dokumenty dotyczące oceny poszczególnych technologii stosowanych w danym wskazaniu. Planowana data publikacji dokumentu nie jest jednak znana. [78]

Do analizy nie włączono zaleceń szwajcarskiej grupy ekspertów (*Swiss Association for the Study of the Liver and Swiss Society for Infectious Diseases*), gdyż opierają się one wyłącznie na wersji wytycznych AASLD/IDSA z 2015 roku oraz EASL i stanowią adaptację tych dokumentów do warunków refundacyjnych w Szwajcarii. [79] W opracowaniu nie uwzględniono także konsensusu

ekspertów kanadyjskich (*Canadian Association for the Study of the Liver*), gdyż opracowanie wydane w styczniu 2015 roku nie uwzględnia szeregu aktualnie dostępnych technologii i zgodnie z informacją zawartą w dokumencie, oczekiwana jest aktualizacja wytycznych, która nastąpi po zarejestrowaniu kolejnych substancji w leczeniu pWZW-C. [80]

3.1. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z pWZW-C, zakażonych HCV o genotypie 1 lub 4 z uwzględnieniem populacji szczególnych – tj. z koinfekcją HIV/HCV, marskością wątroby oraz z przewlekłą niewydolnością nerek (w tym u osób dializowanych).

3.1.1. Cel terapii

Zgodnie z wytycznymi (PGE HCV, AASLD/IDSA, EASL, DVA) celem terapii przewlekłego WZW-C jest eliminacja wirusa z organizmu pacjenta, a w konsekwencji zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, a także redukcja ryzyka przenoszenia infekcji na inne osoby, rozwoju raka wątrobowokomórkowego, niewydolności wątroby, manifestacji pozawątrobowych choroby oraz zgonu.

3.1.2. Kwalifikacja do leczenia

Leczeniem powinni być objęci wszyscy pacjenci z pWZW-C, niezależnie od stanu zaawansowania włóknienia czy obecności chorób współistniejących (PGE HCV, AASLD/IDSA, EASL, DVA, WHO). Zaznacza się jednocześnie, iż rozpoczęcie leczenia we wczesnych etapach choroby może wpływać na wyższą skuteczność terapii (PGE HCV, AASLD/IDSA). W pierwszej kolejności powinno leczyć się pacjentów, u których zakażenie wirusem HCV może w krótkim czasie doprowadzić do pogorszenia jakości życia lub do śmierci (PGE HCV, EASL), w tym pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby lub marskością (WHO) z wykluczeniem pacjentów z wyjściową krótką przewidywaną długością życia, której nie można poprawić leczeniem, przeszczepem lub inną formą terapii (AASLD/IDSA, EASL, DVA).

Warunkiem rozpoznania pWZW-C jest utrzymywanie się HCV RNA (w surowicy krwi, tkance wątrobowej lub mononuklearach krwi obwodowej) przez co najmniej 6 miesięcy u pacjentów z objawami choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacją zakażenia (PGE HCV, EASL, DVA), przy czym rozpoznanie marskości wątroby stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia terapii, bez konieczności zachowania 6-miesięcznego okresu oczekiwania na rozpoczęcie leczenia (PGE HCV, EASL, DVA).

Przed rozpoczęciem terapii, w celu doboru najodpowiedniejszego schematu leczenia, oznaczyć należy genotyp HCV (a w przypadku GT1 HCV również subgenotyp: 1a/1b) oraz stopień zaawansowania włóknienia wątrobowego (PGE HCV, AASLD/IDSA, EASL, DVA).

W uzasadnionych przypadkach, a szczególnie po:

- niepowodzeniu terapii złożonej z więcej niż dwóch DAA u pacjentów zainfekowanych GT1b HCV lub
- niepowodzeniu terapii zawierającej inhibitor NS5A u pacjentów z GT innym niż 1b

zaleca się także przeprowadzenie badania w kierunku rozpoznania szczepów opornych na DAA (*resistance associated variants*, RAV) z wykorzystaniem metod sekwencjonowania populacyjnego o czułości wykrywania na poziomie >15% (PGE HCV, EASL, DVA). Wytyczne AASLD/IDSA rekomendują także wykonanie oznaczenia szczepów RAV dla NS5A w przypadku pacjentów z GT1a wcześniej nieleczonych, przy czym brak tego oznaczenia nie może ograniczać dostępu do zalecanych form terapii. Pacjentów z GT1a, u których rozważa się leczenie z użyciem SMV, należy zbadać także na obecność wirusa z polimorfizmem NS3 Q80K (AASLD/IDS, EASL).

Genotypowanie interleukiny 28B nie odgrywa obecnie żadnej roli diagnostycznej i nie jest rekomendowane (EASL, WHO).

3.1.3. Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia

Monitorowanie leczenia i ocena skuteczności terapii powinny być oceniane metodami molekularnymi, których dolny limit detekcji wynosi ≤ 15 IU/ml (PGE HCV, EASL).

Leczenie uznaje się za skuteczne, jeśli w 12. (EASL, DVA) i/lub 24. tygodniu (PGE HCV, EASL) po zakończeniu terapii nie stwierdza się obecności HCV RNA we krwi pacjenta.

3.1.4. Leczenie przeciwwirusowe

Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego powinna uwzględniać aktualną dostępność leków, ich skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Pacjenta należy poinformować o czasie trwania terapii, potencjalnych działaniach niepożądanych i konieczności przestrzegania zalecanego reżimu leczenia oraz zasadach kontynuowania i przerywania terapii (PGE HCV).

Generalnie zaleca się stosowanie schematów terapii bezinterferonowej, która polega na łączeniu od 2 do 4 inhibitorów NS3, NS5A, NS5B z ewentualnym uzupełnieniem o RBV. Monoterapia z wykorzystaniem DAA jest niedopuszczalna (PGE HCV, AASLD/IDSA, WHO). Leczenie z zastosowaniem interferonów rozważać należy tylko w szczególnych sytuacjach klinicznych (np. leczenie pacjentów pediatrycznych).

3.1.5. Pacjenci z GT1 HCV

Pacjenci dotychczas nieleczeni

Schematy terapeutyczne rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów dotychczas nieleczonych zakażonych GT1 HCV obejmują:

- OMB/PAR/RIT + DAS,
- SOF/LDV,
- GZR/EBR,
- DCV/SOF'
- SMV/SOF,
- VLP/SOF.

Zgodnie z wytycznymi schematy te, w przypadku pacjentów zainfekowanych HCV GT1a, niekiedy mogą wymagać dodatkowego skojarzonego podawania z RBV. Eksperti z PGE HCV u pacjentów zakażonych GT1b dopuszczają także zastosowanie schematu ASA+DCV. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV GT1, bez marskości wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	NHS	WHO
OMB/PAR/RIT + DAS [+ RBV] ^a	12 tyg.	12 tyg.	8 ^b -12 tyg.	12 -24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF/LDV	12 tyg.	12 tyg.	8-12 tyg.	8–12 tyg.	8 tyg.	12 tyg.
GZR/EBR [+ RBV] ^a	12–16 tyg.	12 tyg.	16 tyg ^a	12-16 tyg.	-	-
ASA + DCV	24 tyg. ^b	-	-	-	-	-
SMV/SOF	-	12 tyg.	x	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
VLP/SOF±RBV	-	12 tyg. ^b	12 tyg.	-	-	-
DCV/SOF	-	12 tyg.	12 tyg.	-	12 tyg.	12 tyg.
pegIFNa/RBV + SOF	-	x	x	-	-	-
pegIFNa/RBV + SMV	-	x	-	-	-	-
pegIFNa/RBV + TEL/BOC	-	x	-	-	-	-

Schemat rekomendowany; schemat rekomendowany alternatywnie; schemat nierekomendowany;

a) Pacjenci z GT1a.

b) Pacjenci z GT1b.

W przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych z zakażeniem HCV GT1 i marskością wątroby, zaleca się zastosowanie podobnych schematów leczenia, co w populacji pacjentów bez marskości, jednakże należy rozważyć wydłużenie terapii i/lub zastosować leczenie w skojarzeniu z RBV. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV GT1, z marskością wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	NHS	WHO
OMB/PAR/RIT + DAS [± RBV] ^a	12–24 tyg.	12 tyg. ^b 24 tyg. ^a	12 ^b –24 ^a tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
SOF/LDV ± RBV	12–24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12–24 tyg.	12 tyg.	12–24 tyg.
SOF/VLP	-	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	-	-
GZR/EBR [± RBV] ^a	12–16 tyg.	12 tyg. 16 tyg. ^a	12-16 tyg.	12–16 tyg.	-	-
SMV/SOF ± RBV	-	24 tyg.	x	-	-	12–24 tyg.
DCV/SOF ± RBV	-	24 tyg.	12-24 tyg.	-	12 tyg.	12–24 tyg.
pegIFNα/RBV + SOF	-	x	-	-	-	-
pegIFNα/RBV + SMV	-	x	-	-	-	-
pegIFNα/RBV + TEL/BOC	-	x	-	-	-	-

Schemat rekomendowany; schemat rekomendowany alternatywnie; schemat nierekomendowany;

a) Pacjenci z GT1a;

b) Pacjenci z GT1b

Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w przypadku pacjentów zakażonych GT1 HCV po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia wskazują jako optymalną opcję terapeutyczną zastosowanie następujących schematów:

- OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV lub
- SOF/LDV ± RBV lub
- GZR/EBR ± RBV lub
- VLP/SOF, SMV/SOF lub DCV/SOF.

Podobnie jak w przypadku pacjentów uprzednio nieleczonych PGE HCV u pacjentów zakażonych GT1b po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia dopuszcza zastosowanie schematu ASA+DCV. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT1, bez marskości wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	NHS	WHO
OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF/LDV ± RBV	12–24 tyg.	12 tyg.	8–24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
GZR/EBR ± RBV	12–16 tyg.	12 tyg. 16 tyg. ^a	12-16 ^a tyg.	12–16 tyg.	-	-
ASA + DCV ^b	24 tyg.	-	-	-	-	-
SMV/SOF	-	12 tyg.	x	-	-	12 tyg.
DCV/SOF	-	12 tyg.	12-24 tyg.	-	12 tyg.	12 tyg.
SOF/VLP	-	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	-	-
pegIFNα/RBV + SOF	-	x	-	-	-	-

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	NHS	WHO
pegIFN α /RBV + SMV	-	x	-	-	-	-

Schemat rekomendowany; schemat rekomendowany alternatywnie; schemat nierekomendowany;

a) Zalecany tylko u pacjentów z GT 1a;

b) Zalecany tylko u pacjentów z GT 1b.

W przypadku pacjentów z zakażeniem HCV GT1 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia i z marskością wątroby zaleca się podobne schematy leczenia, co w populacji pacjentów bez marskości, aczkolwiek należy rozważyć wydłużenie terapii. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.

Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT1, z marskością wątroby

Schemat leczenia	PGE HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	NHS	WHO
OMB/PAR/RIT + DAS \pm RBV	12–24 tyg.	12 tyg. ^a 24 tyg.	12-24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
SOF/LDV \pm RBV	12–24 tyg.	12–24 tyg.	12-24 tyg.	12 -24 tyg.	12 tyg.	12–24 tyg.
GZR/EBR \pm RBV	12–16 tyg.	12 tyg. 16 tyg.	12-16 tyg.	12–16 tyg.	-	-
ASA + DCV ^a	24 tyg.	-	-	-	-	-
SOF/VLP \pm RBV	-	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	-	-
SMV/SOF	-	24 tyg.	x	-	-	12–24 tyg.
DCV/SOF	-	24 tyg.	12-24 tyg.	-	12 tyg. ^c	12–24 tyg.
pegIFN α /RBV + SOF	-	x	-	-	-	-
pegIFN α /RBV + SMV	-	x	-	-	-	-

Schemat rekomendowany; schemat rekomendowany alternatywnie; schemat nierekomendowany;

a) Zalecany tylko u pacjentów z GT 1b..

3.1.6. Pacjenci z GT4 HCV

Pacjenci dotychczas nieleczeni

Schematy terapeutyczne rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej u dotychczas nieleczonych pacjentów z zakażeniem HCV GT4 obejmują:

- SOF/LDV \pm RBV lub
- GZR/EBR lub
- OMB/PAR/RIT \pm RBV lub
- VLP/SOF lub
- DCV/SOF.

W sytuacji gdy powyższe leczenie nie może być zastosowane, polskie wytyczne zalecają rozpatrzenie terapii schematami SOF+pegIFN α +RBV lub SOF+RBV, przy czym są to schematy, które w opinii zagranicznych towarzystw nie powinny być aktualnie wykorzystywane w praktyce klinicznej. Wytyczne

EASLD jako jedyne zalecają natomiast zastosowanie terapii skojarzonej SOF/SMV. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17
Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, bez marskości wątroby

Schemat leczenia	PGE HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	WHO
OMB/PAR/RIT + RBV	-	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
OMB/PAR/RIT	12 tyg.	-	-	-	-
SOF/LDV ± RBV	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF/VLP	-	12 tyg.	12 tyg.	-	-
SOF/SMV	-	-	12 tyg.	-	-
SOF + RBV	24 tyg.	x	x	-	-
GZR/EBR	12 tyg.	12 tyg.	12-16 tyg.	12 tyg.	-
DCV/SOF	-	-	12 tyg.	-	12 tyg.
pegIFNa/RBV + SOF	12 tyg.	x	-	-	-
pegIFNa/RBV + SMV	-	x	-	-	-

Schemat rekomendowany; schemat rekomendowany alternatywnie; schemat nierekomendowany.

Pacjentom uprzednio nieleczonym z zakażeniem HCV GT4 z marskością wątroby zaleca się zbliżone do populacji pacjentów bez marskości schematy leczenia, z ewentualną modyfikacją w zakresie czasu trwania terapii. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, z marskością wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	WHO
OMB/PAR/RIT + RBV	24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
SOF/LDV ± RBV	12-24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12-24 tyg.
SOF + RBV	24 tyg.	x	x	-	-
SOF+VEL	-	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	-
GZR/EBR	12 tyg.	12 tyg.	12-16 tyg.	12 tyg.	-
SMV/SOF ± RBV	-	-	12 tyg.	-	12-24 tyg.
DCV/SOF± RBV	-	-	12 tyg.	-	12-24 tyg.
pegIFNa/RBV + SOF	12 tyg.	x	-	-	-
pegIFNa/RBV + SMV	-	x	-	-	-

Schemat rekomendowany; schemat rekomendowany alternatywnie; schemat nierekomendowany;

Pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

U chorych z zakażeniem GT4 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia wytyczne praktyki klinicznej rekomendują zastosowanie następujących schematów:

- OMB/PAR/RIT + RBV,

- SOF/LDV ± RBV,
- GZR/EBR ± RBV,
- VLP/SOF.

W przypadku niemożności zastosowania powyższych schematów pacjentom po niepowodzeniu leczenia, podobnie jak pacjentom uprzednio nieleczonym, grupa polskich ekspertów zaleca rozważenie terapii schematami SOF + pegIFN α + RBV lub SOF + RBV, jednak należy zauważyć że są to terapie obecnie niezalecane przez wytyczne zagraniczne. W przypadku nieskuteczności dostępnych schematów leczenia zaleca się oczekiwanie na nowe opcje leczenia przeciwwirusowego. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, bez marskości wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	WHO
OMB/PAR/RIT + RBV	12 tyg.	12 tyg.	12 -24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF/LDV ± RBV	12-24 tyg.	12 tyg.	12-24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
SOF + RBV	24 tyg.	x	x	-	-
SOF/VLP	-	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	-
GZR/EBR ± RBV	16 tyg.	12 –16 tyg.	12-16 tyg.	16 tyg.	-
SMV/SOF	-	-	12-24 tyg.	-	12 tyg.
DCV/SOF	-	-	12-24 tyg.	-	12 tyg.
pegIFN α /RBV + SOF	12 tyg.	x	-	-	-
pegIFN α /RBV + SMV	-	x	-	-	-

Schemat rekomendowany; schemat rekomendowany alternatywnie; schemat nierekomendowany;

Pacjentom po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia zakażonych HCV GT4 z marskością wątroby zaleca się te same schematy leczenia, co w populacji pacjentów bez marskości, przy czym w niektórych przypadkach należy rozważyć wydłużenie terapii. Szczegółowe wytyczne zebrano w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, z marskością wątroby

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	WHO
OMB/PAR/RIT + RBV	24 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
SOF/LDV ± RBV	12–24 tyg.	12 tyg. 24 tyg.	12–24 tyg.	12 tyg.	12–24 tyg.
SOF + RBV	24 tyg.	x	x	-	-
SOF/VLP	-	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	-
GZR/EBR ± RBV	16 tyg.	12 –16 tyg.	12-16 tyg.	16 tyg.	-
SMV/SOF ± RBV	-	-	12–24 tyg.	-	12–24 tyg.
DCV/SOF ± RBV	-	-	12–24 tyg.	-	12–24 tyg.
pegIFN α /RBV + SOF	12 tyg.-	x	-	-	-

Schemat leczenia	PGE-HCV	AASLD/IDSA	EASL	DVA	WHO
pegIFN α /RBV + SMV	-	X	-	-	-

Schemat rekomendowany; schemat rekomendowany alternatywnie; schemat nierekomendowany;

3.1.7. Specjalne populacje pacjentów

Pacjenci z koinfekcją HCV/HIV

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej zalecają prowadzenie terapii pacjentów z koinfekcją HCV/HIV w ten sam sposób, jak w przypadku monoinfekcji HCV, jednakże z uwzględnieniem możliwych interakcji lekowych w związku z równocześnie przyjmowanym leczeniem antyretrowirusowym (PGE HCV, AASLD/IDSA, EASL, DVA, WHO).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Najnowsze wytyczne wskazują, że terapia **chorych z zaburzeniami funkcji nerek z eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m²** powinna być prowadzona zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia zakażeń HCV. Nie ma potrzeby dostosowywania dawek w tej grupie pacjentów (PGE HCV, AASLD/IDSA, EASL, DVA).

U chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek z **eGFR < 30 mL/min/1,73 m²**, w szczególności u **pacjentów hemodializowanych**, wszystkie z odnalezionych wytycznych wskazują, iż – wybierając najbardziej odpowiednią dla pacjenta opcję terapeutyczną – należy:

- rozważać terapie bezinterferonowe,
- unikać stosowania schematów skojarzonych z RBV,
- zachować szczególną ostrożność podczas stosowania schematów z SOF (lub całkowicie ich zaniechać – DVA, EASL)
- monitorować funkcję nerek (szczególnie u pacjentów leczonych SOF).

Według wytycznych AASLD dla pacjentów zakażonych GT1a lub 1b oraz GT4 wymagających pilnego leczenia, ale nie bezzwłocznego przeszczepienia nerki, szczególnie rekomendowanym schematem leczenia jest GZR/EBR stosowany przez 12 tyg. bez modyfikacji dawkowania. Dodatkowo dla pacjentów zakażonych GT1b rekomendowanym schematem leczenia jest również OMB/PAR/RIT + DAS stosowany przez 12 do 24 tyg. (u pacjentów z marskością wątroby). Schemat ten w skojarzeniu z RBV w zredukowanej dawce, może być również alternatywnie stosowany u tej samej grupy pacjentów, lecz z zakażeniem GT1a.

Pozostałe wytyczne nie precyzują, która z dostępnych opcji leczenia jest szczególnie wskazana u chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek, przede wszystkim ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych.

4. AKTUALNY STATUS FINANSOWANIA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH

4.1. Aktualna praktyka kliniczna Polsce

W Polsce pacjenci z pWZW-C mogą korzystać z terapii refundowanej aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia w ramach dwóch programów lekowych (PL): B.71 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 18.2)” oraz B.2 „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”. Program lekowy B.2 obowiązuje od 1.05.2013 roku i obejmuje leczenie oparte na PegIFN i RBV, w tym również schematy zawierające inhibitory proteazy: telaprewir lub boceprewir. Z kolei w ramach programu lekowego B.71, utworzonego dnia 1 lipca 2015, pacjenci mogą otrzymywać bezinterferonowe terapie celowane o wysokiej skuteczności, zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej. Podstawowe kryteria kwalifikacji pacjentów oraz zasady leczenia określone w programie lekowym B.71 zostały opisane poniżej. [81]

4.1.1. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego

Do programu lekowego kwalifikowani są:

1. Pacjenci dorośli, chorzy na pWZW-C, spełniający łącznie poniższe kryteria:

- Obecność HCV RNA w surowicy krwi lub tkance wątrobowej,
- Obecność przeciwciał anti-HCV,
- Stwierdzenie włóknienia wątroby metodą elastografii lub biopsji,
- Potwierdzona obecność zakażenia HCV o genotypie zależnym od zastosowanego leczenia
 - GT1: OMB / PAR / RIT + DAS ± RBV lub SOF + LDV ± RBV,
 - GT4: OMB / PAR / RIT + RBV :
 - GT1b: DCV + ASA:
 - GT2-6: SOF + RBV ± IFN:

2. Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia interferonem lub nietolerancją wcześniejszej terapii interferonem kwalifikowani są do programu w sposób analogiczny, za wyjątkiem kryterium odnoszącym się do włóknienia wątroby, którego spełnienie nie jest wymagane w tej grupie chorych. Definicje przeciwwskazań oraz nietolerancji do leczenia IFN zgodnie z omawianym PL przedstawiono poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Przeciwwskazania do stosowania IFN i nietolerancja IFN

Przeciwwskazania do stosowania IFN	Nietolerancja IFN
Nadwrażliwość na IFN, niewyrównana marskość wątroby, zapalenie wątroby lub inna choroba o etiologii autoimmunologicznej, stan po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu, pacjenci zakwalifikowani do przeszczepienia wątroby, ciężka zwłaszcza niestabilna choroba serca, zespół metaboliczny, depresja, myśli samobójcze, próby samobójcze, choroby tarczycy, niedokrwistość, małopłytkowość, bezwzględna liczba neutrofilów <500/ μ l	Wystąpienie w trakcie wcześniejszego leczenia przynajmniej jednego z następujących stanów: nadwrażliwość na IFN, schorzenie autoimmunologiczne, zaostrzenie istniejącej uprzednio choroby towarzyszącej, obniżenie wyjściowej masy ciała o więcej niż 20%, depresja, myśli samobójcze, nieprawidłowe wartości TSH, stężenie hemoglobiny <8,5 mg%, małopłytkowość, bezwzględna liczba neutrofilów <500/ μ l

3. Pacjenci z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV, niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym wątroby [81]

4.1.2. Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu

Kryteria uniemożliwiające wzięcie udziału w programie obejmują: nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą, niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub tkance wątrobowej przy obecności przeciwciał anti-HCV, ciężką niewydolność wątroby stopienia C w klasyfikacji Childa-Pugha (nie dotyczy pacjentów kwalifikowanych do leczenia SOF w skojarzeniu z LDV lub RBV), konieczność przyjmowania leków, które mogą obniżyć aktywność osoczną SOF lub SOF w skojarzeniu z LDV, czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających, ciąża lub karmienie piersią. [81]

4.1.3. Terapie dostępne w ramach programu lekowego w Polsce

W ramach programu lekowego dostępne są następujące interwencje:

- DAS i OMB/PAR/RIT w dawkowaniu zgodnym z aktualnymi charakterystykami produktu leczniczego,
- DCV w dawce 60 mg (1 tabletkę raz dziennie) wyłącznie w skojarzeniu z asunaprewirem w dawce 100 mg podawanej dwa razy dziennie. Terapię należy stosować nie dłużej niż przez 24 tygodnie,
- SOF podawany w postaci tabletki doustnej (400 mg) raz na dobę,
- SOF/LDV przyjmowany w postaci jednej tabletki doustnej zawierającej 90 mg ledipaswiru i 400 mg sofosbuwiru raz na dobę z pożywieniem lub bez pożywienia.

Rybawiryne, niezbędną do terapii skojarzonej z SOF lub SOF/LDV należy stosować w schemacie zgodnym z rejestracją produktu leczniczego. Lek ten finansowany jest w ramach programu lekowego B2. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

PegIFN w terapii skojarzonej z SOF należy stosować w schemacie zgodnym z rejestracją produktu leczniczego. Lek ten finansowany jest w ramach programu lekowego B2. „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C”.

4.1.4. Kryteria wyłączenia pacjenta z programu

Kryteria wykluczenia pacjenta z programu obejmują pojawienie się któregokolwiek z kryteriów uniemożliwiających kwalifikację do programu, wystąpienie działań niepożądanych uzasadniających przerwanie leczenia w opinii lekarza prowadzącego terapię lub zgodnie z charakterystykami stosowanych produktów leczniczych, wystąpienie przełomu wirusologicznego w trakcie leczenia daklataswirem w skojarzeniu z asunaprewirem (zwiększenie wartości HCV RNA o więcej niż 1 log₁₀ od najniższej wartości uzyskanej w trakcie leczenia). [81]

4.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z pWZW-C. Zalecenia finansowe odnaleziono w wyniku przeszukania stron agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS), Australii (PBAC), oraz w Kanadzie (CADTH). Szczegóły dotyczące odnalezionych rekomendacji zebrano w poniższej tabeli (Tabela 22).

Zepatier (GZR/EBR)

Agencja CADTH w 2016 roku wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania preparatu Zepatier u osób z przewlekłą infekcją HCV GT1, 3 lub 4 pod warunkiem obniżenia ceny produktu. [82] Brytyjska agencja NICE oraz francuski HAS rekomendują finansowanie preparatu Zepatier u pacjentów z przewlekłą infekcją HCV GT1 lub 4. [83, 84] Agencja PBAC wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania preparatu Zepatier u pacjentów z GT1, 4, lub 6 HCV, nie rekomenduje jednak finansowania terapii GZR/EBR u chorych z GT3 HCV, ze względu na niewystarczające dane kliniczne. [85] Agencja SMC jest w trakcie opracowywania rekomendacji dla preparatu Zepatier, których publikacja planowana jest w styczniu 2017 roku. [86] Pozostałe agencje nie wydały rekomendacji odnośnie do finansowania grazoprewiru w skojarzeniu z elbaswirem w leczeniu pWZW-C.

Viekirax (OMB/PAR/RIT) ± Exviera (DAS)

Zasadność finansowania OMB/PAR/RIT ± DAS była oceniana przez AOTMiT oraz przez wszystkie zagraniczne agencje HTA.

Prezes agencji AOTMiT wydał negatywną rekomendację odnośnie do finansowania preparatów Viekirax i Exviera u osób z HCV GT 1 i 4, ze względu na zbyt wysokie koszty finansowania leku. Agencja argumentuje swoją decyzję również faktem, iż badania kliniczne dla preparatu Viekirax są przeprowadzone w krótkim horyzoncie czasowym, niepozwalającym na ocenę trwałości uzyskanej odpowiedzi na leczenie. [87, 88]

Zagraniczne agencje HTA rekomendują finansowanie preparatów Viekirax ± Exviera w leczeniu pacjentów z przewlekłą infekcją HCV GT1-4. [89–94] Agencja NICE rekomenduje finansowanie terapii skojarzonej OMB/PAR/RIT+DAS trwającej 12 tygodni w leczeniu pacjentów z genotypem HCV 1b bez marskości wątroby, zaś terapia skojarzona OMB/PAR/RIT+DAS+RBV zalecana jest u pacjentów z GT1b z wyrównaną marskością i GT1a niezależnie od marskości. Rekomendowany czas trwania terapii to 12 tygodni. U pacjentów z GT4 bez marskości wątroby rekomendowany przez NICE schemat obejmuje 12-tygodniową terapię z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT + RBV, którą należy wydłużyć do 24 tygodni u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. [94] Szkocka agencja NHS również rekomenduje finansowanie OMB/PAR/RIT + DAS w leczeniu pacjentów z GT1 oraz OMB/PAR/RIT + RBV w terapii pacjentów GT4 HCV. [89] Francuska agencja HAS oraz niemiecka agencja IQWiG rekomendują finansowanie preparatów Viekirax i Exviera w leczeniu osób z pWZW-C z GT1b oraz preparatu Viekirax w leczeniu pacjentów z GT4. [90, 91, 95] Kanadyjska agencja CADTH rekomenduje finansowanie preparatu Viekirax w skojarzeniu z Exviera w populacji pacjentów zakażonych HCV GT1, łącznie z pacjentami z wyrównaną marskością, pod warunkiem, że stopień włóknienia wątroby wynosi ≥ 2 a leczenie prowadzone jest przez doświadczonych klinicystów i koszty terapii nie przekraczają kosztów innych zalecanych schematów terapeutycznych. [92] Również australijska agencja PBAC rekomenduje finansowanie omawianych terapii u pacjentów z GT1. [93]

Sovaldi (SOF)

Prezes Agencji AOTMiT wydał negatywną rekomendację odnośnie do finansowania preparatu Sovaldi w leczeniu pacjentów z pWZW-C z GT2-6 ze względu na brak danych wskazujących na wpływ sofosbuwiru na kliniczne istotne punkty końcowe takie, jak: marskość wątroby, rozwój raka wątrobowokomórkowego i śmiertelność oraz brak badań porównawczych w populacji pacjentów z GT4- 6. Ponadto wątpliwości Prezesa AOTMiT budziły stosunkowo krótkie doświadczenie kliniczne ze stosowaniem SOF oraz brak efektywności kosztowej. [96] Francuska agencja HAS rekomenduje finansowanie SOF w pełnym zakresie zarejestrowanych wskazań. [97] W opinii HAS SOF powinien być podawany w pierwszej kolejności pacjentom z wysokim stopniem włóknienia, a także niezależnie od włóknienia u chorych oczekujących na transplantację, kobiet planujących ciążę, narkomanów, osób zainfekowanych HIV, więźniów oraz osób z pozawątrobową manifestacją choroby. [97] Kanadyjska agencja CADTH rekomenduje finansowanie SOF u pacjentów z pWZW-C z wyrównaną chorobą wątroby, w tym u osób z marskością narządu pod warunkiem redukcji ceny leku. Terapia trójlekowa SOF + PegIFN + RBV rekomendowana jest u wcześniej nieleczonych pacjentów z GT1 oraz włóknieniem w stadium F2–F4. Z kolei terapia SOF + RBV uzyskała pozytywną rekomendację u pacjentów z GT2 lub 3 wcześniej leczonych PegIFN+RBV lub z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN/RBV, z włóknieniem wątroby w stadium F2–F4. Czas trwania terapii nie powinien przekroczyć 12 tygodni dla chorych z GT1 lub 2 i 24 tygodni dla chorych z GT3. [98]

Brytyjska agencja NICE wydała pozytywną rekomendację odnośnie do finansowania SOF w skojarzeniu z PegIFN+RBV u wszystkich pacjentów z GT1. W przypadku GT2, u chorych z GT2 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz u osób z przeciwwskazaniami do terapii IFN

rekomenduje się leczenie SOF+RBV. W przypadku zakażenia GT3 HCV, u osób po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz u osób z marskością rekomenduje się leczenie SOF+PegIFN+RBV, natomiast SOF+RBV można stosować u osób z marskością oraz współistniejącymi przeciwwskazaniami do terapii IFN. [99] Szkocka agencja HAS rekomenduje stosowanie SOF u chorych z GT1-6 HCV, przy czym terapia u pacjentów z GT2 HCV oraz 24-tygodniowe leczenie SOF+RBV u chorych z GT3 powinno być zarezerwowane wyłącznie dla osób z przeciwwskazaniami do stosowania PegIFN. [100] Niemiecka agencja IQWiG rekomenduje finansowanie SOF u pacjentów z pWZW-C w pełnym zakresie wskazań rejestracyjnych. [101] Australijska agencja PBAC rekomenduje finansowanie SOF u dotychczas nieleczonych pacjentów z zakażeniem GT1-6 HCV oraz u osób wcześniej leczonych z zakażeniem GT2 i GT3 HCV. [102]

Harvoni

Agencja AOTMiT wydała negatywną rekomendację odnośnie do finansowania preparatu Harvoni u pacjentów z GT1 HCV, ze względu na brak efektywności kosztowej oraz brak danych wskazujących na wpływ terapii na klinicznie istotne punkty końcowe – tj. marskość wątroby, rozwój HCC czy śmiertelność. [103]

Zagraniczne agencje HTA wydały pozytywne opinie odnośnie do finansowania preparatu Harvoni w terapii pacjentów z HCV. Brytyjska agencja NICE zaleca finansowanie preparatu Harvoni u osób z zakażeniem GT1 oraz u chorych z GT4 po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lub z marskością wątroby. Rekomendowana długość terapii wynosi 8 tygodni u wcześniej nieleczonych pacjentów z GT1 HCV bez marskości oraz 12 tygodni – u pozostałych pacjentów. Ponadto NICE ogranicza możliwość stosowania preparatu Harvoni u chorych z marskością wątroby do pacjentów spełniających następujące kryteria: klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha; płytki krwi $\geq 75000/\text{mm}^3$, brak oznak nadciśnienia wrotnego, brak epizodów dekomensacji wątroby, brak wcześniejszego leczenia inhibitorami NS5A.

Szkocka agencja NHS w lutym 2015 roku wydała pozytywną rekomendację finansową dla Harvoni u pacjentów z zakażeniem GT1 i GT4 HCV w schematach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi. W sierpniu 2015 agencja rozszerzyła rekomendację, obejmując nimi pacjentów z GT3 niekwalifikujących się do leczenia terapią interferonową. [104, 105] Agencje HAS oraz IQWiG rekomendują finansowanie Harvoni u pacjentów z GT1, GT3 i GT4 HCV w pełnym zakresie wskazań rejestracyjnych. [106] [107] Agencja HAS podkreśla, iż w pierwszej kolejności terapią powinni zostać objęci pacjenci z włóknieniem wątroby w stopniu F2–F4. [106] Australijska agencja PBAC wydała pozytywną rekomendację finansową dla Harvoni u pacjentów z zakażeniem GT1 HCV bez względu na wcześniejszą historię leczenia. [108] Kanadyjska agencja CADTH rekomenduje finansowanie Harvoni u pacjentów z GT1 HCV pod warunkiem stwierdzenia u pacjenta zwłóknienia wątroby w stadium ≥ 2 , prowadzenia terapii przez doświadczonego lekarza oraz obniżenia ceny leku. [109]

Tabela 22.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	AOTMiT	NICE	SMC Scotland	HAS	CADTH	PBAC	IQWiG
Zepatier (Grazoprewir/ Elbaswir)	BR	R [83]	W toku [86]	R [84]	R [82]	R [85]	BR
Exviera (Dasabuwir)	NR [88]						R [95]
Viekirax (Ombitasvir / Parytaprewir / Ritonawir)	NR [87]	R [94]	R [89]	R [90]	R [92]	R [93]	R [91]
Sovaldi (Sofosbuwir)	NR [96]	R [99]	R [100]	R [97]	R [98]	R [102]	R [101]
Harvoni (Sofosbuwir / Ledipaswir)	NR [103]	R [110]	R [104, 105]	R [106]	R [109]	R [108]	R [107]

R – rekomenduje, NR – nie rekomenduje, BR – brak rekomendacji

5. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

5.1. Zepatier (GZR/EBR)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; Leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim, kod ATC: J05AX68 [60]

Mechanizm działania: Elbaswir jest inhibitorem białka wirusowego NS5A, zaangażowanego w proces replikacji materiału genetycznego wirusa i tworzenia wirionów, zaś grazoprewir jest inhibitorem proteazy NS3/4A HCV. Enzym ten działa na etapie replikacji wirusa, rozszczepiając na drodze proteolizy wirusowej poliproteiny do dojrzałych białek: NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5A. Co ważne, profile oporności dwóch bezpośrednio działających produktów przeciwwirusowych wchodzących w skład preparatu Zepatier nie nakładają się oraz wpływają na HCV w dwóch różnych stadiach cyklu replikacyjnego. [60]

Wskazania do stosowania: Leczenie pWZW-C u dorosłych. [60]

Dawkowanie: Zalecana dawka produktu Zepatier to jedna tabletką podawana raz na dobę.

Zaleca się stosowanie preparatu Zepatier przez 12 tygodni u pacjentów z GT1a, 1b i 4, zaś schemat terapeutyczny trwający 16 tygodni w skojarzeniu z RBV należy rozważyć u pacjentów z zakażeniem GT1a i GT4 HCV oraz wysokim początkowym mianem HCV RNA (>800 000 IU/ml), a także u pacjentów z GT1a i obecnością swoistych polimorfizmów NS5A powodujących ≥ 5 -krotne zmniejszenie aktywności elbaswiru w warunkach *in vitro*. [60]

Szczegółowe informacje odnośnie do długości terapii podano w poniższej tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Schematy podawania produktu leczniczego Zepatier

Genotyp HCV	Schemat	Czas trwania leczenia [tyg.]
GT1a	GZR/EBR	12 tyg.
	GZR/EBR + RBV u pacjentów, u których początkowy poziom RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności elbaswiru	16 tyg.
GT1b	GZR/EBR	12 tyg.
GT4	GZR/EBR	12 tyg.
	GZR/EBR + RBV u pacjentów, u których początkowy poziom RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml	16 tyg.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B lub C wg klasyfikacji Childa-Pugha). Jednoczesne podawanie z inhibitorami aktywności polipeptydowego transportera anionów organicznych 1B, takimi jak ryfampicyna, atazanawir, darunawir, lopinawir, sakwinawir, typranawir, kobicystat lub cyklosporyna. Jednoczesne podawanie z induktorami cytochromu P450 3A (CYP3A) lub glikoproteiny P (ang. P-gp, P-glycoprotein), takimi jak efawirenz, fenytoina, karbamazepina, bosentan, etrawiryna, modafinil lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). [60]

Działania niepożądane: Występujące bardzo często ($\geq 1/10$): ból głowy, zmęczenie. Występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zmniejszony apetyt, bezsenność, niepokój, depresja, zawroty głowy, nudności, biegunka, zaparcia, ból w górnej części jamy brzusznej, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, wymioty, świąd, łysienie, ból stawów, ból mięśni, osłabienie, drażliwość. [60]

Status rejestracyjny: Produkt Zepatier został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Merck Sharp & Dohme Limited przez Komisję Europejską dnia 22 lipca 2016 r. [111]

Status refundacyjny w Polsce: Zepatier nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.

5.2. Sovaldi (SOV)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX15 [112]

Mechanizm działania: Substancja czynna preparatu Sovaldi – sofosbuvir – to pangenotypowy inhibitor NS5B będącej RNA–zależną polimerazą RNA. SOF jest prolekiem nukleotydowym. Po podaniu podlega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu, podczas którego ulega przekształceniu do farmakologicznie czynnego trójfosforanu analogu urydyny. Aktywny lek może być wbudowany przez polimerazę NS5B do nowo powstającego RNA HCV, co prowadzi do terminacji replikacji, przez co zaburzony zostaje proces powielania materiału genetycznego wirusa. [112]

Wskazania do stosowania: Leczenie pWZW-C u dorosłych w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. [112]

Dawkowanie: Zalecana dawka to jedna tabletką 400 mg SOF przyjmowana doustnie, raz na dobę. [112]

W zależności od genotypu oraz możliwości równoczesnego podawania PegIFN lek SOF może być podawany w skojarzeniu z RBV lub PegIFN i RBV przez okres od 12 do 24 tyg.

Szczegółowe informacje odnośnie do długości terapii podano w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Schematy podawania produktu leczniczego Sovaldi

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania
Pacjenci z pWZW-C GT1,4,5,6	SOF + RBV + PegIFN α	12 tygodni ^a
	SOF + RBV ^b	24 tygodnie
Pacjenci z pWZW-C GT2	SOF + RBV	12 tygodni ^a
Pacjenci z pWZW-C GT3	SOF + RBV + PegIFN α	12 tygodni ^a
	SOF + RBV	24 tygodnie
Pacjenci z pWZW-C oczekujący na przeszczepienie wątroby	SOF + RBV	Do przeszczepienia wątroby ^b

a) Należy rozważyć wydłużenie czasu leczenia aż do 24 tygodni, zwłaszcza w przypadku podgrup, w których występuje jeden lub kilka czynników histologicznie powiązanych z mniejszymi odse kami odpowiedzi na terapie oparte na interferonie (np. zaawansowane zwłóknienie/marskość wątroby, duże początkowe miano wirusów, rasa czarna, genotyp inny niż IL28B CC, wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną; b) Czas podawania produktu u pacjentów oczekujących na przeszczepienie wątroby powinien być określony na podstawie oceny potencjalnych korzyści i ryzyka dla każdego pacjenta.

b) Tylko przy nietolerancji lub niekwalifikowaniu się do leczenia PegIFN α

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie z silnymi induktorami glikoproteiny-P. [112]

Działania niepożądane: Występujące bardzo często ($\geq 1/10$): zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wysypka, świąd, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, drażliwość, dreszcze, objawy grypopodobne, ból, gorączka. Występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, depresja, lęk, pobudzenie, zaburzenia uwagi, migrena, zaburzenia pamięci, niewyraźne widzenie, duszność, duszność wysiłkowa, kaszel, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, niestrawność, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, łysienie, sucha skóra, świąd, ból stawów, ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni, gorączka, astenia, ból w klatce piersiowej. [112]

Status rejestracyjny: Sofosbuwir (Sovaldi) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Gilead przez Komisję Europejską dnia 16 stycznia 2016 r. [113]

Status refundacyjny w Polsce: Sovaldi jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2). Lek wydawany jest pacjentom nieodpłatnie. [114]

5.3. Viekirax (OMB/PAR/RIT)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX67. [54]

Mechanizm działania: Produkt Viekirax w skojarzeniu z dazabuwirem łączy trzy substancje działające bezpośrednio przeciwwirusowo o odmiennych mechanizmach działania i niepokrywających się profilach oporności, skierowane przeciw wirusowi HCV na wielu etapach jego cyklu replikacyjnego. Rytonawir jest inhibitorem CYP3A, który zwiększa ogólnoustrojowe narażenie na parytaprewir, będący substratem CYP3A. Ombitaswir jest inhibitorem NS5A HCV, która jest konieczna do replikacji wirusa. Parytaprewir jest inhibitorem NS3/4A proteazy HCV, która jest konieczna do proteolizy poliproteiny kodowanej przez HCV (do dojrzałych postaci białek NS3, NS4A, NS4B, NS5B) i jest niezbędna do replikacji wirusa. [54]

Wskazania do stosowania: Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW-C) u dorosłych z HCV GT1 i GT4 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. [54]

Dawkowanie: Zalecana dawka produktu Viekirax wynosi 25 mg ombitaswiru, 150 mg parytaprewiru oraz 100 mg rytonawiru, czyli dwie tabletki raz na dobę z jedzeniem. [54]

W zależności od genotypu oraz marskości wątroby Viekirax może być podawany w skojarzeniu z RBV, dazabuwirem lub dazabuwirem i rybawiryną przez okres od 12 do 24 tyg.

Szczegółowe informacje odnośnie długości terapii podano w poniższej tabeli (Tabela 25).

Tabela 25.
Schematy podawania produktu leczniczego Viekirax

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + dazabuwir	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Viekirax + dazabuwir + RBV	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + dazabuwir + RBV	24 tygodnie
Genotyp 4, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	Viekirax + RBV	12 tygodni

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha), stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol (większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych systemów terapeutycznych dopochwowych). W skojarzeniu z produktem Viekirax nie można stosować produktów leczniczych, których klirens w dużym stopniu zależy od CYP3A i których zwiększone stężenie w osoczu powodowało ciężkie działania niepożądane (tj. alfuzosyny chlorowodorek, amiodaron, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, kolchicina u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, ergotamina, dihydroergotamina, ergonoiwa, metylergometryna, kwas fusydowy, lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, midazolam, triazolam, pimozyd, kwetiapina, chinidyna, salmeterol, syldenafil, tikagrelor). Przeciwwskazane jest stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 tj.: kobicystatu,

indynawiru, lopinawiru/rytonawiru, sakwinawiru, typranawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, worykonazolu, klarytromycyny, teliromycyny, koniwaptanu. Przeciwwskazane jest stosowanie z silnymi i umiarkowanymi induktorami enzymów: karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, efawirenz, newirapina, etrawiryna, enzalutamid, mitoman, ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). [54]

Działania niepożądane: Dla produktu VIEKIRAX zidentyfikowano występowanie następujących działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$) występowała bezsenność, nudności, świąd, astenia i uczucie zmęczenia; często ($\geq 1/10$ - $< 1/10$) występowała niedokrwistość. [54]

Status rejestracyjny: VIEKIRAX został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie przez Komisję Europejską dnia 15 stycznia 2015. [115]

Status refundacyjny w Polsce: Produkt VIEKIRAX jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu c terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2). Lek wydawany jest pacjentom nieodpłatnie. [114]

5.4. Exviera (EXV)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX16. [53]

Mechanizm działania: Nienukleozydowy inhibitor RNA-zależnej polimerazy RNA HCV, kodowanej przez gen NS5B wirusa, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji genomu wirusa. [53]

Wskazania do stosowania: Leczenie pWZW-C u dorosłych z zakażeniem GT1 HCV, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. [53]

Dawkowanie: Zalecana dawka to 250 mg DAS (jedna tabletką) dwa razy na dobę (rano i wieczorem). [53]

W zależności od podtypu wirusa oraz marskości wątroby Exviera musi być podawany w skojarzeniu z produktem Viekirax lub Viekirax i RBV przez okres od 12 do 24 tyg. Szczegółowe informacje odnośnie do długości terapii podano w poniższej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Schematy podawania produktu leczniczego Exviera

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	Exviera + OMB / PAR / RIT	12 tygodni
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Exviera + OMB / PAR / RIT + RBV	12 tygodni

Populacja pacjentów	Leczenie	Czas trwania leczenia
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Exviera + OMB / PAR / RIT + RBV	24 tygodnie

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol, takich jak większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych systemów terapeutycznych dopochwowych. Stosowanie produktu Exviera w skojarzeniu z silnymi lub umiarkowanymi induktorami enzymów tj.: karbamazepiną, fenytoina, fenobarbitralem, efawirenzem, newirapinę, etawiryną, enzalutamidem, mitotanem, ryfampicyną, dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*) a także z silnymi inhibitorami CYP2C8 tj.: gemfibrozylem. [53]

Działania niepożądane: U osób leczonych preparatem Exviera w skojarzeniu z OMB/PAR/RIT i RBV najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) były: uczucie zmęczenia, bezsenność, astenia, świąd i nudności. Działania niepożądane zgłaszane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to niedokrwistość i świąd. [53]

Status rejestracyjny: EXVIERA została dopuszczona do obrotu na terytorium Unii europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie przez Komisję Europejską dnia 15 stycznia 2015 r. [116]

Status refundacyjny w Polsce: EXVIERA jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2). Lek wydawany jest pacjentom nieodpłatnie. [114]

6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

6.1. Populacja docelowa

Populacja docelowa w analizach HTA została zdefiniowana w oparciu o aktualne wskazania rejestracyjne produktu Zepatier oraz zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej wydanymi przez polskie oraz zagraniczne towarzystwa zajmujące się problematyką leczenia chorób wątroby. Tym samym, populacja docelowa w analizach HTA dla produktu Zepatier obejmuje:

- dorosłych pacjentów z pWZW-C z zakażeniem GT1 lub GT4 HCV bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha.

6.2. Interwencja

- Terapia skojarzona z wykorzystaniem grazoprewiru w dawce 100 mg i elbaswiru w dawce 50 mg przyjmowanych doustnie w postaci jednej tabletki, raz na dobę przez 12 lub 16 tygodni, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

6.3. Komparatory

Komparatorem w niniejszej analizie będzie produkt lekowy Viekirax podawany raz dziennie w dawce 25 mg ombitaswiru, 150 mg parytaprewiru oraz 100 mg rytonawiru w schematach leczenia zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego, tj:

- w skojarzeniu z RBV przez 12 tyg. u chorych zakażonych GT4 HCV,
- w skojarzeniu z DAS przez 12 tyg. u chorych zakażonych GT1b HCV,
- w skojarzeniu z DAS i RBV przez:
 - 12 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV bez marskości wątroby,
 - 24 tyg. u chorych zakażonych GT1a HCV z marskością wątroby.

6.4. Punkty końcowe

Skuteczność kliniczna:

- odpowiedź wirusologiczna:
 - trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR),
 - odpowiedź wirusologiczna po zakończeniu leczenia (EOT),
 - przełom wirusologiczny,
 - nawrót choroby,
 - reinfekcja,

- niepowodzenie terapii
- jakość życia.

Bezpieczeństwo:

- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
- działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia (ze szczególnym uwzględnieniem punktów końcowych specjalnego zainteresowania: anemia, astenia, bezsenność, biegunka, ból głowy, depresja, nudności, świąd, wysypka, zmęczenie).

7. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, określającego minimalne wymagania dla analiz HTA uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych, ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Dodatkowo wytyczne opracowane przez AOTMiT zalecają, by wybór komparatora dokonywany był w oparciu o warunki polskie z uwzględnieniem rozpowszechnienia, skuteczności oraz kosztów poszczególnych terapii. Selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego. Komparatorami w analizach HTA powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą konkurować z produktem leczniczym Zepatier.

Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej

Produkt leczniczy Zepatier to dwuskładnikowy lek przeciwwirusowy, który uzyskał dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej u pacjentów z pWZW-C z wyrównaną funkcją wątroby zakażonych GT1 i GT4 HCV. Pomimo stosunkowo niedawnej rejestracji Zepatier został uwzględniony w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej, w tym w zaleceniach PGE HCV, wśród opcji rekomendowanych do leczenia pacjentów zakażonych GT1 oraz GT4 HCV. [48, 61, 62, 76]

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej opcjami najczęściej rekomendowanymi w populacji docelowej dla produktu Zepatier są terapie złożone zawierające OMB/PAR/RIT ± DAS lub SOF/LDV podawane z lub bez RBV. Niektóre wytyczne rekomendują również stosowanie innych schematów terapii skojarzonej z wykorzystaniem leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym, w tym terapii polegających na połączeniu SOF z VLP oraz skojarzeniu DCV z SOF. [20, 61, 117]

W obliczu zwiększającej się dostępności nowych terapii bezinterferonowych o wysokiej efektywności klinicznej, najnowsze wytyczne nie rekomendują już stosowania terapii złożonych, zawierających PegIFN ze względu na jego niekorzystny profil bezpieczeństwa. [61] Tym samym, najnowsze wytyczne międzynarodowe negatywnie zaopiniowały zasadność dalszego leczenia opartego na połączeniu PegIFN z SOF lub SMV, zarówno u chorych z zakażeniem GT1, jak i GT4 HCV. [61] Ponadto wytyczne AASLD oraz EASL w sposób negatywny odniosły się do dalszego stosowania schematu SOF + RBV uzasadniając swą opinię niższą skutecznością tej terapii względem technologii alternatywnych u chorych z GT1 oraz dostępnością innych leków o wysokiej skuteczności, charakteryzujących się krótszym czasem leczenia w podgrupie zakażonych GT4 HCV. [61, 62] Wytyczne Polskiej Grupy Ekspertów dopuszczają stosowanie terapii SOF + RBV, jak i PegIFN + SOF, przy czym schematy te zaleca się wyłącznie jako leczenie alternatywne, w przypadku braku dostępności do opcji preferowanych. [48]

Aktualna praktyka w Polsce

Ze względu na bardzo wysoki koszt terapii przeciw pWZW-C, aktualna praktyka kliniczna w tym obszarze związana jest w sposób ścisły z warunkami finansowania terapii ze środków publicznych.

Aktualne uwarunkowania refundacyjne w Polsce odnoszące się do leczenia pWZW-C wywołanego zakażeniami GT1 oraz GT4 HCV są w dużej mierze zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej i umożliwiają nieodpłatny dostęp do nowych technologii. Pacjenci z zakażeniami GT1 HCV w ramach istniejącego programu lekowego mogą otrzymywać takie terapie bezinterferonowe, jak: OMB/PAR/RIT + DAS lub SOF + LDV, a chorzy zakażeni podtypem GT1b HCV również DCV+ASA. Z kolei pacjenci z zakażeniem GT4 HCV mogą być leczeni OMB/PAR/RIT + RBV, SOF w skojarzeniu z RBV lub terapią interferonową polegającą na podawaniu SOF z PegIFN i RBV. Obecne uwarunkowania refundacyjne umożliwiają również leczenie interferonami bez dodatku DAA, przy czym ich zastosowanie u osób dorosłych zdarza się sporadycznie ze względu na ograniczoną skuteczność oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z technologiami nowej generacji.

Dane odnośnie rozpowszechnienia poszczególnych terapii uzyskane z portalu ikarpro.pl wskazują, iż OMB/PAR/RIT jest najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną w populacji docelowej. Po uwzględnieniu wyników sprzedażowych poszczególnych opcji oraz najnowszych danych epidemiologicznych dotyczących rozkładu genotypowego w populacji polskiej, rozpowszechnienie leku Viekirax podawanego z preparatem Exviera u chorych zakażonych GT1 HCV wynosi 66,6% w przypadku zakażeń podtypem GT1a HCV oraz 64,5% u chorych z infekcją GT1b HCV. Z kolei u pacjentów z zakażeniem GT4 HCV szacowany odsetek osób leczonych preparatem Viekirax wyniósł 59,9%. [118] Oszacowania te są zgodne ze stanowiskiem aktualnych wytycznych praktyki klinicznej wskazujących OMB/PAR/RIT + DAS oraz SOF + LDV jako opcje preferowane u chorych z GT1 oraz rekomendujących terapię OMB/PAR/RIT u pacjentów z zakażeniem GT4 HCV.

Podsumowanie

Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej, aktualny status refundacyjny oraz dane rynkowe wskazujące na rozpowszechnienie poszczególnych opcji w Polsce uznano, iż terapia złożona z wykorzystaniem OMB/PAR/RIT w połączeniu z DAS (GT1 HCV), DAS i RBV (GT1 HCV) lub RBV (GT4 HCV) przez okres od 12 do 24 tygodni stanowi najodpowiedniejszy komparator dla leku Zepatier. Dodatkowo, za wyborem leku Viekirax jako komparatora w ramach analiz HTA, przemawia jego bardzo wysoka skuteczność kliniczna potwierdzona zarówno w badaniach eksperymentalnych na dużych próbach pacjentów, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej, w których wykazano, iż terapia ta pozwala na uzyskanie SVR niemal u wszystkich pacjentów z GT1 oraz GT4 HCV. [119–125]

Mając na uwadze powyższe argumenty należy stwierdzić, iż komparatorem dla produktu Zepatier w ramach analiz HTA będzie OMB/PAR/RIT stosowany w schematach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego w skojarzeniu z DAS, DAS i RBV lub RBV,

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje odnoszące się do stosowania porównywanych interwencji w różnych podgrupach chorych (Tabela 27).

Tabela 27.
Schematy leczenia porównywane w ramach analizy HTA

Subpopulacja	Interwencja	Komparator
Genotyp 1a		
Marskość (+)	GZR/EBR12	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 24
Marskość (-)	GZR/EBR12	OMB/PAR/RIT+DAS+RBV12
Polimorfizm >5 x NS5A EBR	GZR/EBR12 GZR/EBR16+RBV	Marskość (+): OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 24
RNA HCV >800 000 j.m./ml	GZR/EBR12 GZR/EBR16+RBV	Marskość (-): OMB/PAR/RIT+DAS+RBV12
RNA HCV ≤800 000 j.m./ml	GZR/EBR12	
Genotyp 1b		
Marskość (+)		OMB/PAR/RIT+DAS+RBV 12
Marskość (-)	GZR/EBR12	OMB/PAR/RIT+DAS12
Genotyp 4		
Marskość (+)		OMB/PAR/RIT+RBV24
Marskość (-)	GZR/EBR12	OMB/PAR/RIT+RBV12
RNA HCV >800 000 j.m./ml	GZR/EBR16+RBV	Marskość (+): OMB/PAR/RIT+RBV24
RNA HCV ≤800 000 j.m./ml	GZR/EBR12	Marskość (-): OMB/PAR/RIT+RBV12

8. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Zepatier podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryiny (RBV) względem schematów leczenia zawierających ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir (OMB/PAR/RIT) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW-C, pWZW-C) bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności preparatu Zepatier zawierającego 100 mg grazoprewiru i 50 mg elbaswiru podawanego w monoterapii lub w terapii dodanej do rybawiryiny względem schematów leczenia zawierających ombitaswir, parytaprewir oraz rytonawir w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C bez marskości wątroby lub ze stwierdzoną skompensowaną marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha.

W ramach analizy ekonomicznej zostaną porównane koszty i efekty zdrowotne ocenianej interwencji z wybraną technologią opcjonalną. Wybór metodyki analizy ekonomicznej będzie zależał od wniosków opartych na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej. Jeżeli zostaną wykazane różnice istotne klinicznie w efektywności klinicznej preparatu Zepatier względem komparatorów, analiza ekonomiczna będzie przeprowadzona w formie analizy kosztów-żyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA). Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY). Koszty i efekty zdrowotne zostaną poddane dyskontowaniu zgodnie z wytycznymi AOTMiT. W przypadku braku klinicznie istotnych różnic w efektywności klinicznej preparatu Zepatier, analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimisation Analysis*, CMA).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizach zostanie przyjęty dożywotni horyzont czasowy, za czym przemawia przewlekły charakter pWZW-C oraz fakt, iż wyniki i koszty różniące ocenianych interwencji ujawniają się w ciągu całego życia chorego,.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza ekonomiczna będzie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

W ramach analizy zostanie przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone będzie największą niepewnością. Ponadto zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, w ramach analizy ekonomicznej zostanie przeprowadzone wyszukiwanie dotyczące opracowanych na świecie analiz ekonomicznych dla rozpatrywanej technologii medycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Zepatier w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby, zakażonych GT1 lub GT4 HCV.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Wybór 3-letniego horyzontu czasowego został podyktowany specyfiką problemu zdrowotnego oraz faktem, iż znaczna część kosztów związana z leczeniem generowana jest w dłuższym okresie czasu.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz rozpowszechnienie preparatu Zepatier w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji. Liczebność populacji docelowej oszacowana zostanie przy wykorzystaniu danych sprzedażowych.

W ramach analizy wyznaczone będą wydatki płatnika publicznego, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania terapii leczenia pWZW-C (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie musiał ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem preparatu Zepatier (scenariusz nowy). Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia będą przedstawione w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo zostaną przedstawione wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

9. BIBLIOGRAFIA

- Gajewski P. (red). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015*. Kraków 2015.
- Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. (2011) An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology*. 8:161.
- Panasiuk A, Flisiak R, Mozer-Lisewska I, Adamek A, Tyczyno M, Halota W, Pawłowska M, Stańczak J, Berak H, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarek A, Łapiński TW, Grzeszczuk A, Piekarska A, Tomasiewicz K, i in. (2013) Distribution of HCV genotypes in Poland. *Przegl Epidemiol* 67(1):11–16, 99–103.
- Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. (2015) Hepatitis C Virus Genotype 7, a New Genotype Originating from Central Africa. *J. Clin. Microbiol.* 53(3):967–972.
- Caraballo-Cortes K, Radkowski M. (2011) WPŁYW ZMIENNOŚCI WIRUSA ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C (HCV) NA SKUTECZNOŚĆ TERAPII PRZECIWWIRUSOWEJ. *POST. MIKROBIOL.* 50(2):131–139.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. (2015) Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 61(1):77–87.
- Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H, Horban A, Orłowska I, Simon K, Tuchendler E, Madej G, Piekarska A, Jabłkowski M, Deroń Z, Mazur W, Kaczmarczyk M, Janczewska E, Pisula A, i in. (2016) Prevalence of HCV genotypes in Poland – the EpiTer study. *Clinical and Experimental Hepatology* 2(4):144–148.
- WZW typu C już niedługo wyleczalne w 100%. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/107828> (18.3.2016).
- Tibbs CJ. (1995) Methods of transmission of hepatitis C. *J. Viral Hepat.* 2(3):113–119.
- Władysław M, Jaros P, Kobierski J. Raport systemowy WZW typy C. Konieczność zmian w organizacji systemu ochrony zdrowia. Dostęp: http://www.gwiazdanadziei.pl/download/Raport_systemowy_WZW_typu_C.pdf.
- Pisula A, Janczewska-Kazek E, Boroń-Kaczmarek A. Biologia wirusa zapalenia wątroby typu C i jej wpływ na patogenezę zakażenia. Dostęp: https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEWjVg-fvh8jLahXiJ5oKHUHWcJ4QFggcMAA&url=http%3A%2F%2F960.indexcopernicus.com%2Ffulltxt.php%3FICID%3D485997&usq=AFQjCNHIIzPRRrK2E0_hoDAtTwXlp3f1Tw&sig2=-3VzXdsbZJ-LALR6QiQDrA&cad=rja.
- Czepiel J, Biesiada G, Mach T. (2008) Wirusowe zapalenie wątroby typu C. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 118(12):1–6.
- Spontaneous Clearance versus Chronic Infection. Dostęp: <http://www.hepatitisc.uw.edu/pdf/evaluation-staging-monitoring/natural-history/core-concept/all>.
- Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. *Hepatology. A clinical textbook*. Dostęp: http://www.liver.ca/files/Professional_Education__Partnerships/Information__Resources_for_HCP/Hepatology_2014_-_A_Clinical_Textbook.pdf.
- Kozłowska J, Jabłońska J, Cianciara J. Włóknienie wątroby w przebiegu przewlekłego zakażenia wirusami HBV i HCV. Dostęp: https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwi62LzlhMrLahVCEJoKHfenC7MQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.hbv.pl%2Ftekstowe%2Fwlokniecie_watroy.doc&usq=AFQjCNH6loTSfZAnu26d9L3y4lcvD9xKMA&sig2=NIRXENq0mQAMBicOyLmCpg&bvm=bv.117218890,d.bGs&cad=rja.
- Rockey DC, Friedman SL. Chapter 6 - Hepatic Fibrosis and Cirrhosis A2 - by, Edited Thomas D. Boyer Teresa L. Wright Michael P. Manns Consulting Editor, David Zakim (red). *Zakim and Boyer's Hepatology (Fifth Edition)* Edinburgh 2006.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. (2004) Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 127(5 Suppl 1):S35-50.
- de Oliveria Andrade LJ, D'Oliveira A, Melo RC, De Souza EC, Costa Silva CA, Paraná R. (2009) Association Between Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma. *J Glob Infect Dis* 1(1):33–37.
- Krzakowski M, Zieniewicz K, Habior A, Horban A, Olszewski W, Cianciara J, Simon K, Hartleb M, Reguła J, Pacho R, Rowiński O, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M, Małkowski P, Jassem J. (2009) Rak wątrobowokomórkowy - rozpoznawanie i leczenie. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 5(4):125–140.
- WHO | Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Dostęp: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/> (9.8.2016).
- AER-hepatitis-C.pdf. Dostęp: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/hepatitis_C/Documents/aer2016/AER-hepatitis-C.pdf (9.8.2016).
- Swiss Contribution, Ministerstwo Zdrowia. (2016) Projekt „Zapobieganie zakażeniom HCV”. Dostęp: <http://www.hcv.pzh.gov.pl/News/zakonczenie-rekrutacji-i-badania-pacjentow-w-projekcie-1-usprawnienie>

- diagnostyki-hcv-oszacowanie-wystepowania-hcv-w-populacji-ogolnej-oraz-analiza-czynnikow-zwiazanych-z-wystepowaniem-hcv- (15.12.2016).
23. Ciura G (red). (2015) Konferencja. Epidemiologia, diagnostyka i terapia HCV. Wydawnictwo Sejmowe Dostęp: [http://orka.sejm.gov.pl/WydBAS.nsf/0/93F21DC0606054DDC1257E7400353CD1/\\$file/HCV.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/WydBAS.nsf/0/93F21DC0606054DDC1257E7400353CD1/$file/HCV.pdf) (15.12.2016).
 24. Rosińska M, Parda N, Stępień M. (2013) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2011 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 67(2):353–356.
 25. Flisiak R. Diagnostyka i leczenie zakażeń wirusami hepatotropowymi. *Ginekologia i Położnictwo- Nowe Trendy*; 21 marzec 2014; Poznań. .
 26. Zapadalność na HCV w Polsce. EPIMELD. Dostęp: <http://www.pzh.gov.pl/meldunki-epidemiologiczne/>.
 27. Kuszewski K, Czarkowski MP. (2001) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 1999 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 1–2(55):125–129.
 28. Mazurek J. (2001) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2000 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 55(2):325–328.
 29. Bielak A. (2003) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2001 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 1(57):125–128.
 30. Kuszewski K, Czarkowski MP. (2004) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2002 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 58(1):131–137.
 31. Czarkowski MP, Kuszewski K. (2005) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2003 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 59(2):303–308.
 32. Czarkowski MP. (2006) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2004 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 60(3):481–486.
 33. Rosińska M, Czarkowski MP. (2007) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2005 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 61(2):281–286.
 34. Bobel D, Rosińska M. (2008) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w 2006 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 62(2):325–331.
 35. Laskus I, Rosińska M. (2009) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2007 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 63(2):251–254.
 36. Stępień M, Rosińska M. (2010) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2008 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 64(2):245–250.
 37. Rosińska M, Stępień M. Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2009 roku. *Przegląd Epidemiologiczny* 65(2):265–269.
 38. Rosińska M, Radziszewski F, Stępień M. (2012) Wirusowe Zapalenie Wątroby Typu C w Polsce w 2010 roku. *Przegląd epidemiologiczny* 66(2):287–292.
 39. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (9.8.2016).
 40. Gowin E, Bereszyńska I, Adamek A, Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Wysocki J, Michalak M, Januszkiewicz-Lewandowska D. (2016) The prevalence of mixed genotype infections in Polish patients with hepatitis C. *International Journal of Infectious Diseases* 43:13–16.
 41. Wybrane badania laboratoryjne stosowane w diagnostyce chorób wątroby. Dostęp: http://www.diag.pl/fileadmin/banery/ulotki__plakaty/ulotki_lekarz/Przegląd_badan_w_diagnostyce_watrobry_2015_.pdf.
 42. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C. Dostęp: <http://www.diagnozykalaboratoryjna.eu/journal/DL1.49.R.65.pdf>.
 43. Panasiuk A. (2014) Metody oceny zapalenia, zwłóknienia i stłuszczenia wątroby. *Hepatology* 14:110–114.
 44. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. (2003) Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38(6):1449–1457.
 45. Hübscher SG. (1998) Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *J. Hepatol.* 29(6):1015–1022.
 46. Hepatitis C Virus (HCV) and HIV/HCV Coinfection: A Critical Review of Research and Treatment Volume I: Clinical Science. Dostęp: <http://www.thebodypro.com/content/art33809.html> (21.3.2016).
 47. Wykorzystanie prostych nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątroby w kwalifikacji do leczenia chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C - Epidemiological Review. Dostęp: <http://www.przeglepidemiol.pzh.gov.pl/wykorzystanie-prostych-nieinwazyjnych-metod-oceny-wloknienia-watrobry-w-kwalifikacji-do-leczenia-chorych-z-przewleklym-zapaleniem-watrobry-typu-c?lang=pl> (21.3.2016).
 48. Halota W, Flisiak R, Boroń-Kaczmarska A, Juszczyk J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. (2016) Rekomendacje leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Polskiej Grupy Ekspertów HCV - 2016. PGE Dostęp: <http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/Rekomendacje-PGE-HCV-20162.pdf>.
 49. Chmielewska A, Rychłowska M, Król E, Solarz K, Bieńkowska-Szewczyk K. (2015) Wirusowe zapalenie wątroby typu C - nowe metody leczenia i zapobiegania. *Postępy Hig Med Dosw.* (69):946–963.

72. Szymanek A, Simon K. (2013) Lekooporność HCV a stosowanie leków o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym. *Przegląd Epidemiologiczny* 67:513–515.
73. Sarrazin C. (2016) The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of Hepatology* 64(2):486–504.
74. Bell AM, Wagner JL, Barber KE, Stover KR. (2016) Elbasvir/Grazoprevir: A Review of the Latest Agent in the Fight against Hepatitis C. *Int J Hepatol* 2016:.
75. (2016) Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection: Treatment Considerations from the Department of Veterans Affairs National Hepatitis C Resource Center Program and National Viral Hepatitis Program. U.S. Department of Veterans Affairs Dostęp: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2016-03-28.pdf>.
76. Chronic Hepatitis C Infection Treatment Considerations. DVA 2016. Dostęp: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/treatment-considerations-2016-09-22.pdf> (15.12.2016).
77. NHS Scotland. National Clinical Guidelines for the treatment of HCV in adults. NHS Scotland. Dostęp: <http://www.hepatitis.scotland.org.uk/files/1514/4431/5613/national-clinical-guidelines-treatment-hepatitis-c-in-adults.pdf> (9.8.2016).
78. (2016) Hepatitis C | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0666> (21.3.2016).
79. Swiss Association for the Study of the Liver and Swiss Society for Infectious Diseases. (2016) Expert Opinion Statement on Treatment of Chronic Hepatitis C - Januar 2016. Dostęp: http://www.sginf.ch/files/treatment_of_chronic_hepatitis_c_-_januar_2016_update.pdf (21.3.2016).
80. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. (2015) An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol* 29(1):19–34.
81. B.71. Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD10 B18.2). Minister Zdrowia Dostęp: www.mz.gov.pl/_data/assets/word_doc/0006/32946/B.71.nowy-od-11.2015.docx.
82. CADTH Final Recommendation. Elbasvir/Grazoprevir. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0454_complete_Zepatier_May_25-16.pdf (23.6.2016).
83. (2016) Elbasvir–grazoprevir for treating chronicvir for treating chronic hepatitis C. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta413/resources/elbasvirgrazoprevir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82604601546181>.
84. HAS. Commision de la Transparence. 19.10.2016. Elbasvir/grazoprevir. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15357_ZEPATIER_PIC_INS_Avis2_CT15357.pdf (16.12.2016).
85. PBAC. Grazoprevir 100mg/ Elbasvir 50mg, fixed dose combination tablet, Zepatier®, Merck Sharp & Dohme Pty Ltd. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/grazoprevir-elbasvir-psd-july-2016.pdf> (16.12.2016).
86. Scottish Medicines Consortium elbasvir grazoprevir (Zepatier). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/elbasvir_grazoprevir_Zepatier (12.8.2016).
87. (2015) Rekomendacja nr 35/2015 z dnia 7 maja 2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Viekirax, ombitasvir + paritaprewir + rytonawir, tabletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10, B18.2)”. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/035/REK/RP_35_2015_Viekirax.pdf.
88. (2015) Rekomendacja nr 36/2015 z dnia 7 maja 2015 r Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Exviera, dasabuwir, tebletki powlekane, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2)”. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/036/REK/RP_36_2015_Exviera.pdf.
89. (2015) SMC No 1051/15. Ombitasvir 12,5 mg / paritaprevir 75 mg / ritonavir 50 mg (Viekirax) film coated tablet and dasabuvir 250 mg (Exviera). SMC Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ombitasvir__Viekirax__plus_dasabuvir_FINAL_May_2015_for_website.pdf.
90. HAS. Brief summary of the transparency committee opinion. Viekirax, Exviera. HAS Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/viekirax_exviera_summary_ct_14068_ct14069.pdf.
91. (2015) IQWiG Reports - Commission No A15-04. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir- Benefit assessment according to 35 a social Code Book V. IQWiG Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A15-04_Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir_Extract-of-dossier-assessment.pdf.
92. (2015) CDEC Final Recommendation. Ombitasvir / Paritaprevir / ritonavir and DASABUVIR (Holkira Pak). CADTH Dostęp: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0406-Holkira-Pak-July-22-15-e.pdf>.

93. (2015) Public Summary Document- July 2015 PBAC Meeting. Paritaprevir 75 mg, Ritonavir 50 mg, Ombitasvir 12,5 mg and Dasabuvir 250 mg +/- Ribavirin 200mg/600 mg tablets, Viekira PAK / Viekira PAK-RBV. PBAC Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/paritaprevir-ritonavir-ombitasvir-dasabuvir-psd-july-2015.pdf>.
94. (2015) NICE guidance. Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir with or without dasabuvir for treating chronic hepatitis C. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta365/resources/ombitasvirparitaprevirritonavir-with-or-without-dasabuvir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82602730453957>.
95. (2015) IQWiG Reports - Commission No. A15-03. Dasabuvir - Benefit assessment according to 35 a Social Code Book V. IQWiG Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A15-03_Dasabuvir_Extract-of-dossier-assessment.pdf.
96. (2015) Rekomendacja nr 57/2015 z dnia 25 czerwca 2015r Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Sovaldi, sofosbuvir, tabletki powlekane, 400 mg, 28 tabletek, w ramach programu lekowego: „Leczenie Sofosbuwirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 2, 3,4,5 lub 6”. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/064/REK/RP_57_2015_Sovaldi.pdf.
97. HAS. Transparency Committee opinion 14 may 2014. SOVALDI. HAS Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/sovaldi_en_ct13392_prlabo.pdf.
98. (2014) Common Drug Review. SOFOSBUVIR (Sovaldi). CADTH Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_sovaldi_august_20_2014.pdf.
99. (2015) NICE guidance. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta330/resources/sofosbuvir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82602540657349>.
100. (2014) SMC no 964/14. Sofosbuvir. SMC Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.6_-_June_2014_sofosbuvir_Sovaldi_FINAL_May_2014_for_website.pdf.
101. (2015) IQWiG Reports - Commission No. A14-05. Sofosbuvir - Benefit assessment according to 35a Social Code Book. IQWiG Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A14-05_Sofosbuvir_Extract-of-dossier-assessment.pdf.
102. (2015) Public Summary Document - March 2015 PBAC Meeting. SOFOSBUVIR. PBS Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/sofosbuvir-psd-march-2015.pdf>.
103. (2015) Rekomendacja nr 58/2015 z dnia 25 czerwca 2015 r Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir), tabletki powlekane, ledipasvir - 90 mg, sofosbuvir - 400 mg, 28 tabl., w ramach programu lekowego: Leczenie sofosbuwirem i ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2). AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/065/REK/RP_58_2015_Harvoni.pdf.
104. (2015) SMC No 1084/15. Ledipasvir/ Sofosbuvir. SMC Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ledipasvir_sofosbuvir_Harvoni_FINAL_August_2015_for_website.pdf.
105. (2015) SMC No 1030/15. Ledipasvir/ Sofosbuvir. SMC Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ledipasvir_sofosbuvir_Harvoni_FINAL_February_2015_for_website.pdf.
106. HAS. Brief summary of the transparency committee opinion. Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir). HAS Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/harvoni_summary_ct_13953.pdf.
107. (2015) IQWiG Reports - commission No. A14-44 Ledipasvir/sofosbuvir -Benefit assessment according to 35a Social Code Book. IQWiG Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A14-44_Ledipasvir-Sofosbuvir_Extract-of-dossier-assessment.pdf.
108. (2015) Public Summary Document - March 2015 PBAC Meeting. LEDIPASVIR 90MG / SOFOSBUVIR. PBAC Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/ledipasvir-sofosbuvir-psd-march-2015.pdf>.
109. (2015) Common Drug Review. CDEC Final recommendation. Ledipasvir/Sofosbuvir. CADTH Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0395_Harvoni_Mar_20-15.pdf.
110. (2015) NICE guidance. Ledipasvir-sofosbuvir dor treating chronic hepatitis C. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta363/resources/ledipasvirsofosbuvir-for-treating-chronic-hepatitis-c-82602727094725>.
111. EMA. (2016) Authorisation details - Zepatier. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004126/human_med_002001.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 \(13.12.2016\)](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004126/human_med_002001.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (13.12.2016)).
112. EMA. (2016) Charakterystyka Produktu Leczniczego - Sovaldi. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf.

113. EMA. Authorisation details - Sovaldi. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human_med_001723.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (13.12.2016).
114. Minister Zdrowia. (2016) Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2016 r. - Załącznik. Lista B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/10/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf> (13.12.2016).
115. EMA. (2015) Authorisation details - Viekirax. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003839/human_med_001838.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (13.12.2016).
116. EMA. Autorisation details - Exviera. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003837/human_med_001833.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (13.12.2016).
117. European Association for Study of Liver. (2015) EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 63(1):199–236.
118. Pochopien M, Lembas A, Fiałek K, Drzał R. (2016) Grazoprewir/elbaswir (Zepatier) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C - Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting.
119. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. (2014) Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 370(17):1594–1603.
120. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, i in. (2014) Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 370(17):1604–1614.
121. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, i in. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N. Engl. J. Med.* 370(21):1983–1992.
122. Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, Streinu-Cercel A, Caruntu FA, Curescu M, Skoien R, Ghesquiere W, Mazur W, Soza A, Fuster F, Greenbloom S, i in. (2016) Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J. Hepatol.* 64(1):19–28.
123. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Forns X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, i in. (2014) ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 370(21):1973–1982.
124. Hinrichsen H, Wedemeyer H, Christensen S, Sarrazin C, Baumgarten A, Mauss S, Hetteringer J, Kleine H. (2016) Real-world safety and effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/r ± dasabuvir ± ribavirin in the german hepatitis C registry. *51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL) in Barcelona* Oral presentation #GS07.
125. Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, Dietrich D, Flisiak R, Roberts SK, Pangerl A, Zhang Z, Martinez M, Bao Y, Calleja JL. (2016) Meta-Analysis of the Real-World Effectiveness of Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin in Patients With HCV Genotype 1 or 4 Infection. EASL Paris Special Meeting - Roadmap for a Cure Dostęp: http://www.natap.org/2016/SEASL/SEASL_08.htm.

10. SPIS TABEL

Tabela 1.	Obszar występowania genotypów HCV	14
Tabela 2.	Klasyfikacja niewydolności wątroby wg Childa i Pugh'a	17
Tabela 3.	Rozpowszechnienie WZW-C na świecie	19
Tabela 4.	Rozpowszechnienie poszczególnych genotypów HCV w Polsce	23
Tabela 5.	Opis zmian histologicznych wg skali Knodell'a	26
Tabela 6.	Szczegółowy opis skali Scheuer'a	26
Tabela 7.	Szczegółowy opis skali Ishak	27
Tabela 8.	Skala METAVIR	28
Tabela 9.	Wybrane grupy leków zarejestrowane w leczeniu HCV	31
Tabela 10.	Charakterystyka różnych typów odpowiedzi na terapię anti-HCV	33
Tabela 11.	Wpływ SVR na występowanie istotnych klinicznie punktów końcowych	35
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w WZW-C	38
Tabela 13.	Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV GT1, bez marskości wątroby	41
Tabela 14.	Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV GT1, z marskością wątroby	42
Tabela 15.	Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT1, bez marskości wątroby	42
Tabela 16.	Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT1, z marskością wątroby	43
Tabela 17.	Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, bez marskości wątroby	44
Tabela 18.	Wytyczne leczenia uprzednio nieleczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, z marskością wątroby	44
Tabela 19.	Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, bez marskości wątroby	45
Tabela 20.	Wytyczne leczenia uprzednio leczonych pacjentów z WZW-C, z HCV genotypu GT4, z marskością wątroby	45
Tabela 21.	Przeciwwskazania do stosowania IFN i nietolerancja IFN	48
Tabela 22.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie	52
Tabela 23.	Schematy podawania produktu leczniczego Zepatier	53
Tabela 24.	Schematy podawania produktu leczniczego Sovaldi	55
Tabela 25.	Schematy podawania produktu leczniczego Viekirax	56
Tabela 26.	Schematy podawania produktu leczniczego Exviera	57
Tabela 27.	Schematy leczenia porównywane w ramach analizy HTA	63

11. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Liczba zachorowań na WZW-C i wskaźnik zapadalności na 100 tys. osób w latach 1997–2016 (aktualne do 15 grudnia 2016)	21
Wykres 2.	Zapadalność na WZW-C wśród mieszkańców terenów miejskich i wiejskich w Polsce w latach 1997 – 2014 (dane z meldunków EPIMELD).....	22
Wykres 3.	Zapadalność na WZW-C wśród kobiet i mężczyzn w Polsce w latach 1999 – 2014 (dane z meldunków EPIMELD)	22
Wykres 4.	Liczba zgonów i wskaźnik umieralności na 100 tys. osób z powodu przewlekłego WZW-C w latach 1997–2013	24

12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat budowy wirusa HCV	12
Rysunek 2. Cykl replikacyjny wirusa HCV w komórce gospodarza [5]	13
Rysunek 3. Schemat postępowania diagnostycznego w WZW-C	25
Rysunek 4. Schemat przedstawiający mechanizmy działania wybranych grup leków zarejestrowanych w leczeniu HCV	32